

Inhalatives Antipsychotikum als neue Behandlungsform bei Erregtheit, Anspannung und Unruhe (Agitation) - Erster Internationaler Expertenkonsensus zu Agitation in der Psychiatrie

Dr. David Zilles, UMG



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY, 2016
VOL. 17, NO. 2, 86-128
<http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2015.1132007>

WFSBP CONSENSUS PAPER

Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus

Marina Garriga^{a,b}, Isabella Pacchiarotti^a, Siegfried Kasper^c, Scott L. Zeller^d, Michael H. Allen^e, Gustavo Vázquez^f, Leonardo Baldaçara^g, Luis San^h, R. Hamish McAllister-Williamsⁱ, Konstantinos N. Fountoulakis^j, Philippe Courtet^k, Dieter Naber^l, Esther W. Chan^m, Andrea Fagioliⁿ, Hans Jürgen Möller^o, Heinz Grunze^p, Pierre Michel Llorca^q, Richard L. Jaffe^r, Lakshmi N. Yatham^s, Diego Hidalgo-Mazzei^t, Marc Passamar^u, Thomas Messer^v, Miquel Bernardo^w and Eduard Vieta^x

^aBipolar Disorders Unit, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ^bBarcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU), Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ^cDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^dAlameda Health System, Oakland, CA 94602, USA; ^eUniversity of Colorado Depression Center, Denver, CO 80045, USA; ^fResearch Center for Neuroscience and Neuropsychology, Department of Neuroscience, University of Palermo, Buenos Aires, Argentina; ^gFederal University of Tocantins, Palmas, Tocantins, Brazil; ^hCIBERSAM, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁱInstitute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; ^jNorthumbria University and Wear NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK; ^k3rd Department of Psychiatry, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; ^lDepartment of Emergency Psychiatry and Post Acute Care, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France; ^mDepartment for Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁿCentre for Safe Medication Practice and Research, Department of Pharmacology and Pharmacy, Li Ka Shing Faculty of Medicine, the University of Hong Kong, Hong Kong, China; ^oSchool of Medicine, Department of Molecular Medicine, University of Siena, Siena, Italy; ^pDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany; ^qParacelsus Medical University, Salzburg, Austria; ^rService De Psychiatrie B, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; ^sBelmont Behavioral Hospital, Philadelphia, PA, USA; ^tMood Disorders Centre, Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ^uCentre Hospitalier Pierre-Jamet, SAUS, Albi, France; ^vDanuvius Klinik GmbH, Pfaffenhofen an der Ilm, Germany

ABSTRACT

Background Psychomotor agitation is associated with different psychiatric conditions and represents an important issue in psychiatry. Current recommendations on agitation in psychiatry are not univocal. Actually, an improper assessment and management may result in unnecessary coercive or sedative treatments. A thorough and balanced review plus an expert consensus can guide assessment and treatment decisions. **Methods** An expert task force iteratively developed consensus using the Delphi method. Initial survey items were based on systematic review of the literature. Subsequent surveys included new, re-worded or re-rated items. **Results** Out of 2175 papers assessing psychomotor agitation, 124 were included in the review. Each component was assigned a level of evidence. Integrating the evidence and the experience of the task force members, a consensus was reached on 22 statements on this topic. **Conclusions** Recommendations on the assessment of agitation emphasise the importance of identifying any possible medical cause. For its management, experts agreed in considering verbal de-escalation and environmental modification techniques as first choice, considering physical restraint as a last resort strategy. Regarding pharmacological treatment, the "ideal" medication should calm without over-sedate. Generally, oral or inhaled formulations should be preferred over i.m. routes in mildly agitated patients. Intravenous treatments should be avoided.

ARTICLE HISTORY

Received 1 December 2015
Accepted 1 December 2015

KEYWORDS

Agitation; assessment; psychiatric emergency; restraint; verbal de-escalation

Introduction

Psychomotor agitation in patients with psychiatric conditions represents a frequent phenomenon and a clinically relevant issue in psychiatry, not only in emergency settings but also during hospitalisation or in outpatient psychiatric settings. Lindenmayer described the key features generally present in patients with agitation including restlessness with excessive or

semipurposeful motor activity, irritability, heightened responsiveness to internal and external stimuli, and an unstable clinical course (Lindenmayer 2000).

The United States Food and Drug Administration (FDA) noted that several fairly consistent definitions for this behavioural phenomenon are currently put forward in the scientific literature (Gil et al. 2005). The DSM-5 (APA 2013) defines agitation as an excessive motor

Behandlungsoptionen bei Agitation

- Agitation – was ist das?
- Ursachen / ätiologische Zuordnung
- Behandlungsoptionen
- Inhalatives Loxapin (Adasuve®)
- Fallbeispiel
- Zusammenfassung – Take home

Agitation – was ist das?

- **Erregung, beschleunigte Psychomotorik**, Hyperaktivität, Hyperarousal, erhöhte Reizresponsivität
- Ärger, Wut, **Reizbarkeit, aggressives Verhalten**, Drohungen, Tötlichkeit
- **Anspannung, Angst**, Unruhe, körperliche Manifestationen wie Tremor, Zappeln, Hyperventilation
- **Unkooperativität**, Abwehrhaltung, Verweigerung, Widerstand
- **Impulsivität**, Frustrationsintoleranz, Beleidigungen, Zerstörung von Gegenständen, tätliche Angriffe, keine Berücksichtigung von Konsequenzen

Agitation – was gehört dazu?

- Erregung, beschleunigte Herzfrequenz, erhöhte Reizreaktion
- Ärger, Wut, Reizbarkeit
- Anspannung, Anspannung, Anspannung, Zappeln, Hyperaktivität
- Unkooperativität

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL
MANUAL OF
MENTAL DISORDERS
FIFTH EDITION
DSM-5™

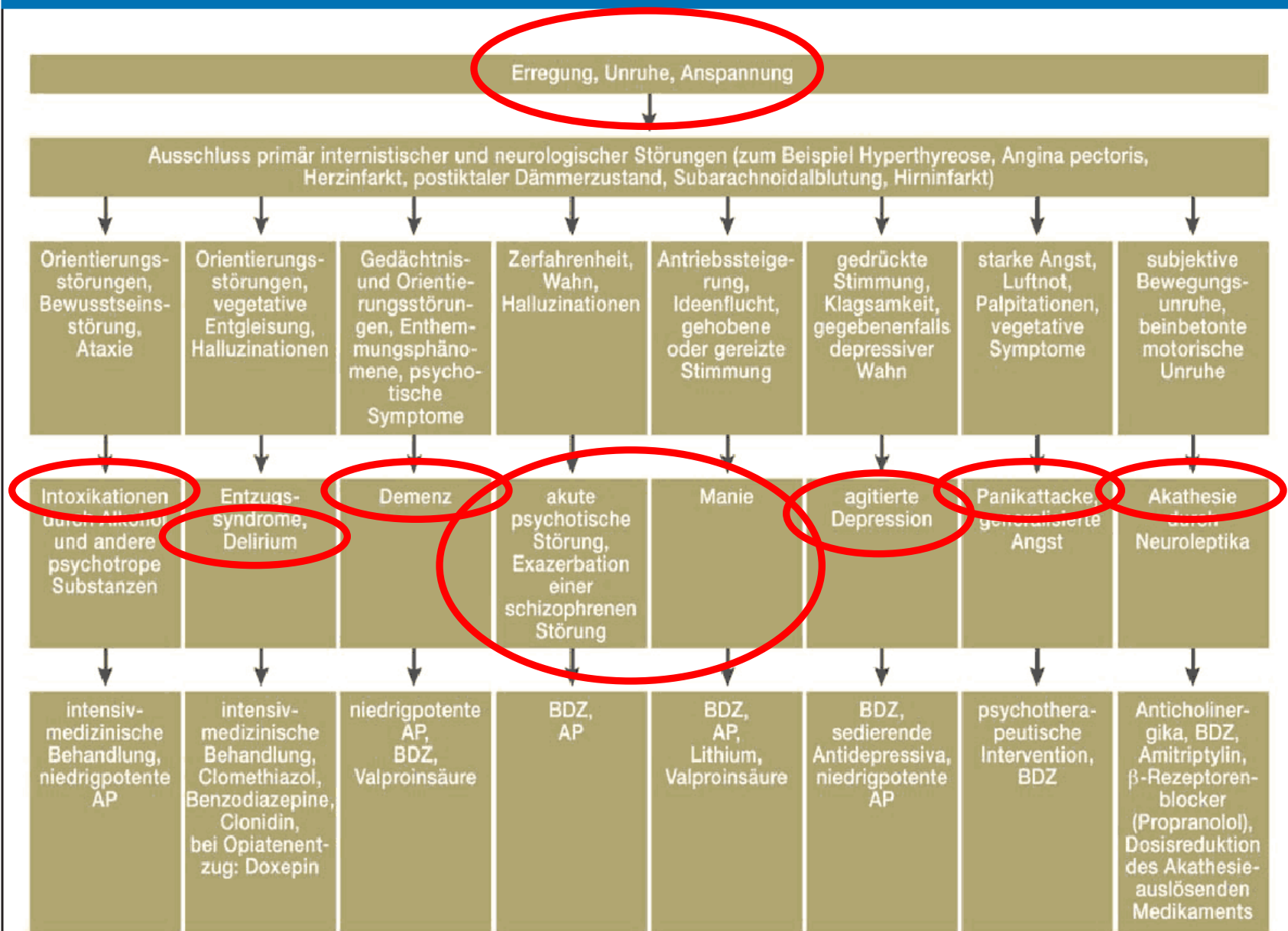
psychomotor agitation Excessive motor activity associated with a feeling of inner tension.



Behandlungsoptionen bei Erregtheit, Anspannung und Unruhe (Agitation)

- Agitation – was ist das?
- Ursachen / ätiologische Zuordnung
- Behandlungsoptionen
- Inhalatives Loxapin (Adasuve®)
- Fallbeispiel
- Zusammenfassung – Take home

GRAFIK 1



Mavrogiorgou, Paraskevi; Brüne, Martin; Juckel, Georg

Ärztlich-therapeutisches Vorgehen bei psychiatrischen Notfällen

Dtsch Arztebl Int 2011; 108(13): 222-30; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0222

Behandlungsoptionen bei Agitation

- Agitation – was ist das?
- Ursachen / ätiologische Zuordnung
- Behandlungsoptionen
- Inhalatives Loxapin (Adasuve®)
- Fallbeispiel
- Zusammenfassung – Take home

Agitation: Expert Consensus

THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY, 2016
VOL. 17, NO. 2, 86–128
<http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2015.1132007>



WFSBP CONSENSUS PAPER

Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus

Marina Garriga^{a,b}, Isabella Pacchiarotti^a, Siegfried Kasper^c, Scott L. Zeller^d, Michael H. Allen^e, Gustavo Vázquez^f, Leonardo Baldaçara^g, Luis San^h, R. Hamish McAllister-Williamsⁱ, Konstantinos N. Fountoulakis^j, Philippe Courtet^k, Dieter Naber^l, Esther W. Chan^m, Andrea Fagioliniⁿ, Hans Jürgen Möller^o, Heinz Grunze^p, Pierre Michel Llorca^q, Richard L. Jaffe^r, Lakshmi N. Yatham^s, Diego Hidalgo-Mazzei^a, Marc Passamar^t, Thomas Messer^u, Miquel Bernardo^b and Eduard Vieta^a

Ziele:

1. Literaturreview zu Management der Agitation
2. Delphi-Methode: klinische Empfehlungen

aetiology and differential diagnosis

1. Agitation with no provisional diagnosis or with no available information should be presumed to be from a general medical condition until proven otherwise.
2. The routine medical examination in an agitated patient should include a complete set of vital signs, blood glucose measurement (finger stick), determination of oxygenation level, and a urine toxicology test.

pharmacological intervention

12. Agitated patients should be as much as possible involved in both the selection of the type and the route of administration of any medication.
13. The **main goal** of pharmacological treatment should be to **rapidly calm the agitated patient without over-sedation.**
14. When planning involuntary pharmacological treatment team consent should be reached and the action carefully prepared.
15. Oral medications, including solutions and dissolving tablets, should be preferred to intramuscular route in mildly agitated patients.
16. **A rapid onset of the effect and the reliability of delivery are the two most important factors to consider in choosing a route of administration for the treatment of severe agitation.**

Pharmakotherapie der Agitation: Anforderungen

- Schnelles Ansprechen (Verhindern von Eskalation)
- einfache Applikation
- Sicherheit und Verträglichkeit (i.d.R. keine Zeit für Diagnostik, ausführliche Anamnese)
 - Kardial/respiratorisch
 - Interaktionen
- Grundlage für weitere Therapie, Vertrauen, Kooperativität

The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project

BETA Psychopharmacology Workgroup

NIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN

UMG

Michael P. Wilson, MD, PhD*

David Pepper, MD†

Nervenarzt 2015 · 86:1097–1110

T. Messer¹ · F.-G. Pajonk^{2,3} · M.J. Müller⁴

Tab. 4 Dosierung und Pharmakokinetik notfallpsychiatrisch relevanter Medikamente. (Nach [85])					
Medikation und Darreichungsform	Anfangsdosis	T _{max} ^a	Wiederholung möglich ^b	Maximaldosis (pro 24 h; mg)	
Oral					
Risperidon	2	1 h	2	6	} Wirk-latenz
Olanzapin	5–10	6 h	2	20	
Haloperidol ^c	5	30–60	15 min	20	
Lorazepam	2	20–30	2	12	
Intramuskulär					
Ziprasidon	10–20	15	10 mg q 2 h 20 mg q 4 h	40	
Olanzapin	10	15–45	20 min	30	} „Zwang“
Aripiprazol	9,75	1 h	2	30	
Haloperidol ^c	5	30–60	15 min	20	
Lorazepam	2	20–30	2	12	
Intravenös					
Haloperidol ^c	2–5	Sofort	4	10 ^d	

Behandlungsoptionen bei Erregtheit, Anspannung und Unruhe (Agitation)

- Agitation – was ist das?
- Ursachen / ätiologische Zuordnung
- Behandlungsoptionen
- Inhalatives Loxapin (Adasuve®)
- Fallbeispiele
- Zusammenfassung – Take home

Inhalatives Loxapin als innovative Therapieoption zur Behandlung agitierter Patienten

4.1 Anwendungsgebiete

ADASUVE wird zur schnellen Kontrolle von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung angewendet. Die Patienten sollten unmittelbar nach der Kontrolle von akuten Agitationssymptomen eine reguläre Behandlung erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ADASUVE darf nur in einem Krankenhausumfeld und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Der Patient muss nach jeder Dosis 1 Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

Staccato® Loxapin: Inhalationspulver für die schnelle Deeskalation von Agitiertheit.

Staccato®

Schnelle Absorption des Wirkstoffs ➡ Plasmaspitzen in der systemischen Zirkulation innerhalb weniger Minuten



Loxapin

Antipsychotikum mit D₂- und 5HT_{-2A}-Blockade, belegter Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil



Loxapine for schizophrenia (Review)

[Loxapine] is as effective as typical drugs in the short term (4 - 12 weeks) (Global effect: n=580, 13 RCTs; mental state: n=915, 6 RCTs). Loxapine is also as effective as atypicals (risperidone, quetiapine) (n=468, 6 RCTs).

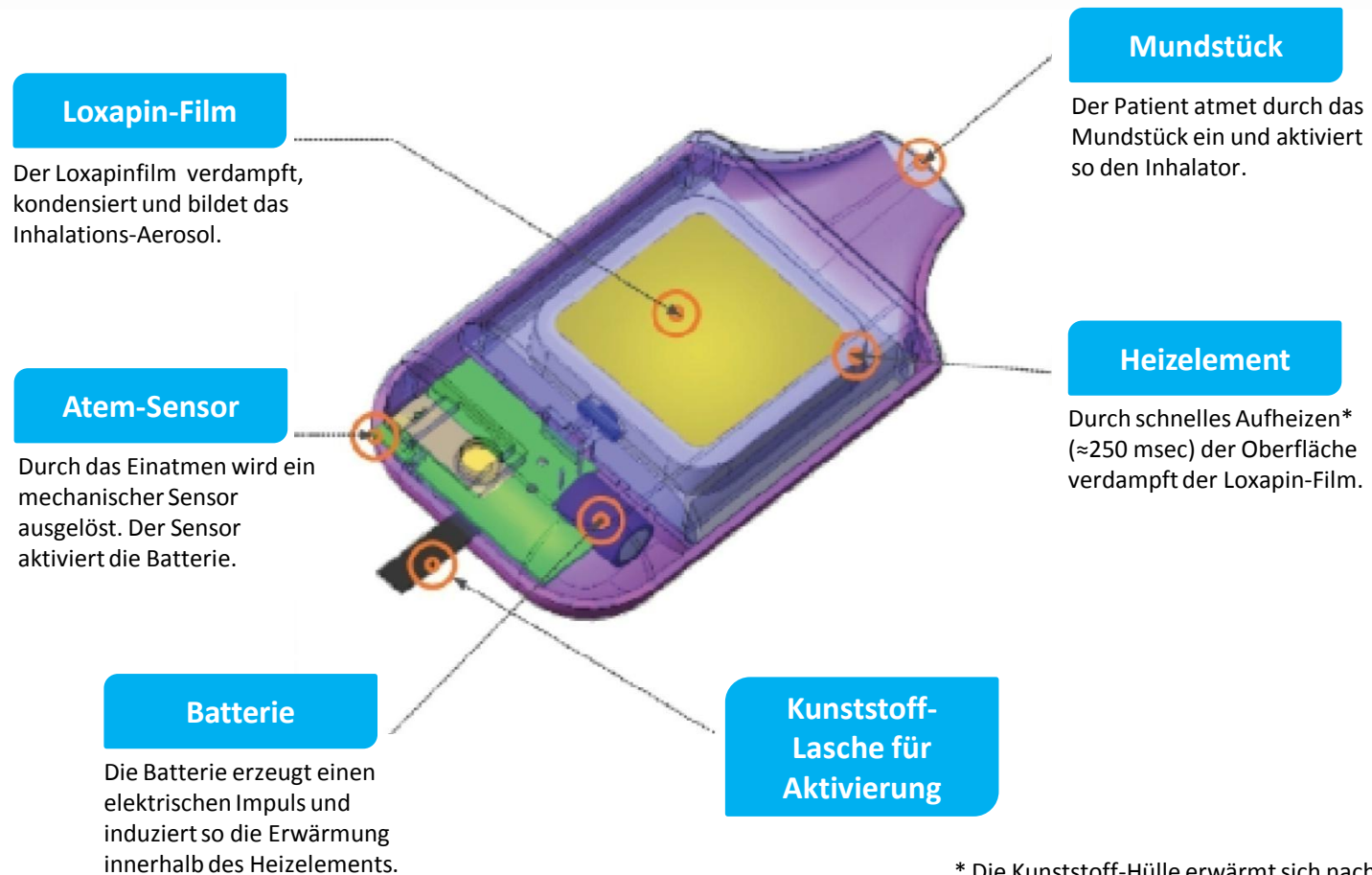
Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, Xia J. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD001943

Staccato® System



Staccato® System

Aktivierung und Wirkstoffverabreichung durch einmaliges Einatmen



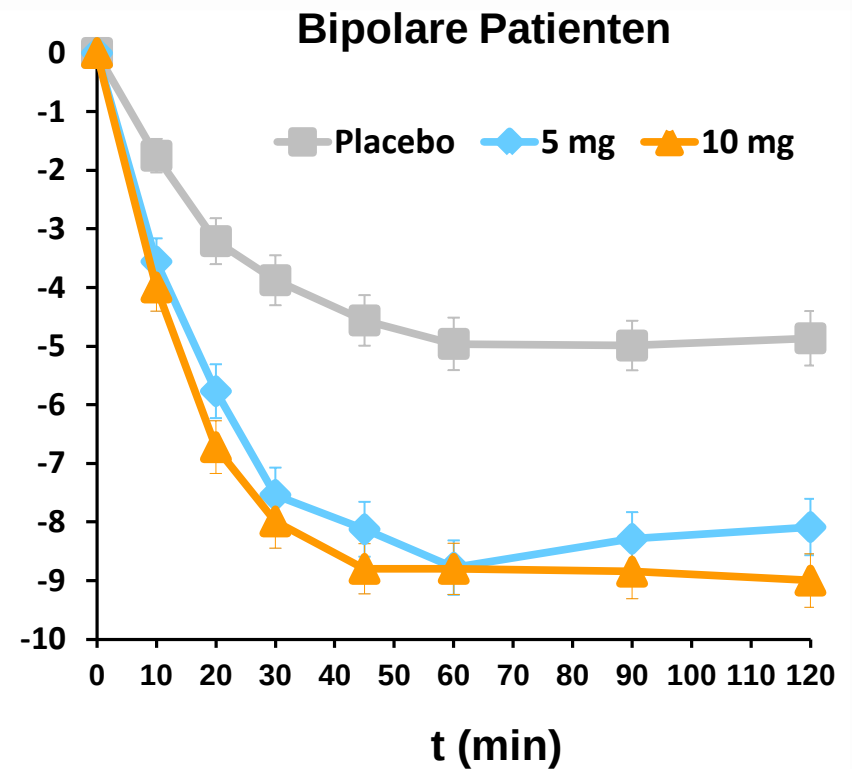
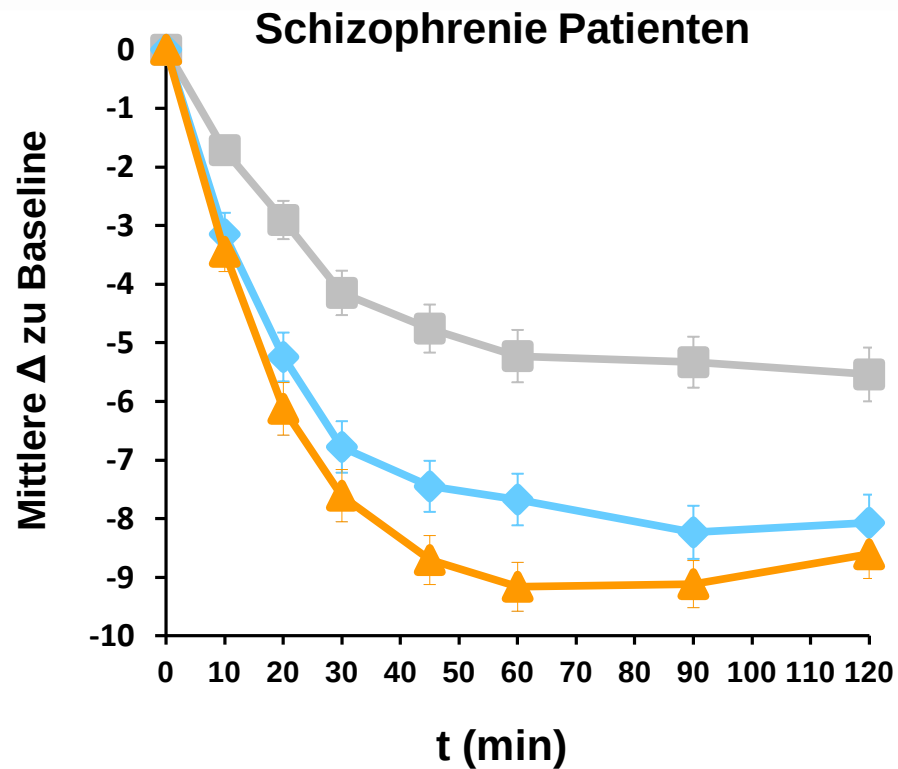
* Die Kunststoff-Hülle erwärmt sich nach dem Gebrauch für eine Dauer von 10-15 Sec. auf $\sim 40^{\circ}\text{C}$ (104°F). Die Aerosol-Temperatur steigt auf nicht mehr als 30°C (86°F).

Pharmakologische Behandlungsoptionen

Formulierung	Rationale / Verordnung	Optionen	Dosis [mg]	T _{max} [min]
Oral	für kooperative Patienten	Haloperidol	5 PO 5 IM	30-60 20
	langsamerer Wirkeintritt vs Injektion	Olanzapin	10-20 PO 10 IM	120 20
	kollaborative Option	Ziprasidon	40 – 160 PO 10-20 IM	360-480 ¹ 40
Injektion	generell als Zwangsmaßnahme empfunden	Aripiprazol	9.75 IM	30
	kann in den meisten Fällen vermieden werden	Lorazepam	2 IM 0.5 – 2 PO	12 12
	- invasiv, schmerzhaft und unangenehm für den Patienten - Beachtung der rechtlichen Grundlagen bei Einsatz von Zwangsbehandlungen	Midazolam	5 – 15 IM	40-50 ²
Inhalation	- für kooperative Patienten - Sehr schneller Wirkeintritt*	Loxapin Pulver zur Inhalation	4.5 /9.1	2

* Lessem et al. Br J Psychiatry. 2011 Jan;198(1):51-58. Kwentus et al. Bipolar Disord. 2012 Feb;14(1):31-40, ¹ Benkert et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakologie, Springer (2008): S 312; ² Gregory et al. Gregory's Pediatric Anesthesia, With Wiley Desktop Edition (2012)

PEC: zeitlicher Verlauf



Staccato Loxapin (10 mg)	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min	2 hrs
Schizophrenie	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Bipolare Störung	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Phase II/III: häufigste Nebenwirkungen

AE, N (%)	Placebo (N=263)	Staccato® Loxapin Dosis	
		5 mg (N=265)	10 mg (N=259)
Geschmacksstörung	13 (4,9%)	30 (11,3%) p=0,0102	37 (14,3%) p=0,0003
Sedierung/Somnolenz	25 (9,5%)	32 (12,1%) p=0,4005	31 (12,0%) p=0,3978
Müdigkeit	5 (1,9%)	6 (2,3%) p=1,000	3 (1,2%) p=0,7245
Reizung im Rachenbereich	1 (0,4%)	2 (0,8%) p=1,000	7 (2,7%) p=0,0364
EPMS	1 (0,4%)	5 (1,9%)	4 (1,5%)

Off-Label ?



Pharmacopsychiatry 2015; 48 - A102
DOI: 10.1055/s-0035-1558040



Case report: Effectiveness of inhalative loxapin in the treatment of therapy refractory agitation

D Zilles ¹, T Folsche ¹

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany

Kongressbeitrag



[Der Nervenarzt](#)

November 2016, Volume 87, [Issue 11](#), pp 1222–1226 | [Cite as](#)

Inhalatives Loxapin zur Notfallbehandlung bei agitierten Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

Eine Fallserie

Authors

[Authors and affiliations](#)

T. H. C. Krüger, M. A. Wollmer, P. Negt, H. Frieling, S. Jung, K. G. Kahl

Behandlungsoptionen bei Erregtheit, Anspannung und Unruhe (Agitation)

- Agitation – was ist das?
- Ursachen / ätiologische Zuordnung
- Behandlungsoptionen
- Inhalatives Loxapin (Adasuve®)
- Fallbeispiel
- Zusammenfassung – Take home

Fallbericht

m, 29a, F31.1, F19.1

Fallbericht

- Aufnahme mit manisch-gereiztem Bild
- → Aripiprazol + Valproinsäure
- Im Verlauf gute Response
- Ausgang (Konsum von MDPV)
- Extrem gespannt, impulsiv-gereizt, aggressiv
- Verbal massiv bedrohend
- → Sicherheitsdienst und Polizei

Fallbericht

- Pat. im Raucherraum
- Unter Polizeipräsenz Angebot Medikation
- ADASUVE vor ‚Spritze‘ bevorzugt
- Selbständige Inhalation
- Rasche und deutliche Response (< 5 Minuten)
- Pat. lässt sich auf Zimmer begleiten

Behandlungsoptionen bei Erregtheit, Anspannung und Unruhe (Agitation)

- Agitation – was ist das?
- Ursachen / ätiologische Zuordnung
- Behandlungsoptionen
- Inhalatives Loxapin (Adasuve®)
- Fallbeispiele
- Zusammenfassung – Take home

Take Home Messages I

- **Agitation:** Erregung, Anspannung, Unkooperativität, mangelnde Impulskontrolle und Feindseligkeit
- Polyätiologisch (**organische Ursache?**, schizophrene Psychose, Manie, Intoxikation, Delir, Panik, Akathisie, ...)
- **Therapieziele**
 - **schnelles und sicheres Ansprechen**
 - **Sicherheit/Verträglichkeit**
- Bisherige Therapieoptionen [nach (vermuteter) Ätiologie]:
 - Antipsychotika, Benzodiazepine i.m. (oral)
- **Probleme:** invasiv (= ‚Zwang‘), Wirklatenz bei oraler Applikation, EPMS, QT-Zeit, respiratorische Insuffizienz,

Take Home Messages II

- **ADASUVE® Inhalatives Loxapin** als neue Option
 - Einfache Applikation, schneller Wirkeintritt ($T_{max} < 2 \text{ min}$)
 - QT-neutral, geringes Risiko für EPMS
 - Bei Beachtung der KI Asthma, COPD gutes Sicherheitsprofil
 - Sinnvolle Erweiterung der therapeutischen Optionen bei Agitation
- **Empfehlung:** Sammeln Sie eigene Erfahrung!



By Whileexist (Own work) [Public domain], via Wikimedia Commons