

Expertenkonsens zum Assessment und Management der psychomotorischen Agitation

Thomas Messer, Pfaffenhofen an der Ilm, Dieter Naber, Hamburg, Hans Jürgen Möller, München, Heinz Grunze, Nürnberg/Heidelberg, Marina Garriga, Barcelona, Eduard Vieta, Barcelona, Siegfried Kasper, Wien

Agitation ist definiert als pathologisch gesteigerte psychomotorische Unruhe und stellt als psychiatrische Akutsituation eine besondere Herausforderung im klinischen Praxisalltag dar. Eindeutige Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Agitation fehlten jedoch in der Vergangenheit. In einer englischsprachig publizierten Übersichtsarbeit [48] wurde nach systematischer Prüfung und Bewertung der aktuellen Studienlage sowie unter Berücksichtigung individueller klinischer Expertise ein Konsens von 22 Empfehlungen zum Umgang mit psychomotorischer Agitation formuliert. Die Hintergründe und Empfehlungen des Expertenconsens werden in der vorliegenden Übersichtsarbeit für das deutschsprachige Publikum zusammengefasst und kommentiert. Dies kann Ärzten als Hilfestellung bei der Entscheidungsfindung dienen. Als eine der wichtigsten Empfehlungen stellen Interventionen auf freiwilliger Basis das Mittel der ersten Wahl für das Management des agitierten Patienten dar. Dabei können insbesondere orale oder inhalative Darreichungsformen einen wertvollen Beitrag leisten.

Schlüsselwörter: Agitation; Management; psychiatrische Akutsituation; orale oder inhalative Darreichungsformen

Psychopharmakotherapie
2017;24:142–59.

Agitation als psychiatrische Akutsituation

Psychomotorische Agitation ist bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen nicht nur im Rahmen einer Notfallaufnahme, sondern auch in der stationären und ambulanten psychiatrischen Versorgung eine häufige und klinisch relevante Akutsituation. Trotz aller Versuche einer Definition der psychomotorischen Agitation bleibt die Beschreibung dieses breitgefächerten und multifaktoriellen Syndroms weiterhin uneinheitlich. Als wesentliche Merkmale eines agitierten Verhaltens gelten jedoch Ruhelosigkeit mit überschießender, oft unproduktiver motorischer Aktivität (Auf- und Abgehen, Händeringen, Zupfen an der Kleidung usw.), Reizbarkeit, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber inneren und äußeren Stimuli sowie ein instabiler klinischer Verlauf [82]. Obgleich Aggression und Gewalt keine zentralen Elemente der Agitation sind, kann ein progredienter Verlauf des Erregungszustands zu aggressivem und gewalttätigem Verhalten führen [101, 153].

Agitation tritt vor allem als Krise im Rahmen verschiedener psychiatrischer Erkrankungen auf; hierzu zählen neben Psychosen des schizophrenen Formenkreises, bipolaren Störungen und Persönlichkeitsstörungen auch Angst- und Panikerkrankungen sowie schwere Depressionen [19, 45, 101]. Darüber hinaus kann Agitation als klinische Hauptmanifestation bei verschiedenen Erkrankungen des zentralen Nervensystems [19, 78] ebenso wie bei vielen allgemeinmedizinischen Erkrankungen imponieren [19, 147] (Tab. 1). Dies

macht die Agitation zu einem der häufigsten klinischen Probleme in psychiatrischen Einrichtungen und in der Notfallversorgung [151].

Bei Schizophrenie treten agitierte, aggressive oder gewalttätige Verhaltensweisen zumeist in Verbindung mit psychotischen oder anderen Symptomen wie Drohverhalten oder Angst auf [10, 52]. Untersuchungen zufolge zeigen 14% aller Schizophreniepatienten bei ihrer stationären Aufnahme Agitation und gewalttätiges Verhalten [131] beziehungsweise erleben etwa 20% aller schizophrenen Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf Episoden von Agitation [114].

Bei Patienten mit bipolarer Störung kann Agitation generell während allen Phasen der Erkrankung auftreten [129, 143, 116] und ist häufig die prominenteste klinische Manifestation während manischer und vor allem gemischter Episoden [104, 111, 112, 144]. Im Rahmen von Depressionen kann Agitation,

Priv.-Doz. Dr. Thomas Messer, Danuviusklinik Pfaffenhofen, Krankenhausstr. 68, 85276 Pfaffenhofen, E Mail: thomas.messer@danuviusklinik.de

Prof. Dr. Dieter Naber, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Hamburg, Hamburg

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Priv.-Doz. Dr. Heinz Grunze, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg; Suchtkrankenhilfe der Evang. Stadtmission Heidelberg gGmbH, Heidelberg

Marina Garriga, Dr. Eduard Vieta, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic Barcelona, University of Barcelona, Catalonia, Spain
O. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Kasper, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

die während einer ausgeprägten depressiven Phase imponiert, auf eine zugrundeliegende bipolare Störung [11] und ein hohes Risiko für Stimmungsschwankungen hinweisen [62]. Zudem ist das Vorliegen von Agitation und rasenden/übereilten Gedanken bei einer bipolaren Störung mit einem erhöhten Risiko für Suizidalität assoziiert [16, 105, 116]. Generell wird psychomotorische Agitation als ein möglicher Indikator für suizidales Verhalten beschrieben [92, 127]. Zur Epidemiologie der Agitation stehen bislang nur wenige Daten zur Verfügung; so liegen beispielsweise die für psychiatrische Notfallambulanzen angegebenen Prävalenzzahlen je nach Studie zwischen 4,3% [108] und 10% [59, 126]. US-amerikanischen Erhebungen zufolge besteht in psychiatrischen Notfallstationen bei bis zu 50% aller Patienten ein Risiko für das Auftreten eines psychomotorischen Erregungszustands [6, 88].

Aufgrund der klinischen Relevanz von Agitation in der Psychiatrie sind eine rasche Feststellung der auslösenden Faktoren sowie ein sofortiges therapeutisches Handeln zwingend erforderlich, um ein potenziell selbst- oder fremdgefährdendes oder sogar gewalttätiges Verhalten zu kontrollieren. Tatsächlich kann ein ineffizientes Management von Agitation zu unnötigen Zwangsmaßnahmen und Gewalteskalation führen, negative Konsequenzen für Personal und Patienten haben und eine erhebliche gesundheitsökonomische Belastung darstellen. Aus diesen Gründen gilt das effektive Management von Agitation nicht nur in akuten und/oder Notfall-Settings, sondern auch in Bezug auf die langfristige Versorgung psychiatrischer Patienten als wichtiges Ziel [19] und sollte sich daher unbedingt an empirisch erarbeiteten, aktuellen Best-Practice-Beispielen orientieren [3].

Verschiedene Organisationen bieten für das ärztlich-therapeutische Vorgehen bei Agitation Orientierungshilfen; hierzu zählen vor allem die American Association for Emergency Psychiatry (AAEP) [56] mit dem Project BETA (Best practises in evaluation and treatment of agitation), das American Col-

lege of Emergency Physicians (ACEP) [83] sowie die Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) zusammen mit den Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) [138]. Vom United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wurde im Jahr 2005 eine Leitlinie zum Thema der Agitation erstellt und im Jahr 2015 überarbeitet [99]. Zudem haben sowohl die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) als auch die Austrian Society for Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry jüngst allgemeine Empfehlungen für den Umgang mit akuter Agitation bei Schizophrenie [52] und für die Behandlung der Agitation in psychiatrischen Notdiensten entwickelt [67]. Die S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) befindet sich derzeit im Konsentierungsprozess der AWMF.

Zielsetzung und Methoden

Die derzeit verfügbaren Leitlinien beschreiben eine Vielzahl unterschiedlicher pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Strategien zur Anwendung bei Agitation. Umfassende und eindeutige Handlungsempfehlungen zum ärztlichen Vorgehen in diesem psychiatrischen Akutfall fehlen derzeit jedoch. Zielsetzung der vorliegenden Übersichtsarbeit [48] war eine sorgfältige und ausgewogene Auswertung klinischer Daten zum Assessment und Management von Agitation bei verschiedenen psychiatrischen Grunderkrankungen sowie die Integration der derzeit verfügbaren Daten und Leitlinien in einen Expertenkonsens. Für dieses Ziel wurden relevante Studienergebnisse recherchiert und aufbereitet. Die Bewertung der methodischen Qualität der identifizierten Studien und ihrer praktischen Anwendbarkeit hinsichtlich der klinischen Fragestellung erfolgte mithilfe der Jadad-Skala [63]. Eingeschlossen wurden dabei neben klinischen Daten und den relevantesten

Tab. 1. Beispiele medizinischer und psychiatrischer Erkrankungen als Auslöser von Agitation (nach [100] unter Ergänzung durch [19, 78]).

Agitation aufgrund allgemeinmedizinischer und zentralnervöser Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Kopftrauma • Enzephalitis, Meningitis oder andere Infektionen • Morbus Parkinson, Alzheimer • Enzephalopathie (vor allem durch Leber- oder Nierenversagen) • Exposition gegenüber Umweltgiften • Stoffwechselstörungen (z. B. Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypoglykämie) • Hypoxie • Schilddrüsenerkrankungen • Anfall (postiktal) • Arzneimittelvergiftung (z. B. Antipsychotika oder Antikonvulsiva)
Agitation durch Rausch/Entzug
<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol
Agitation durch psychiatrische Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Psychotische Störung • Manische Phasen und Mischzustände • Agitierte Depression • Angststörung • Persönlichkeitsstörung • Reaktive oder situationsbedingte Agitation (Adaptionsstörung) • Störung aus dem autistischen Spektrum
Undifferenzierte Agitation (bis anderweitig nachgewiesen mutmaßlich durch eine allgemeinmedizinische Erkrankung)

Leitlinien zur Agitation auch systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Kriterien für die Suchergebnisse der Literaturrecherche waren unter anderem veröffentlichte oder im Druck befindliche Arbeiten von Dezember 1970 bis Januar 2015 zum Thema Agitation bei erwachsenen psychiatrischen Patienten (>18 Jahre). Dabei wurden nur Veröffentlichungen zum Thema Agitation bei psychiatrischen Grunderkrankungen aufgenommen, da Agitation bei Demenz und Delir aufgrund ihrer „organischen Natur“ und der großen Bandbreite unterschiedlicher Ansätze separat zu betrachten sind.

Hinsichtlich der pharmakologischen Behandlung von Agitation waren die in die finale Auswertung aufgenommenen Studien auf randomisierte, kontrollierte klinische Studien, prospektive und retrospektive große Kohortenstudien und Metaanalysen begrenzt. Die identifizierten Studien dienten als Grund-

lage für ein drei Runden umfassendes Delphi-Verfahren [65] mit internationalen Experten aus dem Gebiet der klinischen Psychologie und Psychiatrie. Auf diese Weise wurde für jedes untersuchte Item jeweils der Grad der Zustimmung oder Ablehnung ermittelt. Items, die von mindestens 80% der internationalen Experten als essenziell oder wichtig eingestuft wurden, wurden in die Empfehlungen eingeschlossen. Items, die bei der ersten Evaluierung von mindestens 65 bis 79% der Experten als essenziell oder wichtig eingestuft worden waren, wurden nach der ersten Erhebungsrunde erneut evaluiert. Von anfänglich 52 Items wurden schließlich 22 Items in die klinischen Empfehlungen für das Management und die Behandlung der psychomotorischen Agitation aufgenommen. Eine Übersicht über das methodische Vorgehen gibt **Abbildung 1**.

Ausgehend von dieser Basis wurden im Rahmen eines Expertenkonsenses 22 Handlungsempfehlungen für den Umgang mit psychomotorischer Agitation in der klinischen Praxis erstellt (**Tab. 2**). Neben Hilfestellungen beim Assessment akuter Agitation sollen diese Handlungsempfehlungen die ärztliche Entscheidungsfindung bei der Wahl einer situativen und patientenindividuellen Behandlungsstrategie unterstützen.

Assessment als wesentlicher Aspekt im Management psychiatrischer Agitation (Empfehlungen 1 und 2)

Das Assessment des agitierten Patienten wird durch verschiedene Sachverhalte erschwert. Die fehlende Kooperationsbereitschaft des Patienten und/oder seine Unfähigkeit, eine relevante Krankengeschichte anzugeben, zwingen den Arzt oftmals dazu, seine Behandlungsentscheidungen auf Basis sehr begrenzter Informationen zu treffen. So kann bei akuter Agitation in der Regel ein vollständiges psychiatrisches Assessment erst dann durchgeführt werden, wenn der Patient ruhig genug ist, um an einem psychiatrischen Gespräch teilzunehmen [134]. Das Führen psychiat-



Abb. 1. Flussdiagramm des Studiendesigns und der Ergebnisse der Auswertung zu psychomotorischer Agitation in der Psychiatrie

rischer Gespräche und die Anwendung von Skalen zur Selbsteinschätzung können agitiertes Verhalten verstärken und bergen somit das Risiko für eine Eskalation der Agitation zu Aggression bzw. Gewalt als einer wichtigen Komplikation psychomotorischer Erregungszustände [58]. Überdies kann Agitation einer der wichtigsten Hinweise auf eine unmittelbar bevorstehende, impulsive suizidale Gefährdung sein [24, 92, 122, 127]; Kliniker sollten die Einschätzung des Suizidrisikos daher früh in das Assessment agitierter Patienten integrieren.

Generell sollte das Assessment neben einer umfassenden ätiologischen und differenzialdiagnostischen Beurteilung den Einsatz geeigneter Instrumente und eine Bewertung möglicher Warnsignale für eine bevorstehende agitierte Episode einschließen. Der Arzt sollte so bald wie möglich eine erste psychiatrische Untersuchung durchführen, um die wahrscheinlichste Ursache der Agitation festzustellen und vorläufige Maßnahmen zur Beruhigung des Patienten einleiten zu können. Zudem dient die Erstbeurteilung dazu, die Möglichkeit einer ernsten, lebensbedrohlichen Erkrankung auszuschließen [102]. Sobald eine Beruhigung eingetreten ist, kann eine umfassendere psychiatrische Beurteilung stattfinden. Bei der Erstbeurteilung des agitierten Patienten ist eine definitive Diagnose nicht das vorrangige Ziel. Vielmehr sollten die Gewährleistung einer ausreichenden Sicherheit für den agitierten Patienten und seine unmittelbare Umgebung, die Erstellung einer therapeutisch relevanten Differen-

zialdiagnose sowie die Entwicklung einer angemessenen Managementstrategie das Hauptziel sein [134]. Ein wesentlicher Schritt in der Erstbeurteilung besteht darin, die der Agitation zugrunde liegende Ursache zu erkennen. Bis vor Kurzem wurden vier grundsätzlich mögliche Ursachen der Agitation beschrieben: allgemeinmedizinische Erkrankungen, Drogenrausch, primäre psychiatrische Störungen [5] sowie undifferenzierte Agitation [102]. Die aktuellen Leitlinien von Kasper et al. (2013) empfehlen hingegen eine Klassifizierung in übergeordnete Syndrome: katatonies Syndrom, manisches Syndrom, agitiertes depressives Syndrom, Bewusstseinsstörung/Delir, Suizidalität, Wahnvorstellungen/Halluzinationen, Angst-/Paniksyndrom, Alkohol und/oder Drogenkonsum, Demenz [67]. In jedem Fall sollte jedoch der agitierte Patient, bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird, in eine der zuvor genannten diagnostischen Gruppen eingeordnet werden. Grundlage einer präzisen Differenzialdiagnose der Agitation ist die Messung der Vitalparameter; zusätzlich sollte so viel wie möglich über die organmedizinische und psychiatrische Krankengeschichte des Patienten in Erfahrung gebracht werden und eine erste visuelle Untersuchung des Patienten (Erscheinung, Verhalten, Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsdefizite und kognitive Fähigkeiten) stattfinden [3]. Ergänzende fremdanamnestic Angaben und medizinische Berichte können wesentlich dazu beitragen, Informationen über frühere Diagnosen und Medikation zu

gewinnen [134]. Vor allem bei Patienten ohne Vorgeschichte einer psychiatrischen Erkrankung sollte man dabei in der Regel zunächst von einer allgemeinmedizinischen Erkrankung (Delir, kognitive Defizite) oder Intoxikation (Rausch, Entzug) als Ursache für die Agitation ausgehen [102, 134].

Nach Ausschluss akuter medizinischer Ursachen der Agitation kann eine präzise psychiatrische Beurteilung des psychischen Zustands erfolgen. Derzeit existiert hierfür kein festgelegtes psychiatrisches Standard-Assessment [31, 134]; in die Beurteilung einfließen sollten jedoch neben dem Patientengespräch und der Fremdanamnese [134] auch die psychische und allgemeinmedizinische Vorgeschichte, der soziale und familiäre Hintergrund sowie der aktuelle mentale Status des Patienten.

Empfehlung 1:

Ohne vorläufige Diagnose oder ohne vorhandene Informationen sollte bei einer Agitation zunächst von einer somatischen Erkrankung ausgegangen werden.

Empfehlung 2:

Die medizinische Routineuntersuchung eines agitierten Patienten sollte eine vollständige Feststellung der Vitalparameter, des Blutzuckers (Fingertest), der Sauerstoffsättigung und der Urintoxikologie umfassen.

Assessment-Instrumente für psychomotorische Agitation

Assessment-Instrumente können bei der Einschätzung des Schweregrads der Agitation, des Eskalationsrisikos sowie des Therapieansprechens wertvolle Hilfestellung leisten [153]. Insgesamt konnten neun Instrumente identifiziert werden, die spezifisch für das Screening und die Beurteilung des Schweregrads der Agitation eingesetzt werden (**Tab. 3**). Dabei handelt es sich primär um Messinstrumente zur Fremdbeurteilung der Agitation durch geschulte Beobachter. Zu den bekanntesten Instrumenten, die dem Arzt oder medizini-

Tab. 2. Empfehlungen gemäß Expertenkonsens zum Assessment von und Umgang mit psychomotorischer Agitation [48]

Bereich	Empfehlung	
Assessment: Ätiologie und Differenzialdiagnose	1. Ohne vorläufige Diagnose oder ohne vorhandene Informationen sollte bei einer Agitation zunächst von einer somatischen Erkrankung ausgegangen werden.	
Assessment: Assessment-Instrumente	2. Die medizinische Routineuntersuchung eines agitierten Patienten sollte eine vollständige Feststellung der Vitalparameter, des Blutzuckers (Fingertest), der Sauerstoffsättigung und der Urintoxikologie umfassen.	
Behandlung: nichtpharmakologische Intervention	3. Die Behandlung eines agitierten Patienten sollte stets mit verbaler Deeskalation, Modifikation der Umgebung und anderen Strategien beginnen, die zu einer Einbindung des Patienten führen, und nicht auf freiheitsentziehende Maßnahmen setzen.	
	4. Bei milder bis moderater Agitation sollte immer verbal deeskaliert werden, mit dem Ziel, freiheitsentziehende Maßnahmen zu vermeiden.	
	5. Freiheitsentziehende Maßnahmen sollten nur als Ultima Ratio erwogen werden, wenn dies die einzige Möglichkeit ist, unmittelbare Gefahr abzuwenden.	
	6. Bei drohender Gewalt sollte die Sicherheit des Patienten, des Personals und anderer Patienten gewährleistet sein.	
	7. Falls Fixierung oder Isolierung erforderlich sind, ist nicht nur eine angemessene Überwachung, sondern auch die Qualitätsüberprüfung der Maßnahme notwendig.	
	8. Im Falle einer Fixierung sollte eine engmaschige, dokumentierte Überwachung verpflichtend sein. Die Vitalparameter sollten über 60 Minuten alle 15 Minuten und in den folgenden 4 Stunden oder bis zum Erwachen alle 30 Minuten erfasst werden.	
	9. Freiheitsentziehende Maßnahmen sollten beendet werden, sobald der Patient als nicht länger selbst- oder fremdgefährdend eingeschätzt wird.	
	10. Eine nicht-invasive Behandlung sollte stets einer invasiven Behandlung vorgezogen werden.	
	Behandlung: pharmakologische Intervention	11. Agitierte Patienten sollten so weit wie möglich in die Auswahl der Art der Medikation und deren Darreichungsform involviert sein.
		12. Das Hauptziel der pharmakologischen Behandlung eines agitierten Patienten sollte die schnelle Beruhigung ohne übermäßige Sedierung sein.
13. Sollte eine unfreiwillige pharmakologische Behandlung erforderlich sein, bedarf dies einer sorgfältigen Planung und Vorbereitung im Behandlungsteam.		
14. Orale Medikation, einschließlich Lösungen und Schmelztabletten, sollte der intramuskulären Darreichungsform vorgezogen werden.		
15. Schneller Wirkeintritt und zuverlässige Wirkung sind die zwei wichtigsten Faktoren bei der Auswahl der Darreichungsform für die Behandlung schwerer Agitation.		
16. Im Falle von Agitation bei Alkoholentzug sollte die Behandlung mit Benzodiazepinen der Behandlung mit Antipsychotika vorgezogen werden.		
17. Im Falle einer Agitation im Zusammenhang mit einer Alkoholintoxikation sollte die Behandlung mit Antipsychotika der Behandlung mit Benzodiazepinen vorgezogen werden.		
18. Wenn ein schneller Wirkeintritt erforderlich ist, sollte ein Antipsychotikum zum Inhalieren in Betracht gezogen werden.		
19. Der gleichzeitige Einsatz von Olanzapin i. m. und Benzodiazepinen sollte wegen möglicher gefährlicher Interaktionen vermieden werden (Hypotonie, Bradykardie und Atemdepression).		
20. Intravenöse Therapien sollten vermieden werden, es sei denn, es gibt keine Alternative.		
21. Nach der Behandlung der Agitation sollte eine systematische Einschätzung der Sedierung durchgeführt werden.		
Spezielle Subpopulationen	22. Ältere agitierte Patienten sollten mit niedrigeren Dosierungen, üblicherweise etwa einem Viertel bis der Hälfte der Standarddosis für Erwachsene behandelt werden.	

schen Personal zur Agitationsbeurteilung zur Verfügung stehen, gehört die Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component (PANSS-EC) [68]. Diese in zahlreichen klinischen Studien eingesetzte Skala umfasst fünf individuelle Items und gehört zu den am einfachsten und intuitivsten zu verwenden Skalen zur Beurteilung agitierter psychotischer Patienten [81]. Ein Beispiel für ein kürzlich entwickeltes Assessment-Tool ist die Agitation Severity Scale (ASS) zur Bestimmung des Schweregrads bei psychiatrischen Akutpatienten in Notfallszenarien [135]. Sie umfasst 21 Items zur Bewertung von mit Agitation assoziierten Verhaltensweisen und wurde anhand der klinisch bewährten Overt Agitation Severity Scale (OASS) in einer prospektiven Beobachtungsstudie an akut agitierten psychiatrischen Patienten validiert [135]. Wie die PANSS-EC ist auch die ASS einfach anzuwenden; sie erfordert nicht die Mitarbeit des Patienten und ist eine wertvolle Hilfestellung für eine schnelle Einschätzung etwa bei Notfällen.

Behandlung psychomotorischer Agitation: kritische Abwägung möglicher Interventionen

Die Agitation erfordert eine sofortige und sichere therapeutische Intervention. In den vergangenen Jahren wurden die traditionellen Methoden für die Behandlung agitierter Patienten, das heißt die routinemäßige Fixierung und Zwangsmedikation, schrittweise durch neue, zwangsfreie Ansätze ersetzt [125]. Im ersten Umgang mit dem agitierten Patienten können dabei vor allem nichtpharmakologische Methoden der Verhaltenskontrolle, wie die verbale Deeskalation, ein wertvoller Behandlungsansatz und eine Möglichkeit zur situativen Klärung sein [55, 90]. Hinzu kommt die Weiterentwicklung pharmakologischer Strategien im Laufe der letzten Jahre mit der Einführung besser verträglicher nicht-oraler Medikamente sowie neuer oraler und inhalativer Darreichungsformen [15, 115].

Tab. 3. Assessment-Instrumente zur Beurteilung psychomotorischer Agitation

Psychometrische Instrumente für das Assessment psychomotorischer Agitation im psychiatrischen Setting
• Agitation Severity Scale (ASS) [135]
• Behavioural Activity Rating Scale (BARS) [136]
• Brief Agitation Measure (BAM) [122]
• Clinical Global Impression Scale for Aggression (CGI-A) [58]
• Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) [34]
• Overt Aggression Scale (OAS) [130]
• Overt Agitation Severity Scale (OASS) [152]
• Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component (PANSS-EC) [68]
• Staff Observation Aggression Scale (SOAS) [106]
Checklisten zum Assessment der Agitation und aggressiven/gewalttätigen Verhaltens
• Broset Violence Checklist (BVC) [80]
• The Historical, Clinical, Risk Management-20 (HCR-20) [148]
• The McNeil-Binder Violence Screening Checklist (VSC) [94]

Derzeit werden vier Ansätze für den Umgang mit agitierten Patienten unterschieden: (i) Umgebungsmodifikation, (ii) Deeskalationstechniken, (iii) körperliche Fixierung oder Isolierung und (iv) pharmakologische Interventionen [113]. Diese Ansätze schließen sich weder gegenseitig aus noch sind sie in der Reihenfolge ihrer Umsetzung vorgegeben. Konkrete Ziele für den Umgang mit Agitation in der psychiatrischen Notfallbehandlung wurden von der Arbeitsgruppe des Project BETA formuliert (**Tab. 4**) [154]. Generell besteht Konsens, dass im Management von Agitation die Sicherheit des Patienten sowie Dritter [128], die Vermeidung von Zwangsmaßnahmen [5, 73] und die Bildung einer „therapeutischen Allianz“ mit dem Patienten [154] als vorrangig anzusehen sind.

Nichtpharmakologische Maßnahmen: Erst beruhigen, dann behandeln! (Empfehlungen 3 und 4)

Es gibt derzeit noch zu wenig kontrollierte Studien, die die unterschiedlichen nichtpharmakologischen Interventionen miteinander vergleichen; entsprechende Informationen stammen daher bislang vor allem aus Empfehlungen und

Tab. 4. Die sechs Ziele der psychiatrischen Notfallversorgung [nach 154]

• Ausschluss medizinischer Ursachen für die Symptome
• Rasche Stabilisierung der akuten Krise
• Vermeidung von Zwangsmaßnahmen
• Behandlung in möglichst wenig restriktiver Umgebung
• Aufbau einer therapeutischen Allianz
• Sicherung angemessener Anweisungen und Folgebetreuung

Expertenkonsensen. Eine Auswertung von 20 Referenzen zum Thema nichtpharmakologische Maßnahmen ergab als vorrangiges Ziel die Sicherheit und körperliche Unversehrtheit des Patienten und der ihn umgebenden Personen [128]. Richmond et al. (2012) sowie Marder (2006) empfehlen verschiedene der Situation angemessene Umgebungsmodifikationen wie beispielsweise das Vermitteln einer respektvollen und beruhigenden Haltung dem Patienten gegenüber, die Verringerung externer Reize durch relative Isolierung oder auch das Entfernen potenziell gefährlicher Objekte [90, 125].

Verbale Deeskalationstechniken sind eine wichtige nichtpharmakologische Maßnahme bei akuter Agitation. Ursprünglich von Stevenson und Otto (1998) als komplexer und interaktiver Prozess („talking the patient down“) beschrieben [132], lenkt die verbale Deeskalation den Patienten in Richtung eines friedlicheren persönlichen Raums. Techniken der verbalen Deeskalation haben das Potenzial, Agitation und das Risiko damit assoziierter Gewalt zu verringern. Während pharmakologische Ansätze für agitierte Patienten bereits oft beschrieben wurden, ist die Evidenz für die Wirksamkeit verbaler Strategien immer noch recht gering [125].

Empfehlung 3:

Die Behandlung eines agitierten Patienten sollte stets mit verbaler Deeskalation, Modifikation der Umgebung und anderen Strategien beginnen, die zu einer Einbindung des Patienten führen, und nicht auf freiheitsentziehende Maßnahmen setzen.

Empfehlung 4:

Bei milder bis moderater Agitation sollte immer verbal deeskaliert werden, mit dem Ziel, freiheitsentziehende Maßnahmen zu vermeiden.

Fixierung und räumliche Isolierung (Empfehlungen 5 bis 9)

Die zur Kontrolle von aggressivem und gewalttätigem Verhalten traditionell angewendeten Maßnahmen der körperlichen Fixierung und Isolierung [12] zielen darauf ab, die Bewegungsfreiheit des Patienten zu limitieren und eine eskalierende klinische Situation durch Separation der agitierten Person einzudämmen [50]. Der Einsatz von Fixierung und Isolierung bei Agitation wird kontrovers beurteilt, da diese Zwangsmaßnahmen sowohl für den Patienten als auch das Klinikpersonal physische und psychologische Schäden zur Folge haben können [43]. Aufgrund des zweifelhaften therapeutischen Erfolgs, ihres oftmals unangemessenen Einsatzes und der potenziell negativen Auswirkungen für die therapeutische Beziehung wird der Einsatz von Zwangsmaßnahmen auch von anderen Autoren infrage gestellt [51]. Die aus einer Fixierung und Isolierung resultierenden Gesundheitsschäden können gravierend sein und unter Umständen sogar zum Tod des Patienten führen; mögliche Risiken sind dabei Asphyxie, kardiale Komplikationen, stumpfes Trauma oder Strangulation [96]. Generell kann die Früherkennung von Patienten mit einem Risiko für Agitation die Notwendigkeit einer Anwendung von Zwangsmaßnahmen signifikant verringern [40].

Im Allgemeinen wird empfohlen, alle klinischen Fachkräfte in Notaufnahmen oder Bereichen der psychiatrischen Akutversorgung in verbaler Deeskalation sowie der Prävention von und dem Umgang mit agitiertem und aggressivem Verhalten zu schulen [73]. Darüber hinaus sollte bei Einsatz von Fixierung und räumlicher Isolierung ein solides Hintergrundwissen in Bezug auf die länderspezifischen rechtlichen Rahmenbedingungen zur Behandlung psychiatrischer Patienten bestehen

[64]. Ist die Anwendung von Zwangsmaßnahmen zur Schadensprävention unvermeidlich, so sollten diese jeweils nur für die kürzest mögliche Zeit und niemals als Bestrafung, aus Gründen von Bequemlichkeit oder als Ersatz für eine tatsächliche Behandlung eingesetzt werden [90, 113]. Zudem sollten Zwangsmaßnahmen aus Gründen der Sicherheit oder Wirksamkeit nur bei Anwesenheit von ausreichend geschultem Personal erfolgen. Trotzdem sollte auch beim fixierten Patienten die verbale Deeskalation fortgeführt und dem Patienten in jedem Fall Arzneimittel zur Beruhigung angeboten werden. Darüber hinaus ist bei allen fixierten oder isolierten Patienten eine Überwachung unverzichtbar, um das Ansprechen auf die Medikation zu bewerten und Komplikationen vorzubeugen.

Empfehlung 5:

Freiheitsentziehende Maßnahmen sollten nur als Ultima Ratio erwogen werden, wenn dies die einzige Möglichkeit ist, unmittelbare Gefahr abzuwenden.

Empfehlung 6:

Bei drohender Gewalt sollte die Sicherheit des Patienten, des Personals und anderer Patienten gewährleistet sein.

Empfehlung 7:

Falls Fixierung oder Isolierung erforderlich sind, ist nicht nur eine angemessene Überwachung, sondern auch die Qualitätsüberprüfung der Maßnahme notwendig.

Empfehlung 8:

Im Falle einer Fixierung sollte eine engmaschige, dokumentierte Überwachung verpflichtend sein. Die Vitalparameter sollten über 60 Minuten alle 15 Minuten und in den folgenden 4 Stunden oder bis zum Erwachen alle 30 Minuten erfasst werden.

(Anm.: Obwohl es für die genannten Intervalle keine Evidenz aus Studien gibt, war zu dieser Empfehlung ein Konsens-

grad von >90% der Experten erzielt worden. In einer Leitlinie würde das einem klinischen Konsenspunkt [KKP] entsprechen.)

Empfehlung 9:

Freiheitsentziehende Maßnahmen sollten beendet werden, sobald der Patient als nicht länger selbst- oder fremdgefährdend eingeschätzt wird.

Pharmakologischer Behandlung von Agitation (Empfehlungen 10 bis 21)

Bei Patienten, die auf nichtpharmakologische Maßnahmen nicht ansprechen oder bei denen diese nicht angezeigt sind, können medikamentöse Therapien eine wirksame Strategie zur Behandlung akuter Agitation darstellen [14]. Die ideale Medikation sollte dabei leicht zu verabreichen und nicht-traumatisierend sein; zusätzlich sollte sie eine schnelle Beruhigung ohne übermäßige Sedierung, einen schnellen Wirkeintritt sowie eine ausreichende Wirkdauer bieten und nur ein geringes Risiko für signifikante Nebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen bergen [4, 98, 156]. Muss die Verabreichung der Medikation gegen den Willen des Patienten erfolgen, so sind eine sorgfältige Planung der Maßnahme und ein Vorgehen im Team erforderlich und rechtliche Vorgaben zu beachten. Orale Darreichungsformen sind dabei intramuskulären und intravenösen Darreichungsformen vorzuziehen; bei der Wahl des Ansatzes sollten der Wirkeintritt und die Wirksamkeit berücksichtigt werden.

Für die pharmakologische Behandlung akuter Agitation werden traditionell drei Arzneimittelklassen eingesetzt: konventionelle bzw. klassische Antipsychotika, Benzodiazepine und atypische bzw. moderne Antipsychotika („Atypika“) [90]. In den vergangenen Jahren wurden die medikamentösen Strategien durch die Entwicklung neuer intramuskulärer Atypika und verschiedener neuer oraler, sublingualer und inhalativer Darreichungsformen erweitert [15, 64, 115]. Dennoch erfüllt keine der aktuellen pharmakologischen Möglich-

keiten die Kriterien einer idealen Medikation bei Agitation, weshalb es weiterhin neuer pharmakologischer Optionen bedarf [98]. Die folgenden Empfehlungen zur pharmakologischen Behandlung von Agitation in psychiatrischen Einrichtungen basieren auf insgesamt 74 klinischen Studien; dabei wurden alle derzeit verfügbaren Darreichungsformen berücksichtigt.

Empfehlung 10:

Eine nichtinvasive Behandlung sollte stets einer invasiven Behandlung vorgezogen werden.

Empfehlung 11:

Agitierte Patienten sollten so weit wie möglich in die Auswahl der Art der Medikation und deren Darreichungsform involviert sein.

Empfehlung 12:

Das Hauptziel der pharmakologischen Behandlung eines agitierten Patienten sollte die schnelle Beruhigung ohne übermäßige Sedierung sein.

Empfehlung 13:

Sollte eine unfreiwillige pharmakologische Behandlung erforderlich sein, bedarf dies einer sorgfältigen Planung und Vorbereitung im Behandlungsteam.

Empfehlung 14:

Orale Medikation, einschließlich Lösungen und Schmelztabletten, sollte der intramuskulären Darreichungsform vorgezogen werden.

Empfehlung 15:

Schneller Wirkungseintritt und zuverlässige Wirkung sind die zwei wichtigsten Faktoren bei der Auswahl der Darreichungsform für die Behandlung schwerer Agitation.

Empfehlung 16:

Im Falle von Agitation bei Alkoholentzug sollte die Behandlung mit Benzodiazepinen der Behandlung mit Antipsychotika vorgezogen werden.

Empfehlung 17:

Im Falle einer Agitation im Zusammenhang mit einer Alkoholintoxikation sollte die Behandlung mit Antipsychotika der Behandlung mit Benzodiazepinen vorgezogen werden.

Empfehlung 21:

Nach der Behandlung der Agitation sollte eine systematische Einschätzung der Sedierung durchgeführt werden.

Orale Darreichungsformen

Trotz der Einschränkungen durch den langsamen Wirkungseintritt [32, 98], und obwohl Patienten Tabletten in der Wangentasche verstecken können (sog. „cheeking“) [156], werden orale Darreichungsformen intramuskulären Präparaten in der Erstbehandlung agitierter Patienten im Allgemeinen vorgezogen [148]. In jüngster Zeit wurden zusätzlich alternative Darreichungsformen zur peroralen Verabreichung in Form schnell löslicher Tabletten, sublingualer Formulierungen oder inhalativer Aerosole entwickelt [102].

Benzodiazepine (BZD). Benzodiazepine wirken gegen Agitation, indem sie den Effekt des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) am Rezeptor verstärken. Ihr sedativer Effekt ist der wesentliche limitierende Faktor für den Einsatz von Benzodiazepinen bei Agitation, da eine Sedierung nicht das eigentliche Therapieziel ist und die Diagnose behindern kann. Für eine orale Monotherapie der Agitation mit BZD liegen derzeit noch keine kontrollierten Studien vor; die hier gegebenen Empfehlungen zu oralen Benzodiazepinen basieren lediglich auf einem Vergleich von Risperidon plus Clonazepam per os mit intramuskulärem Haloperidol (allein oder kombiniert mit BZD) bei agitierten Schizophreniepatienten [42]. In dieser Vergleichsstudie verringerte die orale BZD-Kombinationsbehandlung die psychomotorische Unruhe in einem sechswöchigen Behandlungsverlauf zu fast allen Untersuchungszeitpunkten ebenso wirksam wie intramuskuläres Haloperidol.

Antipsychotika. Antipsychotika werden bei akuter Agitation seit Jahren breitflächig angewendet; vor allem konventionelle Antipsychotika (Antipsychotika der ersten Generation) galten über viele Jahre als eine tragende Säule medikamentöser Therapiestrategien. Das konventionelle Antipsychotikum Haloperidol ist dabei das zur Behandlung akuter Agitation am besten erforschte und am häufigsten eingesetzte Arzneimittel; es gilt als Goldstandard für die Mehrzahl der Vergleichsstudien zu psychomotorischer Agitation [44, 46, 107, 132, 141, 128]. Unterschiedliche Darreichungsformen von Haloperidol werden – möglicherweise aufgrund der langen Tradition dieses Wirkstoffs – trotz der verfügbaren neuen Behandlungsoptionen weiterhin breitflächig bei psychomotorischer Agitation eingesetzt, obgleich eine kürzlich vorgelegte Cochrane-Auswertung von einem ausschließlichen Einsatz von Haloperidol bei bestimmten Indikationen (durch Psychosen induzierte Aggression und Agitation) abrät [118]. Direkte Vergleiche existieren zwischen Haloperidol und den atypischen Antipsychotika Olanzapin [69, 70, 145, 146], Quetiapin [29, 145] und Risperidon [145, 146] zur Anwendung in der Monotherapie bei agitierten psychiatrischen Patienten. Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigten sich die Atypika dabei Haloperidol in allen Studien klinisch ebenbürtig oder überlegen; dies galt unabhängig von der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung und den verwendeten Bewertungsinstrumenten. Zusätzlich waren die Atypika besser verträglich; so wurden unter Haloperidol häufiger als bei oraler Gabe von Atypika extrapyramidale Störungen (EPS) beobachtet [145]. Andere Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit traten nicht auf [145, 146]. Die kombinierte Gabe mit dem konventionellen Antipsychotikum Levomepromazin kann die Wirksamkeit von Haloperidol erhöhen; dies zeigt eine unverblindete Vergleichsstudie zwischen einer oralen Haloperidol-Monotherapie und einer oralen Kombinationstherapie mit Haloperidol plus Levomepromazin

[54]. Unter der Kombinationsbehandlung wurde bei stationären Schizophreniepatienten eine signifikant stärkere Verringerung von Agitation erzielt als mit oralem Haloperidol allein. Unter keinem der beiden Behandlungsregime wurden signifikante Auswirkungen auf die verwendeten Sicherheitsparameter (EKG, Blutdruck oder Herzfrequenz) beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass insbesondere bei höheren Dosierungen und intramuskulärer Gabe von Levomepromazin eine arterielle Hypotonie nicht selten ist.

Atypische Antipsychotika oder „Atypika“ (Antipsychotika der zweiten Generation) stellen eine neuere Behandlungsmöglichkeit der Agitation dar. Aufgrund ihrer Wirkung auf serotonerge und dopaminerge Rezeptoren unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil der Atypika, die als orale wie auch intramuskuläre Darreichungsformen zur Verfügung stehen, von dem der konventionellen Antipsychotika. So sind bei Atypika Bewegungsstörungen in der Regel geringer ausgeprägt; jedoch kommt es durch sie häufiger zu Veränderungen des Stoffwechsels. Für die Behandlung von Agitation werden derzeit vor allem die Atypika Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Aripiprazol und Quetiapin eingesetzt. Das zur Behandlung psychiatrischer Agitation am besten untersuchte orale Atypikum ist Olanzapin. Die orale Anwendung von Olanzapin bei Agitation wurde erstmals im Jahr 2001 im Rahmen einer Doppelblindstudie beschrieben [70]. Bei dieser sechswöchigen Vergleichsstudie erhielten akut agitierte, stationäre Patienten mit Schizophrenie oder schizophreniformer bzw. schizoaffectiver Erkrankung entweder Olanzapin oder Haloperidol per os. Unter oraler Olanzapin-Monotherapie kam es dabei im Vergleich zu dem konventionellen Antipsychotikum Haloperidol zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der Agitation in Woche 4, 5 und 6 [70]. Ausgehend von diesen Ergebnissen empfahlen die Autoren der Studie orales Olanzapin als Erstlinienoption bei agitierten psychiatrischen Patienten. Zwar konnte die Überlegenheit von ora-

lem Olanzapin gegenüber Haloperidol in einer zweiten Studie mit vergleichbarem Aufbau nicht bestätigt werden, jedoch erwies sich Olanzapin in dieser Folgestudie als deutlich besser verträglich als Haloperidol [69].

Auch gegenüber den Atypika Risperidon und Aripiprazol zeigt Olanzapin eine vergleichbare oder überlegene Wirksamkeit in der Behandlung von Agitation. So ergab eine direkte Vergleichsstudie von Olanzapin mit Aripiprazol per os zur Behandlung von Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, dass beide Wirkstoffe den Schweregrad der Agitation statistisch signifikant verringerten, ohne dass hierbei deutliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet wurden [71]. Jedoch kam es unter Olanzapin häufiger zu stoffwechselbezogenen Nebenwirkungen; so wurde bei mit Olanzapin behandelten Patienten im Nüchternzustand ein signifikant größerer Anstieg der Triglycerid- und Prolactinwerte sowie des Blutzuckers verzeichnet [71]. Auch bei einem direkten Vergleich zwischen Risperidon als orale Lösung und Olanzapin-Schmelztabletten zur Behandlung agitierten psychotischer Patienten erwies sich Olanzapin als klinisch ebenbürtig [53] bzw. überlegen [57]. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen ergaben sich hinsichtlich der mittleren Veränderung der Herzfrequenz nach 60 Minuten; diese war unter oraler Olanzapin-Gabe signifikant größer als unter der Vergleichsmedikation Risperidon [53].

Eine flexible Olanzapin-Dosierung scheint bei der Behandlung akuter Agitation besonders effektiv zu sein [14]. So ergab eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie an akut agitierten Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis oder bipolarer Störung Typ I (manische oder gemischte Episode), dass orales Olanzapin in flexibler Dosierung (bis zu 40 mg/Tag) den Schweregrad der Agitation wirksamer verringerte als eine feste Dosierung (Olanzapin 10 mg/Tag plus i.m. Lorazepam 4 mg/Tag nach Bedarf). In der Gruppe mit fle-

xibler Dosierung kam es im Vergleich zu einem signifikant stärkeren Rückgang des Schweregrads der Agitation ($p=0,006$). Beide Dosierungen waren gut verträglich, ohne klinisch signifikante Unterschiede im Auftreten von Somnolenz als häufigster Nebenwirkung. Obwohl der Wirkungseintritt von Olanzapin in der Studie nicht erfasst wurde, stellten die Autoren fest, dass die Gruppe mit der flexiblen Dosierung die Agitation schneller und effektiver kontrollierte, ohne dass es zu einer übermäßigen Sedierung kam [14].

Ebenfalls klinisch gut untersucht sind die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risperidon, Aripiprazol und Quetiapin in der Behandlung von psychomotorischer Agitation unterschiedlicher Genese. Während hierbei für Risperidon zahlreiche Vergleichsstudien zur Verfügung stehen [35, 37, 42, 53, 57, 79, 102, 142], stützen sich die Aussagen zu Aripiprazol [39, 66, 71, 89, 93, 117] und Quetiapin [29] vorrangig auf Vergleiche mit Placebo. In allen ausgewerteten Studien waren Aripiprazol und Quetiapin Placebo hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit deutlich überlegen. Ein direkter Vergleich von oralem Risperidon mit intramuskulärem Haloperidol ergab, dass Risperidon allein oder als adjunktive Maßnahme zu Benzodiazepinen Haloperidol in Bezug auf die Verbesserung akuter Agitation nicht unterlegen war [42]. Bei einem direkten Vergleich mit oralem Olanzapin (Schmelztablette) erwies sich Risperidon als gleichwertig oder unterlegen [53].

Eine randomisierte, einfachblinde, kontrollierte Studie über fünf Tage mit einem naturalistischen Design verglich unlängst die Wirksamkeit einer oralen Gabe von Haloperidol, Risperidon und Olanzapin zur Behandlung schwerer Agitation bei stationären Patienten mit Schizophrenie, schizophreniformer oder schizoaffectiver Störung. Alle drei Arzneimittel waren gleichermaßen wirksam zur schnellen Beruhigung; hinsichtlich motorischer unerwünschter Ereignisse wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt [146].

Zudem scheint das Risiko extrapyramidal-motorischer Störungen (EPS) unter Atypika im Vergleich zu klassischen Neuroleptika deutlich geringer [69, 145], auch wenn diese Beobachtung nicht durch alle Studien bestätigt wird [146].

Sublinguale Darreichungsformen

Asenapin-Sublingualtabletten stellen eine neue Darreichungsform atypischer Antipsychotika zur Behandlung der Agitation bei Schizophrenie und im Rahmen akut manischer oder gemischter Krankheitsphasen bei bipolarer Störung Typ I dar [98]. Die Wirksamkeit von Asenapin bei agitierten psychiatrischen Patienten wurde bislang nur in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht [119]; die Resultate weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit von sublingualem Asenapin zur Behandlung von Agitation der Wirksamkeit intramuskulärer Antipsychotika entspricht.

Intramuskuläre Darreichungsformen

Für die Behandlung akuter psychotischer Agitation ist die parenterale Gabe von Antipsychotika oder Benzodiazepinen gegenüber einer oralen Anwendung aufgrund der schnelleren Aufnahme und Bioverfügbarkeit und eines schnelleren therapeutischen Ansprechens vorteilhaft [36, 101, 155]; jedoch birgt die intramuskuläre Darreichung auch ein höheres Nebenwirkungsrisiko und führt zu einer größeren Ablehnung seitens des Patienten [98]. Für die Bewertung einer intramuskulären Verabreichung von Antipsychotika und/oder Benzodiazepinen standen insgesamt 46 Studien zur Verfügung; die umfangreichste Evidenz liegt dabei mit 38 Studien für atypische Antipsychotika vor.

Benzodiazepine. Die Benzodiazepine Lorazepam und Midazolam gehören zu den in klinischen Studien intramuskulär am häufigsten eingesetzten Benzodiazepinen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von intramuskulärem Lorazepam [1, 18, 20, 76, 100] Clonazepam [30], Flunitrazepam [41] und Midazolam [58, 87, 100, 140] wurden in einer Reihe randomisierter Vergleichsstudien mit

dem konventionellen Antipsychotikum Haloperidol verglichen; die Gabe der Benzodiazepine erfolgte dabei als Monotherapie oder in Kombination mit Haloperidol.

Im direkten Vergleich führten sowohl die untersuchten Benzodiazepine als auch Haloperidol zu einer deutlichen Reduktion der Agitation bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil [18, 76]. Als überlegen wirksam gegenüber einer Monotherapie erwies sich jedoch die kombinierte intramuskuläre Verabreichung der beiden Wirkstoffgruppen; so führte eine Kombination aus Lorazepam und Haloperidol schneller zu einer Beruhigung agitierter psychiatrischer Patienten als eine Monotherapie mit den entsprechenden Wirkstoffen [18, 20]. Generell ist bei Erwägung einer Benzodiazepin-Kombinationstherapie jedoch stets das Gefährdungspotenzial durch Arzneimittelwechselwirkungen zu berücksichtigen.

Eine eindeutige Aussage, welche Wirkstoffklasse einen schnellen Wirkungseintritt ermöglicht, konnte anhand der ausgewerteten Studien nicht getroffen werden. Während Haloperidol im Vergleich mit Clonazepam zu einem rascheren Therapieansprechen führte [30], war Flunitrazepam hinsichtlich des Wirkungseintritts Haloperidol signifikant überlegen ($p < 0,01$) [41]. Midazolam erzielte in allen untersuchten Studien eine deutlich schnellere Sedierung als die Vergleichsmedikation: So waren bei einem unverblindeten Vergleich von Haloperidol plus Promethazin mit Midazolam zur Behandlung von Agitation aufgrund von unspezifischer Psychose oder Drogenkonsum nach 20 Minuten 32% mehr Patienten in der Midazolam-Gruppe sediert als unter der Vergleichsmedikation [60, 140]. Bestätigt wird dieses Resultat durch eine doppelblinde Akutstudie (Beobachtungszeitraum: 1 Tag), in der ein Vergleich zwischen Midazolam, Haloperidol und Lorazepam bei gewalttätigen oder agitierten Patienten mit unspezifischer Psychose oder Drogenkonsum erfolgte [100]. Die Autoren stellten für Midazolam einen signifikant schnelleren Wirkungseintritt fest, verglichen

mit den anderen Behandlungsgruppen. Unterschiede im Nebenwirkungsprofil wurden zwischen den untersuchten Benzodiazepinen und Haloperidol in der Regel nicht festgestellt; lediglich in einer Studie kam es unter Haloperidol zu einem häufigeren Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen [18].

Weniger eindeutig fallen Vergleichsstudien zwischen Benzodiazepinen und den Antipsychotika Droperidol [61, 91], Olanzapin [95] und Aripiprazol [156] aus. Auch wenn unter allen Behandlungsregimen deutliche Verbesserungen in Bezug auf die Agitation beobachtet werden konnten, erwiesen sich die Antipsychotika bei gleicher Verträglichkeit hinsichtlich der Verringerung des Agitationsschweregrads generell überlegen; zusätzlich kam es unter Benzodiazepinen häufiger zu einer Übersedierung [61].

Konventionelle Antipsychotika. Die orale oder intramuskuläre Gabe von konventionellen Antipsychotika ist ein zentrales Element in der Akuttherapie psychomotorischer Erregungszustände. Das als Goldstandard für Vergleichsstudien zu Agitation geltende Haloperidol [44, 46, 107, 128, 133, 141] ist dabei der am besten untersuchte und am häufigsten eingesetzte Wirkstoff. Unseres Wissens ist die erste zu konventionellen Antipsychotika durchgeführte Studie eine randomisierte, doppelblinde Studie über einen Behandlungszeitraum von drei Tagen; Zielsetzung war der Vergleich von Chlorpromazin und Haloperidol in der Behandlung agitierter psychotischer Patienten [86]. Die Wirksamkeit war in beiden Gruppen vergleichbar; Probanden in der Chlorpromazin-Gruppe wiesen keine Unterschiede in Bezug auf die Reduktion der Agitation beziehungsweise die Anzahl der für die Behandlung zusätzlich erforderlichen Injektionen auf.

Ein möglicher Nachteil konventioneller Antipsychotika ist ihre relativ kurze Wirkdauer. Das konventionelle Antipsychotikum Zuclopenthixol kommt traditionell als Behandlung erster Wahl in Betracht, wenn eine längerfristige Sedierung erforderlich ist. Eine sieben-tägige Doppelblindstudie verglich die

beiden konventionellen Antipsychotika Zuclophentixol-Acetat und Haloperidol zur intramuskulären Gabe bei akut psychotischen, aggressiven Patienten [137]. Hinsichtlich der Verringerung von Aggression gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied; jedoch benötigten die Patienten in der Zuclophentixol-Gruppe über den Behandlungszeitraum eine geringere Anzahl intramuskulärer Verabreichungen als die mit Haloperidol behandelten Patienten.

Ein randomisierter Vergleich zwischen dem konventionellen Antipsychotikum Haloperidol plus Promethazin und dem Atypikum Olanzapin zur intramuskulären Behandlung von Agitation bei Patienten mit unspezifischer psychischer Erkrankung in einem psychiatrischen Notfallsetting erbrachte keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede bezüglich des primären Ergebnisparameters (Anteil ruhiger oder schlafender Patienten nach 15 und 240 min; $p=0,2$) [121]. Haloperidol plus Promethazin sedierte die Patienten allerdings schneller, 14% mehr Patienten waren nach 15 Minuten eingeschlafen. Darüber hinaus benötigte in der Olanzapin-Gruppe eine größere Anzahl von Patienten über einen Beobachtungszeitraum von vier Stunden zusätzliche Arzneimittel, verglichen mit den Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten hatten. Eine Beobachtungsstudie an agitierten Patienten in einer Notfallambulanz, die entweder intramuskuläres Haloperidol oder intramuskuläres Olanzapin (plus Lorazepam nach Bedarf) erhielten, ergab, dass bei Patienten im Alkohol-/Drogenrausch eine Kombinationstherapie aus Haloperidol und Benzodiazepinen sowie eine Olanzapin-Monotherapie effektiver waren als Haloperidol allein [85]. Später führten die gleichen Autoren eine weitere Beobachtungsstudie durch, bei der die Patienten zur Behandlung der Agitation entweder Haloperidol oder Olanzapin (allein oder in Kombination mit Benzodiazepinen) erhielten. Der Anteil der Patienten, die eine zusätzliche Medikation benötigten, war in der Olanzapin-Monotherapie-Gruppe erheblich geringer als in der

Gruppe mit Haloperidol-Monotherapie (43%) und mit Olanzapin plus BZD ähnlich wie in der Gruppe mit Haloperidol plus BZD (18%). Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Haloperidol als Monotherapie weniger wirksam bei der Behandlung der Agitation ist (zumindest hinsichtlich zusätzlich erforderlicher Medikation) als Olanzapin mit oder ohne ein Benzodiazepin oder Haloperidol plus ein Benzodiazepin [84].

Durch Kombination mit Benzodiazepinen oder Wirkstoffen der gleichen Medikamentenklassen kann die Wirksamkeit konventioneller Antipsychotika deutlich erhöht werden. Entsprechende Wirksamkeitsdaten belegen, dass die kombinierte intramuskuläre Gabe von Haloperidol plus Lorazepam [18, 10] oder Haloperidol plus Promethazin [1] einer Lorazepam-Monotherapie zur Behandlung akut agitierter Patienten überlegen ist.

Atypische Antipsychotika. Atypika gehören zu den bei agitierten psychiatrischen Patienten am häufigsten intramuskulär eingesetzten Wirkstoffen. Die eindeutigsten wissenschaftlichen Nachweise gibt es dabei für Olanzapin. Laut einer groß angelegten multizentrischen Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2012 zur frühen Wirksamkeit und Verträglichkeit intramuskulärer psychotroper Behandlung von akuter Agitation bei Schizophrenie oder bipolarer Manie [110] war Olanzapin in dieser Untersuchung die am häufigsten verabreichte Erstmedikation, gefolgt von Haloperidol.

Wright et al. (2001) beschrieben als Erste die Nichtunterlegenheit von Olanzapin gegenüber Haloperidol in der Behandlung von akuter Agitation bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis [150]. Zusätzlich wurde Olanzapin besser vertragen als das klassische Neuroleptikum: Motorische Nebenwirkungen (extrapyramidale Störungen, EPS) traten unter Olanzapin signifikant weniger oft auf als in der Haloperidol-Gruppe; ein Vorteil, der auch bei einem direkten Vergleich zwischen Olanzapin und dem konventionellen Antipsychotikum

Zuclophentixol berichtet wurde [27]. Die bessere Wirksamkeit von Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol konnte in Folgestudien bestätigt werden [17, 57, 84, 85]. Vergleichsstudien fanden zudem, dass agitierte Patienten, die mit Olanzapin behandelt werden, signifikant weniger orale Begleitmedikation benötigen als Patienten, die mit anderen intramuskulären Antipsychotika (Haloperidol bzw. Zuclophentixol) behandelt werden [25, 27] – ein Faktor, der die Therapiebereitschaft des agitierten Patienten möglicherweise deutlich steigern kann. Das bessere Therapieergebnis mit Olanzapin-Monotherapie (oder Haloperidol plus BZD) gegenüber Haloperidol allein bei Patienten im Alkohol-/Drogenrausch [85] und der geringere Bedarf an zusätzlicher Medikation im Notfall-Setting bei Olanzapin-Monotherapie versus Haloperidol-Monotherapie [84] wurden oben bereits beschrieben. Häufigste Nebenwirkungen von Olanzapin waren Schläfrigkeit, Insomnie und Hypotonie [21, 57, 84]; diese traten unter Olanzapin in den untersuchten Studien jedoch nicht signifikant öfter auf als unter anderen Antipsychotika.

Empfehlung 19:

Der gleichzeitige Einsatz von Olanzapin i. m. und Benzodiazepinen sollte wegen möglicher gefährlicher Interaktionen vermieden werden (Hypotonie, Bradykardie und Atemdepression).

Mit Aripiprazol und Ziprasidon wurden zwei weitere Atypika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Behandlung psychiatrischer Agitation in mehreren Vergleichsstudien direkt mit Haloperidol verglichen. Die Auswertung der verfügbaren klinischen Daten ergab, dass sowohl Aripiprazol [8, 9, 139] als auch Ziprasidon [22, 23, 120, 155] bei intramuskulärer Anwendung grundsätzlich mindestens ebenso wirksam wie Haloperidol zur Behandlung akuter Agitation sind, unabhängig von der ursächlichen psychiatrischen Erkrankung. Sowohl intramuskuläres Ziprasidon [87] als auch Aripiprazol [8]

ergab laut Vergleichsdaten jedoch eine bessere extrapyramidale Verträglichkeit; unter beiden Antipsychotika traten EPS generell seltener auf als bei Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden. Sowohl Ziprasidon als auch Aripiprazol stellen somit eine wirksame Behandlungsoption für die Therapie akuter Agitation dar. Bei Aripiprazol scheint eine Dosierung von 9,75 mg hier besonders schnell wirksam zu sein; dies belegen Dosisvergleichsstudien in einem Bereich von 1 bis 15 mg [139].

In einem Doppelblindvergleich von Lorazepam mit unterschiedlichen Dosierungen des konventionellen Antipsychotikums Aripiprazol reduzierte Lorazepam den Schweregrad der Agitation nach zwei Stunden ebenso wirksam wie Aripiprazol. Bei einer dosisabhängigen Auswertung der Daten zeigte Aripiprazol 9,75 mg jedoch eine bessere Verträglichkeit und führte zu geringerer Sedierung, verglichen mit 15 mg Aripiprazol oder 2 mg Lorazepam [156].

Eine pharmakotherapeutische Besonderheit ist die medikamentöse Behandlung von Patienten, bei denen die Agitation im Rahmen eines Alkoholzugs oder einer Alkoholintoxikation auftritt. Für die Bewertung dieses Sonderfalls standen lediglich zwei klinische Studien zur Verfügung [85, 120]. Diese weisen darauf hin, dass Ziprasidon, Haloperidol und Chlorpromazin gleich wirksam in der Behandlung agitierter alkoholisierter Patienten sind [120], Olanzapin Haloperidol in einem direkten Vergleich jedoch überlegen ist [85]. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse ergaben sich dabei keine Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen.

Intravenöse Darreichungsformen (Empfehlung 20)

Ogleich die intravenöse Gabe bei der Behandlung von Agitation oftmals die effektivste und schnellste Form der medikamentösen Intervention darstellt, ist sie nicht für alle Präparate geeignet und – abhängig von der individuellen Situation des Patienten – häufig nicht möglich. Aufgrund des oftmals deutlichen Widerstands seitens des Patienten und

der zur Verabreichung unter Umständen notwendigen Fixierungsmaßnahmen sollten intravenöse Therapien daher nach Möglichkeit vermieden werden.

Insgesamt wurden sechs Studien zur intravenösen Behandlung von Agitation identifiziert; direkte Vergleichsstudien liegen dabei ausschließlich für die konventionellen Antipsychotika Haloperidol [13] und Droperidol [26, 72, 123, 124] vor. Droperidol ist demnach den verglichenen Benzodiazepinen (Lorazepam, Midazolam) in Bezug auf die Sedierung agitierter Patienten gleichwertig oder überlegen; dies gilt unabhängig davon, ob die Agitation auf einen Drogenabusus [72, 123, 124], eine Psychose [123] oder eine psychiatrische Grunderkrankung [72] zurückzuführen war. So erzielte Droperidol in einer randomisierten, offenen Akutstudie (Beobachtungszeitraum: eine Stunde) gegenüber der Vergleichsmedikation Lorazepam bei Agitation nach Methamphetamin-Missbrauch zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant höhere Sedierungsscores; zusätzlich musste die Droperidol-Gabe innerhalb der ersten 30 Minuten der Behandlung weniger oft wiederholt werden [124]. Auch in einer Folgestudie [123] an agitierten Patienten mit unspezifischer Psychose oder Drogenmissbrauch war Droperidol der Lorazepam-Therapie zu allen Untersuchungszeitpunkten hinsichtlich des sedativen Effekts signifikant überlegen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse wurden dabei zwischen den beiden Behandlungsregimen nicht identifiziert. Als klinisch ebenbürtig zeigte sich Droperidol in Vergleichen mit Midazolam [72] und Olanzapin [26]; in entsprechenden Studien erreichte Droperidol in akut agitierten Patienten ebenso schnell eine wirksame Sedierung wie die Vergleichsmedikation, ohne dass Unterschiede in der Verträglichkeit berichtet wurden. Droperidol stellt somit eine effektive pharmakologische Strategie zur intravenösen Behandlung von Agitation in Notfallsettings dar. Es ist hervorzuheben, dass seitens des Herstellers seit 2010 die Haloperidol-Injektionslösung (5 mg/ml) nur zur

intramuskulären Applikation empfohlen wird. Diese Empfehlung basiert nicht auf neuen Daten, sondern vielmehr auf bereits bekannten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der i.v.-Applikation. Bei der intravenösen Verabreichung war und ist weiterhin gemäß aktueller Fachinformation ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervall-Verlängerung oder schwerer Herzrhythmusstörungen erforderlich. Eine wirksame Option zur Behandlung von Agitation unklarer Genese bzw. aufgrund psychotischer, affektiver oder kognitiver Anpassungsstörungen ist zudem die intravenöse Gabe von Valproinsäure. Bei einem prospektiven Vergleich von Valproinsäure (20 mg/kg Natriumvalproat) mit intravenösem Haloperidol kam es unter Valproinsäure in Abhängigkeit von den eingesetzten Bewertungsinstrumenten zu einer ebenso starken (PANSS-EC, ABS) oder sogar deutlich stärkeren (ACES) Reduktion der Agitation [13]. Eine intensive Sedierung war das häufigste unerwünschte Ereignis in allen Behandlungsarmen; Erbrechen und Kopfschmerzen traten in der Valproinsäure-Gruppe, EPS in der Haloperidol-Gruppe häufiger auf.

Empfehlung 20:

Intravenöse Therapien sollten vermieden werden, es sei denn, es gibt keine Alternative.

Inhalative Darreichungsformen (Empfehlung 18)

Inhalative Darreichungsformen sind die jüngste Innovation in der Behandlung von Agitation und wurden bislang in der Psychiatrie noch nicht verwendet. Inhalativa ermöglichen einen extrem schnellen Wirkungseintritt [115]; dieser ist im Umgang mit Agitation in höchstem Maße wünschenswert. Das erste und bislang einzige zugelassene inhalative Antipsychotikum ist Loxapin, ein konventionelles Antipsychotikum mit einer gewissen Ähnlichkeit zur Wirkstoffklasse der Atypika [32, 33]. Inhalatives Loxapin, das als reines Wirkstoff-

aerosol freigesetzt wird, gelangt über die Lunge sehr schnell in den Blutkreislauf und hat somit eine der intravenösen Gabe ähnliche Pharmakokinetik [32, 33]. Die Wirksamkeit von Loxapin zur Verringerung von Agitation stützt sich auf drei placebokontrollierte Studien [7, 74, 77]. Nach aktuellem Wissensstand gibt es derzeit keine veröffentlichten Studien, die Loxapin mit einem anderen Wirkstoff für die Behandlung psychomotorischer Agitation vergleichen. Vergleichsstudien zwischen Loxapin und Midazolam sowie Loxapin und Aripiprazol werden derzeit durchgeführt; eine Veröffentlichung der Ergebnisse steht jedoch noch aus. In zwei randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien erhielten Patienten mit Schizophrenie und/oder schizoaffektiver Störung inhalatives Loxapin (Einzeldosis mit 5 oder 10 mg) zur Behandlung von Agitation [7, 77]. Im Vergleich zu Placebo führte Loxapin zu einer rasch eintretenden, signifikant wirksameren Reduktion der psychomotorischen Erregung [7, 77]. Auch in der Behandlung von Agitation bei bipolarer Störung zeigte sich inhalatives Loxapin (Einzeldosis mit 5 oder 10 mg) bei dosisabhängiger Wirksamkeit Placebo überlegen [74]. Zu den unter Loxapin am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen gehörten Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Sedierung und Schwindel; diese waren ebenfalls dosisabhängig und traten unter der 10-mg-Dosierung am häufigsten auf. Für die inhalative Applikationsform ist die Kontraindikation bei akuten respiratorischen Symptomen oder aktiven Atemwegserkrankungen (wie Asthma bronchiale oder COPD) zu beachten. Im Vergleich zu anderen Darreichungsformen sind die Kosten für das beschriebene Inhalativum noch relativ hoch.

Empfehlung 18:

Wenn ein schneller Wirkeintritt erforderlich ist, sollte ein Antipsychotikum zum Inhalieren in Betracht gezogen werden.

Management von Agitation bei speziellen Subpopulationen (Empfehlung 22)

Beim Umgang mit psychomotorischer Agitation sind, vor allem vor dem Hintergrund von Risiken und Nebenwirkungen einer Psychopharmakotherapie, spezielle Subgruppen gesondert zu berücksichtigen.

Agitation bei geriatrischen Patienten

Bei geriatrischen Patienten ist es unbedingt erforderlich, den Auslöser der Agitation zu identifizieren und medizinische von psychiatrischen Ursachen zu unterscheiden [38]. Als häufigste Ursache von Agitation bei geriatrischen Patienten gilt dabei ein Delir [97] oder – bei Vorliegen eines psychiatrischen Auslösers – eine Angst- oder Affektstörung [28]. Allgemein wird bei der pharmakologischen Behandlung psychiatrischer Agitation bei geriatrischen Patienten zu einem zurückhaltenden Einsatz von Antipsychotika geraten. Nach adäquater Beurteilung der Ätiologie wird empfohlen, zunächst alle nichtpharmakologischen Strategien auszuschöpfen. Medikamentöse Behandlungsoptionen und/oder eine Fixierung sollten nur angewendet werden, wenn dies tatsächlich notwendig ist; die Anwendung sollte in diesem Fall stets mit Augenmaß und kurzfristig unter häufiger Überprüfung und engmaschiger Überwachung erfolgen [109]. Pharmakologische Therapien sollten stets unter Berücksichtigung folgender Maßnahmen erfolgen: (i) Behandlungsbeginn mit niedriger Dosierung und langsamer Aufdosierung, (ii) entsprechende Überprüfung der Arzneimittelwirkung sowie (iii) engmaschige Überwachung der individuellen klinischen Situation, des Sturzrisikos, möglicher Anzeichen von Verwirrtheit und Überdosierung [90, 109].

Bei Vorliegen eines Delirs sollte die medikamentöse Behandlung der „geriatrischen Agitation“ gemäß den Empfehlungen der Expert Consensus Guidelines on Using Antipsychotics in Older Patients aus dem Jahr 2005 zunächst mit Risperidon erfolgen [2] – trotz des Vorliegens von Black-Box-Warnungen

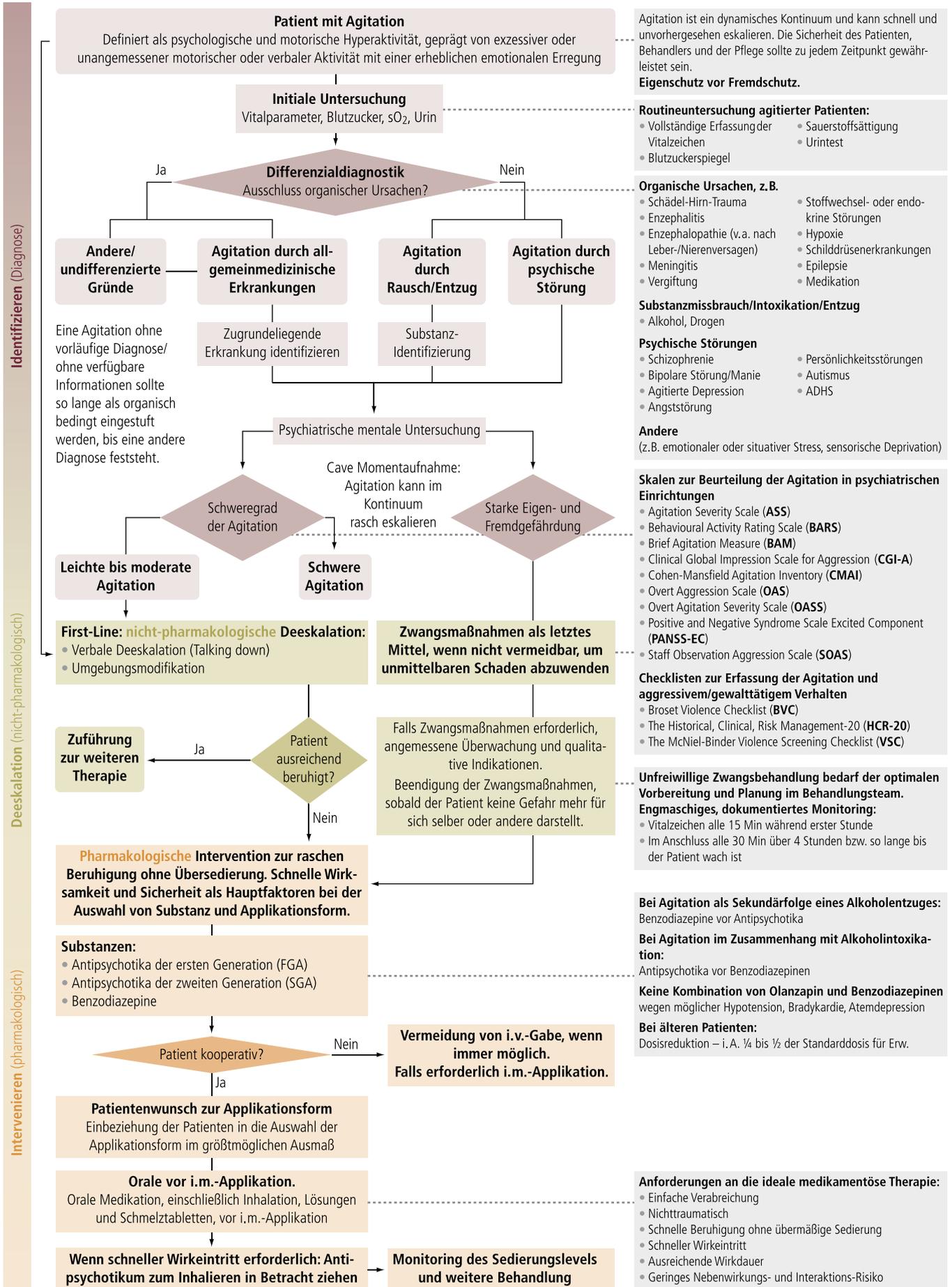
der FDA und EMA vor einem erhöhten Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse bei geriatrischen Patienten bei langfristiger Exposition gegenüber atypischen Antipsychotika [49]. Für die Behandlung agitierter geriatrischer Patienten ohne Delir sind generell nichtpharmakologische Maßnahmen als Therapie der ersten Wahl in Betracht zu ziehen [3]. Mögliche Zweitlinientherapien sind pharmakologische Behandlungsmaßnahmen unter Verwendung von Antipsychotika (Risperidon, Haloperidol und Olanzapin). Die Gabe von Benzodiazepinen sollte hingegen aufgrund von Sicherheits- und Verträglichkeitserwägungen vermieden werden [3].

Empfehlung 22:

Ältere agitierte Patienten sollten mit niedrigeren Dosierungen, üblicherweise etwa einem Viertel bis der Hälfte der Standarddosis für Erwachsene behandelt werden.

Agitation bei schwangeren Patientinnen

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Zahl von Studien, die den Umgang mit und die Behandlung von psychiatrischer Agitation bei schwangeren Patientinnen untersuchen, zu gering und die Kohortengrößen sind häufig zu klein, um Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen zu erkennen [38]. Verfügbaren klinischen Daten zufolge ist Haloperidol allein oder in Kombination mit einem BZD die am häufigsten angewendete Therapie bei agitierten schwangeren Patientinnen, gefolgt von Risperidon [75]. Abgesehen davon existieren jedoch keine klinischen Studien, in denen ein Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher Behandlungsformen der Agitation an Schwangeren erfolgt. Die einzige Annäherung an dieses Thema bildet eine Expertenempfehlung aus dem Jahr 2001 [5], die sich für den Einsatz von Haloperidol als Mittel der ersten Wahl in der Monotherapie bei Schwangeren ausspricht. Obgleich kein Konsens hinsichtlich einer Zweitlinientherapie erzielt wurde, wurden drei Wirkstoffe zur



Anwendung in der Sekundärtherapie vorgeschlagen: Benzodiazepine oder Risperidon als Monotherapie und, mit schwächerer Empfehlung, eine Kombination aus Benzodiazepinen und einem konventionellen Antipsychotikum. Im Gegensatz dazu gibt der aktuellste Expertenkonsens zur Agitation keine Behandlungsempfehlungen für Agitation in der Schwangerschaft [5, 149]. Vor dem Hintergrund dieses Evidenzmangels werden Ärzte dazu angehalten, bei agitierten Schwangeren nach Möglichkeit vor allem verbale Interventionsmaßnahmen einzusetzen. Sollte eine medikamentöse Behandlung notwendig sein, so sollte die geringstmögliche wirksame Dosis eingesetzt werden, die notwendig ist, um die Agitation und das Aggressionsrisiko der Patientin zu verringern [47].

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Derzeit steht lediglich eine limitierte Anzahl klinischer Studien als solide Evidenzgrundlage für den Umgang mit Agitation zur Verfügung. Neben inhärenten Schwierigkeiten, die eine klinische Untersuchung dieses auch ätiologisch sehr heterogenen Symptoms birgt, wird die Durchführung von Studien auch durch Bedenken hinsichtlich des Aufklärungs- und Zustimmungsprozesses erschwert. In der Praxis sind agitierte Patienten nur selten fähig oder willens, einer kontrollierten Studie zuzustimmen; die Daten ausgewählter Patientenpopulationen können daher nur schwer für generalisierte Aussagen genutzt werden.

Auf Basis einer umfassenden und systematischen Auswertung der aktuell verfügbaren klinischer Daten wurden im Rahmen des vorliegenden Expertenkonsenses 22 Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Agitation in der klinischen Praxis formuliert. Diese sollen

zukünftig als Orientierung und Hilfestellung für das ärztlich-therapeutische Vorgehen bei diesem psychiatrischen Akutfall dienen. Eine graphische Darstellung findet sich in **Abbildung 2**.

Die wissenschaftliche Studienlage zum Assessment und Management psychomotorischer Agitation ist zum aktuellen Zeitpunkt erstaunlich überschaubar und teilweise methodisch schwach. Trotz der Entwicklung zeitgemäßer Leitlinien als Hilfestellung für die ärztliche Entscheidungsfindung ist es derzeit nicht möglich, spezifische und evidenzbasierte klinische Empfehlungen zu geben. Zielsetzung war es daher, die beste Herangehensweise für den Umgang mit psychomotorischer Agitation in psychiatrischen Einrichtungen zu ermitteln, soweit dies derzeit möglich ist. Aktuell können noch keine einfachen Leitlinien zu diesem relevanten Thema zur Verfügung gestellt werden; wir möchten die Ärzte jedoch dazu anhalten, sich auf unsere konsensbasierten Empfehlungen zu stützen. Wir ermutigen zudem die weitere Forschung, um Unsicherheiten in Bezug auf eine optimale Therapie psychomotorischer Agitation auszuräumen.

Interessenskonflikte

TM: Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck und Otsuka.
DN: Honorare von Astra Zeneca, Eli Lilly, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Roche, Servier und Shire.

HJM: Vortrags- bzw. Beratungshonorare der Firmen Servier, Lundbeck, Lilly, Schwabe.

HG: Forschungsförderung von NIHR UK, MRC UK, NTW NHS Foundation Trust. HG war Mitglied im Sprecher-/Beratungsgremium und erhielt Fördermittel/Forschungsförderung sowie Honorare von BMS, Ferrer, Gedeon-Richter, Desitin, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis und Servier.

MG: Es bestehen keine Interessenskonflikte.

EV: Fördermittel/Forschungsförderung sowie Vortrags- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier Shire, Sunovion Takeda. Forschungsförderung von der Brain and Behaviour Foundation, dem spanischen Ministerium für Wissenschaft und Innovation (CIBERSAM), the Siebten Forschungsrahmenprogramms der Europäischen Union (ENBREC) sowie dem Stanley Medical Research Institute.

SK: Fördermittel/Forschungsförderung und Honorare für Beratung. SK war Mitglied im Spre-

cher-/Beratungsgremium von Angelini, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Neuraxpharm, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Schwabe und Servier.

Assessment and management of psychomotor agitation: Expert consensus

Agitation is defined as pathological increase of psychomotor restlessness. It represents a particular challenge in the daily clinical routine due to its acute nature. To date, there is a lack of unambiguous recommendations for the assessment and management of psychomotor agitation. Based on a systematic review of the current publication record and on individual clinical expertise, a recent publication (Garriga et al. 2016; in English) formulated a consensus of 22 recommendations for the management of agitated patients. Here, we summarize the consensus paper and comment on the recommendations and their background in German. This may provide physicians with some assistance during decision-making. Briefly, one of the most important recommendations emphasizes voluntary-based intervention to be the first choice for the management of agitated patients. Thereby, oral or inhalative applications may provide a valuable contribution.

Key words: Agitation; management, acute psychiatric crisis, oral or inhalative applications

Literatur

- Alexander J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting: Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 2004;185:63–9.
- Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med* 2005;(Spec No):6–22.
- Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005;11(Suppl 1):5–108; quiz 110–2.
- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Docherty JP, et al. Treatment of behavioral emergencies: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2003;9:16–38.
- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, et al. The Expert Consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med* 2001;(Spec No):1–88. quiz 89–90.
- Allen MH, Currier GW. Use of restraints and pharmacotherapy in academic psychiatric emergency services. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:42–9.
- Allen MH, Feifel D, Lesem MD, Zimbroff DL, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1313–21.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual on mental dis-

(Linke Seite)

Abb. 2. Agitation in der Psychiatrie: Behandlungsschema nach Expertenkonsens (erstellt nach [48])

- orders, third edition-revised. American Psychiatric Publishing, Washington (DC), 1987.
9. Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, Oren DA, et al. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188:281–92. Epub 2006 Sep 5.
 10. Andrezina R, Marcus RN, Oren DA, Manos G, et al. Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia: sub-analysis of a double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2209–19.
 11. Angermeyer MC. Schizophrenia and violence. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;(407):63–7.
 12. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, et al. Does psychomotor agitation in major depressive episodes indicate bipolarity? Evidence from the Zurich Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:55–63. Epub 2008 Sep 19.
 13. Asadollahi S, Heidari K, Hatamabadi H, Vafae R, et al. Efficacy and safety of valproic acid versus haloperidol in patients with acute agitation. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30:142–50.
 14. Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, et al. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:342–8.
 15. Baker SN. Management of acute agitation in the emergency department. *Adv Emerg Nurs J* 2012;34:306–18; quiz 319–20.
 16. Balázs J, Benazzi F, Rihmer Z, Rihmer A, et al. The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *J Affect Disord* 2006;91:133–8. Epub 2006 Feb 3.
 17. Baldaçara L1, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:30–9.
 18. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;15:335–40.
 19. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005;65:1207–22.
 20. Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, Dominguez RA. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy* 1998;18:57–62.
 21. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:441–8.
 22. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. *Ziprasidone I.M. J Clin Psychiatry* 2000;61:933–41.
 23. Brook S, Walden J, Benattia I, Siu CO, et al. Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:514–23. Epub 2005 Jan 14.
 24. Bryan CJ, Hitschfeld MJ, Palmer BA, Schak KM, et al. Gender differences in the association of agitation and suicide attempts among psychiatric inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:726–31. Epub 2014 Sep 28.
 25. Castle DJ, Udristoiu T, Kim CY, Sarosi A, et al. Intramuscular olanzapine versus short-acting typical intramuscular antipsychotics: comparison of real-life effectiveness in the treatment of agitation. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:43–53.
 26. Chan EW, Taylor DM, Knott JC, Phillips GA, et al. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med* 2013;61:72–81. Epub 2012 Sep 13.
 27. Chandrasena R, Dvoráková D, Lee SI, Loza N, et al. Intramuscular olanzapine vs. intramuscular short-acting antipsychotics: safety, tolerability and the switch to oral antipsychotic medication in patients with schizophrenia or acute mania. *Int J Clin Pract* 2009;63:1249–58. Epub 2009 Jun 24.
 28. Chaput Y1, Beaulieu L, Paradis M, Labonté E. The elderly in the psychiatric emergency service (PES); a descriptive study. *BMC Psychiatry* 2011;11:111.
 29. Chengappa KNR, Goldstein JM, Greenwood M, John V, et al. A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2003;25:530–41.
 30. Chouinard G, Annable L, Turnier L, Holobow N, et al. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Can J Psychiatry* 1993;38(Suppl 4):S114–21.
 31. Citrome L. Atypical antipsychotics for acute agitation. New intramuscular options offer advantages. *Postgrad Med* 2002;112:85–8, 94–6.
 32. Citrome L. Inhaled loxapine for agitation revisited: Focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract* 2012;66:318–25. Epub 2012 Jan 9.
 33. Citrome L. New treatments for agitation. *Psychiatr Q* 2004;75:197–213.
 34. Cohen-Mansfield J, Werner P, Marx MS. An observational study of agitation in agitated nursing home residents. *Int Psychogeriatr* 1989;1:153–65.
 35. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, et al. Standard therapies for acute agitation. *J Emerg Med* 2004;27(4 Suppl):S9–12; quiz S7.
 36. Currier GW, Medori R. Orally versus intramuscularly administered antipsychotic drugs in psychiatric emergencies. *J Psychiatr Pract* 2006;12:30–40.
 37. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001;62:153–7.
 38. D’Onofrio G, Jauch E, Jagoda A, Allen MH, et al. NIH Roundtable on Opportunities to Advance Research on Neurologic and Psychiatric Emergencies. *Ann Emerg Med* 2010;56:551–64.
 39. Daniel DG, Saha AR, Ingenito G, Carson WH, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result [Abstract XXIIst CINP Congress: Brussels, Belgium, 9–13 July 2000.]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(Suppl 1):S157.
 40. Donat DC. An analysis of successful efforts to reduce the use of seclusion and restraint at a public psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2003;54:1119–23.
 41. Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al. Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry* 1999;156:142–4.
 42. Fang M, Chen H, Li LH, Wu R, et al. Comparison of risperidone oral solution and intramuscular haloperidol with the latter shifting to oral therapy for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:107–13.
 43. Fisher WA. Restraint and seclusion: a review of the literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1584–91.
 44. Fitzgerald CH. A double-blind comparison of haloperidol with perphenazine in acute psychiatric episodes. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969;11:515–9.
 45. Fountoulakis KN, Leucht S, Kaprinis GS. Personality disorders and violence. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:84–92.
 46. Fruensgaard K, Korsgaard S, Jorgensen H, Jensen K. Loxapine versus haloperidol parenterally in acute psychosis with agitation. A double-blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1977;56:256–64.
 47. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:100–9.
 48. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:86–128.
 49. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445. Epub 2005 Jan 24.
 50. Gutheil TG. Restraint versus treatment: seclusion as discussed in the Boston State Hospital case. *Am J Psychiatry* 1980;137:718–9.
 51. Hankin C, Bronstone A, Koran L. Agitation in the inpatient psychiatric setting: a review of clinical presentation, burden, and treatment. *J Psychiatr Pract* 2011;17:170–85.

52. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318–78.
53. Hatta K, Kawabata T, Yoshida K, Hamakawa H, et al. Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:367–71.
54. Higashima M, Takeda T, Nagasawa T, Hirao N, et al. Combined therapy with low-potency neuroleptic levomepromazine as an adjunct to haloperidol for agitated patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004;19:380–1.
55. Hill S, Petit J. The violent patient. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18:301–15, x.
56. Holloman GH, Zeller SL. Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. *West J Emerg Med* 2012;13:1–2.
57. Hsu WY, Huang SS, Lee BS, Chiu NY. Comparison of intramuscular olanzapine, orally disintegrating olanzapine tablets, oral risperidone solution, and intramuscular haloperidol in the management of acute agitation in an acute care psychiatric ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:230–4.
58. Huber CG, Lambert M, Naber D, Schacht A, et al. Validation of a Clinical Global Impression Scale for Aggression (CGI-A) in a sample of 558 psychiatric patients. *Schizophr Res* 2008;100:342–8. Epub 2008 Feb 5.
59. Huf G, Alexander J, Allen MH, Raveendran NS. Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005146.
60. Huf G, Coutinho ES, Adams CE, TREC-Rio trial. TREC-Rio trial: a randomised controlled trial for rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms [ISRCTN44153243]. *BMC Psychiatry* 2002;16:2:11.
61. Isbister GK, Calver LA, Page CB, Stokes B, et al. Randomized controlled trial of intramuscular droperidol versus midazolam for violence and acute behavioral disturbance: the DORM study. *Ann Emerg Med* 2010;56:392–401.e1.
62. Iwanami T, Maeshima H, Baba H, Satomura E, et al. Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching. *J Affect Disord* 2015;170:185–9. Epub 2014 Sep 8.
63. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
64. Jarema MR. Leczenie pacjentów pobudzonych. In: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k.; Gdańsk; 2015 [pp. 49–51].
65. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376–80.
66. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:763–71.
67. Kasper S, Baranyi A, Eisenburger P, Erfurth A, et al. Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall. Konsensus-Statement – State of the art 2013. *Clin Neuropsychiatr Sonderausgabe*.
68. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
69. Kinon BJ, Ahl J, Rotelli MD, McMullen E. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 2004;22:181–6.
70. Kinon BJ, Roychowdhury SM, Milton DR, Hill AL. Effective resolution with olanzapine of acute presentation of behavioral agitation and positive psychotic symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 2):17–21.
71. Kinon BJ, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Chen L, et al. Olanzapine versus aripiprazole for the treatment of agitation in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:601–7.
72. Knott JC, Taylor DM, Castle DJ. Randomized clinical trial comparing intravenous midazolam and droperidol for sedation of the acutely agitated patient in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006;47:61–7. Epub 2005 Aug 18.
73. Knox DK, Holloman GH. Use and avoidance of seclusion and restraint: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project Beta seclusion and restraint workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13:35–40.
74. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* 2012;14:31–40.
75. Ladavac AS, Dubin WR, Ning A, Stuckeman PA. Emergency management of agitation in pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:39–41.
76. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992;53:47–52.
77. Lessem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicenter, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011;198:51–8.
78. Lesser JM, Hughes S. Psychosis-related disturbances. Psychosis, agitation, and disinhibition in Alzheimer's disease: definitions and treatment options. *Geriatrics* 2006;61:14–20.
79. Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, et al. Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology* 2010;62:81–6.
80. Linaker OM, Busch-Iversen H. Predictors of imminent violence in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:250–4.
81. Lindenmayer JP, Bossie CA, Kujawa M, Zhu Y, et al. Dimensions of psychosis in patients with bipolar mania as measured by the positive and negative syndrome scale. *Psychopathology* 2008;41:264–70. Epub 2008 Apr 26.
82. Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 14):5–10.
83. Lukens TW, Wolf SJ, Edlow JA, Shahabuddin S, et al. Clinical policy: critical issues in the diagnosis and management of the adult psychiatric patient in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006;47:79–99.
84. MacDonald K, Wilson M, Minassian A, Vilke GM, et al. A naturalistic study of intramuscular haloperidol versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:317–22.
85. MacDonald K, Wilson MP, Minassian A, Vilke GM, et al. A retrospective analysis of intramuscular haloperidol and intramuscular olanzapine in the treatment of agitation in drug- and alcohol-using patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:443–5. Epub 2010 Jun 12.
86. Man PL, Chen CH. Rapid tranquilization of acutely psychotic patients with intramuscular haloperidol and chlorpromazine. *Psychosomatics* 1973;14:59–63.
87. Mantovani C, Labate CM, Sponholz A, de Azevedo Marques JM, et al. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:306–12.
88. Marco CA, Vaughan J. Emergency management of agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 2005;23:767–76.
89. Marder SR, West B, Lau GS, Pultz JA, et al. Aripiprazole effects in patients with acute schizophrenia experiencing higher or lower agitation: a post hoc analysis of 4 randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:662–8.
90. Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 10):13–21.
91. Martel M, Sterzinger A, Miner J, Clinton J, et al. Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone, and midazolam. *Acad Emerg Med* 2005;12:1167–72. Epub 2005 Nov 10.
92. McClure JR, Criqui MH, Macera CA, Ji M, et al. Prevalence of suicidal ideation and other suicide warning signs in veterans attending an urgent care psychiatric clinic. *Compr Psychiatry* 2015;60:149–55. Epub 2014 Sep 16.
93. McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH, McQuade RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and

- safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:895–905. Epub 2007 Jul 13.
94. McNeil DE, Binder RL. The relationship between acute psychiatric symptoms, diagnosis, and short-term risk of violence. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:133–7.
 95. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:389–97.
 96. Mohr WK, Petti TA, Mohr BD. Adverse effects associated with physical restraint. *Can J Psychiatry* 2003;48:330–7.
 97. Nassisi D, Korc B, Hahn S, Bruns J Jr, et al. The evaluation and management of the acutely agitated elderly patient. *Mt Sinai J Med* 2006;73:976–84.
 98. Ng AT, Zeller SRR. Clinical challenges in the pharmacologic management of agitation. *Prim Psychiatry* 2010;18:46–52.
 99. NICE Guidelines 2015.
 100. Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 2004;11:744–9.
 101. Nordstrom K, Allen MH. Managing the acutely agitated and psychotic patient. *CNS Spect* 2007;12(Suppl 17):5–11.
 102. Nordstrom K, Zun LS, Wilson MP, Stiebel V, et al. Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project Beta medical evaluation workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13:3–10.
 103. Normann C, Schmauss M, Bakri N, Gerwe M, et al. Initial treatment of severe acute psychosis with fast orally disintegrating risperidone tablets. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:209–12.
 104. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013;170:1249–62.
 105. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Kotzalis GD, Valentí M, et al. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J Affect Disord* 2011;133:105–13. Epub 2011 Apr 22.
 106. Palmstierna T, Wistedt B. Staff observation aggression scale, SOAS: presentation and evaluation. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:657–63.
 107. Paprocki , Versiani M. A double-blind comparison between loxapine and haloperidol by parenteral route in acute schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1977;21:80–100.
 108. Pascual JC, Madre M, Puigdemont D, Oller S, et al. [A naturalistic study: 100 consecutive episodes of acute agitation in a psychiatric emergency department]. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:239–44.
 109. Peisah C, Chan DK, McKay R, Kurrle SE, et al. Practical guidelines for the acute emergency sedation of the severely agitated older patient. *Intern Med J* 2011;41:651–7.
 110. Perrin E, Anand E, Dyachkova Y, Wagner T, et al. A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *Eur Psychiatry* 2012;27:234–9. Epub 2010 Jul 9.
 111. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 2001;67:105–14.
 112. Perugi G, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, et al. Mixed features in patients with a major depressive episode: the BRIDGE-II-MIX study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e351–8.
 113. Petit JR. Management of the acutely violent patient. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28:701–11, 710.
 114. Pilowsky LS, Ring H, Shine PJ, Battersby M, et al. Rapid tranquilisation. A survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1992;160:831–5.
 115. Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: A systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14:15. eCollection 2015.
 116. Popovic D, Vieta E, Azorin JM, Angst J, et al. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord* 2015;17:795–803. Epub 2015 Sep 29.
 117. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681–90.
 118. Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquilisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009377.
 119. Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, et al. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:61–8. Epub 2014 Mar 10.
 120. Preval H, Klotz SG, Southard R, Francis A. Rapid-acting IM ziprasidone in a psychiatric emergency service: a naturalistic study. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:140–4.
 121. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE. Rapid tranquilisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007;335:865.
 122. Ribeiro JD, Bender TW, Selby EA, Hames JL, et al. Development and validation of a brief self-report measure of agitation: the Brief Agitation Measure. *J Pers Assess* 2011;93:597–604.
 123. Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: Lorazepam versus droperidol. *J Emerg Med* 1998;16:567–73.
 124. Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Methamphetamine toxicity: treatment with a benzodiazepine versus a butyrophenone. *Eur J Emerg Med* 1997;4:130–5.
 125. Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, Holoman GH, et al. Verbal de-escalation of the agitated patient: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13:17–25.
 126. Sachs GS. A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 10):5–12.
 127. Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, Reginaldi D, et al. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:286–95.
 128. Schleifer JJ. Management of acute agitation in psychosis: an evidence-based approach in the USA. *Adv Psychiatr Treat* 2011;17:91–100.
 129. Shim IH, Woo YS, Jun TY, Bahk WM. Mixed-state bipolar I and II depression: time to remission and clinical characteristics. *J Affect Disord* 2014;152–154:340–6. Epub 2013 Oct 7.
 130. Silver JM, Yudofsky SC. The Overt Aggression Scale: Overview and guiding principles. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:S22–9.
 131. Soyka M. Aggression in schizophrenia: assessment and prevalence. *Br J Psychiatry* 2002;180:278–9.
 132. Stevenson S, Otto MP. Finding ways to reduce violence in psychiatric hospitals. *J Healthc Qual* 1998;20:28–32.
 133. Stotsky BA. Relative efficacy of parenteral haloperidol and thiothixene for the emergency treatment of acutely excited and agitated patients. *Dis Nerv Syst* 1977;38:967–73.
 134. Stowell KR, Florence P, Harman HJ, Glick RL. Psychiatric evaluation of the agitated patient: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project Beta Psychiatric Evaluation Workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13:11–6.
 135. Strout TD. Psychometric testing of the Agitation Severity Scale for acute presentation behavioral management patients in the emergency department. *Adv Emerg Nurs J* 2014;36:250–70.
 136. Swift RH, Harrigan EP, Cappelleri JC, Kramer D, et al. Validation of the behavioural activity rating scale (BARS): a novel measure of activity in agitated patients. *J Psychiatr Res* 2002;36:87–95.
 137. Taymeeyapradit U, Kuasirikul S. Comparative study of the effectiveness of zuclopenthixol acetate and haloperidol in acutely disturbed psychotic patients. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1301–8.
 138. The Joint Commission. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: Getting a handle on restraint: New behavioural health care standards spell out specifics of training. *Jt Comm Benchmark* 2000;2:1–3.
 139. Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN, Auby P, et al. Efficacy and safety of intra-

- muscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:111–9.
140. TREC Collaborative Group. Rapid tranquilisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003;327:708–13.
141. Tuason VB. A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:126–9.
142. Vesper FH, Vesper BD, McMullan JT, Zealberg J, et al. Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2006;12:103–8.
143. Vieta E, Grunze H, Azorin JM, Fagiolini A. Phenomenology of manic episodes according to the presence or absence of depressive features as defined in DSM-5: Results from the IMPACT self-reported online survey. *J Affect Disord* 2014;156:206–13.
144. Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs* 2013;27:515–29.
145. Villari V, Rocca P, Fonzo V, Montemagni C, et al. Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:405–13. Epub 2007 Sep 15.
146. Walther S, Moggi F, Horn H, Moskvitin K, et al. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:124–8.
147. Warren RE, Deary IJ, Frier BM. The symptoms of hyperglycaemia in people with insulin-treated diabetes: classification using principal components analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:408–14.
148. Webster, CD, Douglas, KS, Eaves, D, Hart S (eds.). HCR-20. Assessing the risk of violence. Version 2. Vancouver, Canada: Simon Fraser University and Forensic Psychiatric Services Commission of British Columbia 1997.
149. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, et al. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13:26–34.
150. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1149–51.
151. Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J* 2003;20:339–46.
152. Yudofsky SC, Kopecky HJ, Kunik M, Silver JM, et al. The Overt Agitation Severity Scale for the objective rating of agitation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:541–8.
153. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther* 2010;32:403–25.
154. Zeller SL. Treatment of psychiatric patients in emergency settings. *Primary Psychiatry* 2010;17:35–41.
155. Zhang H, Wang G, Zhao J, Xie S, et al. Intramuscular ziprasidone versus haloperidol for managing agitation in Chinese patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:178–85.
156. Zimbhoff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intra-muscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:171–6.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer, Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße Assistenz: Gabriele Frey, Rebecca Kopf Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek, Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1.10.2016

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 138,- zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80; Ausland € 44,-), Einzelheft € 26,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

ISSN 0944-6877

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart