

# Droperidol for Agitation in Acute Care

Edge Rob, Argáez Charlene

Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Jan.

“**Rapid Review**” – Übersichtsarbeit anhand definierter Suchstrategie mit Bewertung der wissenschaftlichen Qualität unter Zuhilfenahme von anerkannten Instrumenten wie AGREE II (Leitlinien), Downs and Black Checklist (RCT, NRCS), AMSTAR 2 (SR, MA).

## Research Questions

1. What is the clinical effectiveness of droperidol for the management of violence and aggression in acute care settings?
2. What are the evidence-based guidelines regarding the use of droperidol in acute care settings?

Table 1: Selection Criteria

Criteria	Description
Population	Adult patients in acute care settings
Intervention	Droperidol
Comparator	Standard care (i.e., other antipsychotic drugs, such as haloperidol or olanzapine)
Outcomes	Research Question 1: Effectiveness (e.g., treatment agitation, aggression, violence) and safety Research Question 2: Recommendations regarding patient monitoring
Study designs	Health technology assessments, systematic reviews, randomized controlled trials, observational comparative studies, and evidence-based guidelines

## Methodik

- Englischsprachige Studien mit Publikation zwischen 01.01.2010 und 09.12.2020.
- Diverse Datenbanken, Internet und graue Literatur durchsucht.
  - *Suchalgorithmus nicht publiziert, Suche der grauen Literatur nicht spezifiziert.*
  - *Screening und Bewertung nur durch 1 Reviewer*
- Ausgeschlossen wenn Studien in einer aktuelleren oder umfassenderen Systematic review inkludiert wurden. Leitlinien mit unklarer Methodik ebenfalls ausgeschlossen.

## Resultate

- 375 gescreent, davon 36 im Volltext, zusätzlich 7 Artikel aus Internet-Suche oder grauer Literatur. Schlussendlich von 43 Artikeln noch 7 in Review inkludiert.
- 2 Systematic Reviews: *Nur die für die Fragestellung des Papers relevanten Teile wurden inkludiert. (8/23 bzw. 9/54 Studien der beiden SR)*
- 1 randomisiert-kontrollierte Studie (*welche nicht in SR integriert war*): *Durchführung 2003-2005, Publikation erst 2020, Reporting mit leichten Mängeln*
- 3 nicht-randomisierte Studien: *2 davon mit whs. überlappender Population aber guter Methodik. 1 mit mittelschweren methodischen Mängeln und inkompletten Daten*
- 1 Leitlinie: *Auf klare Evidenz abstützend, aber mangelhafte Methodik (Forschungsfrage nicht ersichtlich, Population unklar, unklare Interessenkonflikte, andere Therapieoptionen nicht evaluiert)*

## Schlussfolgerung

- «There was consistent evidence that no other tested antipsychotic drug (haloperidol, olanzapine, lorazepam, or ziprasidone) demonstrated superior sedative efficacy to droperidol.»
- Droperidol in RCTs entweder favorisiert (Lorazepam, Ziprasidon) oder ohne signifikante Differenz zu Haloperidol oder Olanzapin.
- Droperidol in 1 RCT Lorazepam und Ziprasidon bzgl. Atemdepression überlegen, NW-Profil ansonsten mit anderen Antipsychotika vergleichbar. Patientenbezogen Risikofaktoren jedoch nicht untersucht und Sicherheit kein primärer Endpunkt.
- Keine Evidenz für EKG-Monitorisierung bei Gabe von  $\leq 2.5\text{mg}$ , gleich sicher wie andere Sedativa in untersuchten Dosierungen bis 10mg (i.v./i.m.)

## Limitationen

- Overlap: Gewisse Patienten whs. mehrfach inkludiert
- Grossteil der Evidenz sekundär anhand in SR inkludierter RCTs, dabei teilw. ungenügende Beurteilung der Evidenzqualität in der ursprünglichen Publikation
- In keiner Studie wurden RF für Nebenwirkungen erfasst, Frage der Generalisierbarkeit

**Update** Neuere retrospektive Untersuchung (n=78) zu Droperidol 5mg + Midazolam 5mg vs. Haloperidol 5mg + Lorazepam 2mg (alle i.m.) bei Agitation. Ersteres zeigte schnelleres Ansprechen der Sedation (51.2% vs. 5.7% nach 10min) bei höherer O2-Bedürftigkeit (25.6% vs. 14.3%) [DOI: 10.1016/j.annemergmed.2021.09.132](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.09.132)

## Kontext: Droperidol (DHBP)

- CH-Zulassung: PONV 2. Linie<sup>1</sup> (nur zur parenteralen Applikation erhältlich)
- Off-label<sup>2</sup>: Agitation, Nausea, Schwindel, Kopfschmerz, Co-Analgetikum zur Opioid-Reduktion
- Historisch: Neuroleptanalgesie/-anästhesie (Droperidol + Fentanyl-Boli ±Lachgas)

### Pharmakologie

- Medikamentenklasse: Butyrophenone (wie auch Haloperidol)
- Wirkung: Dopaminantagonist mit hoher Affinität zum D2-Rezeptor
  - geringere Rezeptor-Affinität zu D3, 5-HT<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>
- i.v.-Dosierung gemäss Literatur: 0.5-2mg (Nausea, Co-Analgesie insb. auch bei Opioid-Toleranz<sup>3</sup>), 5-10mg (Agitation), bis 2.5mg (Migräne<sup>4</sup>, Schwindel), 50mcg (Co-Analgesie via PCA<sup>5</sup>)
- Keine Anpassung an Nierenfunktion bekannt, Metabolismus hepatisch, Elimination renal<sup>6,7</sup>
- Schwangerschaft: Begrenzte Studienlage ohne Hinweis auf Teratogenität, aktuell Kategorie C<sup>7,8</sup>
  - Stillzeit: Butyrophenone fördern Laktation und gehen in Muttermilch über
- Wirkeintritt (i.v. & i.m.) innert 5-10min, Peak 30min, Wirkdauer 2-4h<sup>9,10</sup> teilweise mit bis zu 12h angegeben.

### Nebenwirkungen<sup>7</sup> (Dosis-abhängig: *Start low, go slow*)

- QT-Verlängerung mit TdP: Führte 2001 vorübergehend zum Verbot in der Schweiz
  - Ungereimtheiten bzgl. FDA-Blackbox-Warnung<sup>9,10,11</sup>
    - Mehrfachmeldung; nur 94 der 273 Fälle waren keine Duplikate
      - Kontext: 2000 wurden jährlich 25 Mio. Dosen Droperidol vertrieben
    - Gut die Hälfte der Todesfälle bei Dosierungen >50mg
  - «Nachfolger» Ondansetron scheint diesbezüglich nicht überlegen<sup>12</sup> (aber teurer)
    - Kombination Droperidol+Ondansetron scheint bzgl. QT-Zeit sicher<sup>13</sup>
  - Maximale QTc-Verlängerung innert 60s nach Injektion<sup>14</sup>, Normalisierung in 1-3h<sup>15</sup>
    - Umstritten ob in PONV-Dosierung bei AA überhaupt signifikante QTc-Verlängerung<sup>16</sup>
- Extrapyramidal: Unruhe, Angst, Dysphorie, Sedation
- Langzeiteinnahme: Dystonie, Parkinsonismus, Blickkrämpfe
- Kreislauf: Hypotonie, Tachykardie (selten)

### Vergleich mit Midazolam bei Agitation

- Scheinbar kaum paradoxe Reaktionen, Missbrauchspotential scheint gering
- Geringeres Risiko von Atemdepression oder ungenügender Sedation in gewissen Studien<sup>17</sup>
- Anderes Nebenwirkungsprofil mit Vor- und Nachteilen
- Keine krampflösende Wirkung

### Arrhythmierisiko

- Keine festen, mit erhöhtem Risiko assoziierten Grenzwerte der QTc-Zeit in der Wissenschaft
- Risikofaktoren für QTc-Verlängerung: Weiblich, >65j, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Bradykardie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, St. n. Kardioversion, Co-Medikation

### Aktuelle Empfehlung des American College of Emergency Physicians (ACEP)<sup>18</sup>

- Dosis ≤2.5mg generell kein EKG oder Überwachung nötig
- Bei agitierten Patienten können Dosen bis 20mg auch ohne initiales EKG als sicher erachtet werden, bei höheren Dosen oder Risikopatienten wird eine kardiale Überwachung empfohlen

<sup>1</sup> [Compendium](#)

<sup>2</sup> [DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.12.024](#)

<sup>3</sup> [DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.07.005](#)

<sup>4</sup> [DOI: 10.1212/01.wnl.0000042477.63516.b2](#)

<sup>5</sup> [DOI: 10.1016/j.jclinane.2004.08.010](#)

<sup>6</sup> [Packungsbeilage Pfizer](#)

<sup>7</sup> [Medicines.org.uk](#)

<sup>8</sup> [DOI: 10.1016/s0002-9378\(96\)70213-2](#)

<sup>9</sup> [emDocs: Droperidol Use in the Emergency Department](#)

<sup>10</sup> [DOI: 10.1016/j.ajem.2022.01.011](#)

<sup>11</sup> [DOI: 10.1097/0000542-200506000-00003](#)

<sup>12</sup> [DOI: 10.1097/0000542-200506000-00006](#)

<sup>13</sup> [DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817fd8c8](#)

<sup>14</sup> [DOI: 10.1213/0000539-199411000-00028](#)

<sup>15</sup> [DOI: 10.1016/j.gie.2006.01.052](#)

<sup>16</sup> [DOI: 10.1097/0000542-200506000-00007](#)

<sup>17</sup> [DOI: 10.1197/j.aem.2005.07.017](#)

<sup>18</sup> [ACEP Policy Statement \(Januar 2021\)](#)