

Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (inhoud urgentietrouse) (deel 1)

Herziening

H. Cloetens, J. Laermans, V. Borra, P. Calle, P. De Paepe, A. De Sutter, M. Merckx, J. Van der Mullen, P. Van de Voorde, O. Vandepuut, M. Goossens, P. Van Royen

In opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn van
Ebpracticenet

Door Cebam gevalideerd op 29 oktober 2020



Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts

Richtlijnen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Inhoud

INLEIDING	4
MOTIVATIE EN DOEL VAN DE RICHTLIJN	4
EINDGEBRUIKERS VAN DE RICHTLIJN	4
EPIDEMIOLOGIE	5
WAT TE DOEN BIJ EEN URGENTE OPROEP?	5
DE TELEFONISCHE OPROEP	5
WAAROP LET DE ARTS BIJ AANKOMST BIJ DE PATIËNT?	7
WANNEER BESLISSEN OM DE NOODCENTRALE 112 TE CONTACTEREN?	9
WAT KAN DE HUISARTS ONDERTUSSEN ZELF DOEN?	10
KLINISCHE VRAGEN	12
KLINISCHE VRAAG: WAT IS DE BEHANDELING VAN CONVULSIËS IN EEN URGENTE SITUATIE?	13
AANBEVELINGEN	13
WAT IN DE TROUSSE?	13
TOELICHTING	13
ONDERBOUWING	17
KLINISCHE VRAAG: WAT IS DE BEHANDELING VAN ANAFYLAXIE IN EEN URGENTE SITUATIE?	23
AANBEVELINGEN	23
WAT IN DE TROUSSE?	23
TOELICHTING	24
ONDERBOUWING	26
KLINISCHE VRAAG: WAT IS DE BEHANDELING VAN AGITATIE IN EEN URGENTE SITUATIE?	36
1. AGITATIE VERMOEDELIIK DOOR PSYCHOSE	36
AANBEVELINGEN	36
WAT IN DE TROUSSE?	36
TOELICHTING	36
ONDERBOUWING	38
2. AGITATIE ZONDER TEKENEN VAN PSYCHOSE OF VERMOEDEN VAN PSYCHOSE	45
AANBEVELINGEN	45
WAT IN DE TROUSSE?	46
TOELICHTING	46
ONDERBOUWING	47
SAMENVATTING VAN DE KERNBODSCHAPPEN	48
RANDVOORWAARDEN	49
TOETSELEMENTEN	50
RESEARCHAGENDA	51

TOTSTANDKOMING	51
AUTEURS	52
METHODOLOGIE	52
ALGEMEEN	52
KLINISCHE VRAGEN	53
LITERATUURONDERZOEK	53
CONCEPTRICHTLIJN, CONSENSUSPROCEDURE EN EXTERNE TOETSING	58
GRADEN VAN AANBEVELING	60
PATIËNTENBETROKKENHEID	62
BELANGENVERMENGING EN FINANCIERING	62
HERZIENING EN FINANCIERING	63
VALIDATIE	63
BIJLAGE 1: WAT TE DOEN BIJ URGENTE OPROEPEN?	64
BIJLAGE 2: ABDCE-KAART VOOR HUISARTSEN (NHG)	66

Inleiding

Motivatie en doel van de richtlijn

Naarmate alsmate meer huisartsenwachtposten in België worden opgericht, is de kans groot dat de rol van de huisarts bij urgenties zal toenemen. Een correcte en snelle aanpak is dan vereist. De vorige versie van deze richtlijn dateert van 2008 en is dus al meer dan tien jaar oud¹. Een aantal aanbevelingen zijn niet meer up-to-date. Een herziening was dus nodig. In een eerste fase werden de topics convulsies, anafylaxie en agitatie herzien.

Dit eerste deel van de richtlijn 'Behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn' is een leidraad voor huisartsen in de aanpak van convulsies en anafylaxie bij kinderen en volwassenen en de aanpak van agitatie bij volwassenen. De focus ligt vooral op de medicamenteuze behandeling. Diagnostiek komt slechts zeer summier aan bod. Het doel is de huisartsen te informeren over de aanbevolen samenstelling van de urgentietrouse en over welke dosering en toedieningswijze bij de belangrijkste indicaties aanbevolen zijn.

De aandoeningen die in deze aanbeveling worden besproken, zijn niet de meest frequente in de praktijk van de huisarts of zelfs de spoedarts. De keuze viel op die onderwerpen waarbij de huisarts vaak als eerste arts aanwezig is en waar zich een mogelijk levensbedreigende situatie voordoet. Is de toestand van de patiënt minder of niet levensbedreigend, dan kan de huisarts die als eerste arriveert, het comfort van de patiënt verhogen in afwachting van de hulpdiensten. De huisarts komt inderdaad dikwijls als eerste in contact met levensbedreigende aandoeningen. Daarom zijn de kennis en de beschikbaarheid van een gebruiksklare urgentietrouse essentieel.

Eindgebruikers van de richtlijn

De eindgebruikers van deze richtlijn zijn huisartsen. Huisartsen worden zowel in hun dagelijkse praktijk als tijdens georganiseerde wachtdiensten met urgenties geconfronteerd.

¹ Philips H, De Sutter A, Buylaert W, De Paepe P, Calle P, Schrans D. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Gebruik van medicatie bij urgenties. *Huisarts Nu* 2008;37:472-504.

Epidemiologie

Om een idee te krijgen van de diagnoses die huisartsen tijdens wachtdiensten stellen, zijn de cijfers van “iCARE data” interessant ². iCARE data verzamelt gegevens in een aantal geselecteerde huisartsenwachtposten, die samen instaan voor de zorg van een populatie van 1.531.922 personen. Tabel 1 hieronder geeft een idee van hoe vaak enkele van de besproken diagnoses in deze richtlijn in 2019 op de wachtposten werden gesteld.

Tabel 1: Gegevens “iCARE data” met betrekking tot het aantal diagnoses van aandoeningen besproken in deze richtlijn.

Jaar	ICPC-code	ICPC Titel	Aantal	Frequentie
2019	A92	Allergie/allergische reactie	1 024	66,84
2019	P04	Prikkelbaar/boos gevoel/gedrag	190	12,40
2019	P71	Andere organische psychose	22	1,44
2019	P98	Psychose	62	4,05
2019	P73	Affectieve psychose	12	0,78
2019	N07	Convulsie/stuip	7	0,46
2019	N88	Epilepsie	50	3,26

Aantal = aantal keer dat diagnose X gesteld werd in 2019.

Frequentie = het aantal gevallen op de totale populatie in die regio uitgedrukt per 100 000 = prevalentie voor die aandoening gediagnosticeerd in de wachtpost voor de totale populatie van die regio.

Wat te doen bij een urgente oproep?

De telefonische oproep

In de huisartsenpraktijk (tijdens ‘de kantooruren’)

Elke oproep van een patiënt kan een urgentie zijn. De huisarts of de huisartsenpraktijk moet zich zodanig organiseren dat elke oproep om hulp met de nodige aandacht en zorg wordt omkaderd. Spoedeisende hulp start reeds voor er een dringende hulpvraag is. Dat betekent dat praktijkmanagement en -organisatie spoedeisende hulp ten volle moeten ondersteunen. De triage van de binnenkomende telefoongesprekken (en ook de specifieke opleiding hiertoe) is essentieel om urgenties in de huisartsenpraktijk op te vangen. Enerzijds wordt vaak onnodig dringende hulp gevraagd door een ongeruste, angstige, ongeduldige patiënt of iemand uit zijn onmiddellijke omgeving. Anderzijds kan een initieel banale oproep uitmonden in een

² iCAREdata staat voor Improving Care And Research Electronic Data Trust Antwerp. Meer informatie op: <https://www.uantwerpen.be/nl/projecten/icaredata/wat-is-icaredata/>

dringende interventie. Het filteren van echt dringende oproepen uit alle andere vraagt de nodige competentie en ervaring. Een verduidelijking van de hulpvraag is noodzakelijk om misverstanden te voorkomen. Hierbij is het van belang om eerst het vitaal bilan (ABCD-benadering) op te maken zodat er in geval van een levensbedreigende situatie geen tijd verloren gaat:

- Is de patiënt bij bewustzijn en aanspreekbaar?
- Ademt de patiënt normaal?
- Heeft de huid van de patiënt een normale kleur?

Afhankelijk van de melding en of de patiënt al dan niet een medisch dossier heeft in de praktijk, kan men daarna een of meerdere van volgende vragen overlopen:

- Wat houdt de klacht zelf precies in? (korte omschrijving)
- Leeftijd en geslacht?
- Wat is er gebeurd? Hoelang bestaan de klachten? Hoe is het verloop tot nu toe? (verloop in functie van de tijd)
- Zijn er bijkomende klachten?
- Is de klacht vroeger al voorgekomen?
- Neemt de patiënt geneesmiddelen? Wat is de medische voorgeschiedenis?
- Wat wordt er concreet verwacht?
- Heel belangrijk om te controleren: naam + adres + telefoonnummer.

Bij dringende oproepen is het erg handig als iemand de arts opwacht aan de oprit of voordeur, om tijdverlies door het zoeken van het juiste huis, te vermijden.

Tijdens de wachtdienst (buiten 'de kantooruren')

Tijdens een wachtdienst gebeurt de telefonische triage in sommige regio's ondertussen via de 112-1733 geïntegreerde telefonische triage- en regulatieprotocollen. In andere regio's is dit nog niet het geval, en kunnen de hierboven opgesomde vragen helpen om een inschatting te maken om welke graad van urgentie het gaat.

Dringende oproepen zijn grosso modo in drie verschillende categorieën in te delen. Deze richtlijn handelt over de eerste twee.

- Bij de eerste groep, de minst frequente, is het snel duidelijk dat er zonder onmiddellijke actie vitale functiestoornissen zijn of snel zullen ontstaan. Deze oproep heeft de allerhoogste prioriteit. Alles wordt in het werk gesteld om zo snel mogelijk een arts en/of MUG-team (Mobiële Urgentie Groep) ter plaatse te krijgen. Voorbeeld: anafylaxie (met hypotensie, shock en/of ademhalingsproblemen), eerste aanval van (langdurige) convulsies.
- Bij de tweede groep worden de klachten als zodanig hinderlijk of bedreigend ervaren dat een dringende tussenkomst gevraagd wordt. Vitale functies zijn op dat moment normaal, maar snelle hulp is noodzakelijk. Deze oproepen krijgen een

hoge prioriteit, maar niet alles moet onmiddellijk wijken. Voorbeeld: allergie met algemene jeuk, angstaanval.

- In de derde categorie gaat het om aandoeningen die als acuut of urgent worden aangekondigd, maar die niet als dusdanig gecatalogeerd kunnen worden (dit vraagt de nodige voorzichtigheid tijdens het telefonische contact). In de praktijk zorgt men ervoor dat er dezelfde dag nog een consult kan worden geregeld. Voorbeeld: bekende epilepsiepatiënt met aanval die gestopt is.

Waarop let de arts bij aankomst bij de patiënt?

Van uitermate groot belang bij spoedeisende hulpverlening is zichzelf, de patiënt en anderen niet in gevaar te brengen. Dit gaat voor op het stellen van een diagnose of zelfs het starten van een reanimatie. Voorts moet de huisarts omzichtig omspringen met bloed en andere lichaamsvochten en maatregelen nemen om een prikaccident te voorkomen. Hij draagt bovendien voldoende persoonlijk beschermingsmateriaal bij vermoeden van besmettelijke infectieuze pathologie (bijvoorbeeld covid-19). Pas als hij zeker is dat er geen gevaar dreigt, kan hij de volgende stappen zetten:

Eerste onderzoek en eerste behandeling

Vaak gaat het hier om een snelle oriëntatie met voornamelijk kijken, voelen en luisteren (zie tabel 2). Binnen de 30 seconden kan de huisarts de situatie inschatten. Als de vitale parameters van de patiënt bedreigd zijn, zal hij op dat moment de noodcentrale 112 contacteren vooraleer verder naar de oorzaak te zoeken.

ABCDE-benadering

Als de patiënt buiten bewustzijn is en abnormaal of niet ademt, dan start de huisarts meteen de reanimatie, indien mogelijk met gebruik van een automatische externe defibrillator (AED): bij volwassenen afwisselend 30 maal pompen, 2 maal beademen tot de MUG-dienst aanwezig is. Bij onvoldoende training of indien onvoldoende bekwaam om de combinatie toe te passen, kan de huisarts kiezen om alleen borstcompressies toe te dienen. Als het MUG-team er is, volgt de huisarts hun instructies (zie tabel 2, blz. 8 en bijlage 1, zie blz. 64).

Vervolgonderzoek, diagnosestelling en verdere behandeling

De huisarts tracht met een snelle gerichte (hetero)anamnese duidelijkheid te krijgen en verricht een klinisch onderzoek om tot een werkhypothese of een diagnostisch landschap te komen, waarop hij de behandeling kan baseren. Ook het consulteren van het elektronisch medisch dossier (EMD) of de Sumehr (Summarized Electronic Health Record) kan in deze fase zinvol zijn. Sommige spoedartsen zijn ook bereid om telefonisch of via videoconferentie te overleggen bij twijfel of onduidelijkheid.

Eens een MUG-team ter plaatse is, kan de huisarts eventueel het team bijstaan of de omgeving (familie) van de patiënt opvangen.

Tabel 2: ABCDE bij de benadering van de acute patiënt in de huisartsenzorg.

	Snelle beoordeling door kijken en luisteren	Metten (waar mogelijk)
Airway	Luchtweg vrij? Stridor? Hees?	
Breathing	Ademhaling aanwezig? Tachypneu? Dyspneu? Bradypneu? Cyanose? Symmetrische thoraxexpansie?	Ademhalingsfrequentie? ³ Zuurstofsaturatie? ⁴
Circulation	Circulatie aanwezig? Huid: normale kleur? Capillaire refill normaal? Opsporen hemorragieën	Polsfrequentie? ⁵ Bloeddruk? Stuwing halsvenen?
Disability	Normaal bewustzijn? Pupillen normaal? Uitvalsverschijnselen?	Glasgow Coma Scale? ⁶
Expose and protect	Vormt de omgeving een onmiddellijk gevaar voor de patiënt?	Verder (lichamelijk) onderzoek. Tref maatregelen om de patiënt te beschermen tegen omgevingsfactoren

³ Normaalwaarden ademhalingsfrequentie per minuut:

- < 1 jaar: 30-40 per minuut
- 1-2 jaar: 25-35 per minuut
- 2-5 jaar: 25-30 per minuut
- 5-12 jaar: 20-25 per minuut
- > 12 jaar/volwassenen: 12-20 per minuut

⁴ Normale zuurstofsaturatie > 94%. Bij COPD en obesitas liggen de streefwaarden lager (88-92%). De streefwaarde bij shock/bedreigde luchtweg is 100%

⁵ Normaalwaarden polsfrequentie per minuut:

- < 1 jaar: 110-160 per minuut
- 1-2 jaar: 100-150 per minuut
- 2-5 jaar: 95-140 per minuut
- > 12 jaar/volwassenen: 60-100 per minuut

⁶ GCS 15 = normaal bewustzijn ; GCS 3 = diep comateus

We verwijzen tevens naar de handige ABCDE-kaart voor huisartsen van het Nederlands Huisartsengenootschap (zie bijlage 2, op blz. 66).

Wanneer beslissen om de noodcentrale 112 te contacteren?

Vaak ervaren huisartsen een drempel om de noodcentrale 112 te contacteren als het niet gaat om een reanimatie of onmiddellijk levensbedreigende aandoening. Verwacht de huisarts echter problemen voor of tijdens het transport van de patiënt naar het ziekenhuis, dan is begeleiding door een MUG-team vereist. De huisarts mag het vervoer van de patiënt in zeer acute gevallen niet zelf opnemen. Bij een snelle achteruitgang of plotse cardiovasculaire collaps is hij immers niet in de mogelijkheid om de vereiste zorg te bieden. Ook bij niet-vitale urgenties wordt afgeraden om de patiënt zelf te vervoeren, tenzij er om praktische redenen geen andere mogelijkheid is, bijvoorbeeld wanneer men er geen familielid beschikbaar is.

Er is een algemeen aanvaarde lijst van MUG-indicaties beschikbaar, de zogenaamde Belgische Handleiding voor Medische Regulatie of BHMR⁷.

Uiteraard is het niet altijd mogelijk om voor de ziekenhuisfase een diagnose te stellen. Niet zelden is er slechts een tentatieve diagnose of benaderende risico-inschatting. Als algemene regel geldt dat de huisarts op basis van zijn klinische inschatting beslist of er nood is aan dringend medisch vervoer naar het ziekenhuis. Centraal staat de vraag: *“Kan ik deze patiënt, met een gerust hart, met persoonlijk vervoer of niet-dringend secundair vervoer (niet-dringende ambulance) naar het ziekenhuis laten gaan?”* Is het antwoord op deze vraag neen, dan wordt de noodcentrale 112 gecontacteerd. In overleg met de noodcentrale 112 wordt de meest gepaste interventie bepaald. Dat gebeurt op basis van de Belgische handleiding voor Medische Regulatie (BHMR) en van verschillende factoren (specifieke therapeutische mogelijkheden van verschillende middelen, actuele status van de beschikbare middelen). De huisarts blijft bij de patiënt tot hij de zorg aan een andere hulpverlener kan overdragen. Als een MUG-interventie niet nodig wordt geacht, blijft de verwijzende huisarts verantwoordelijk tot de patiënt op de spoedgevallendienst is. De aanwezigheid van ambulanciers tijdens de overbrenging naar het ziekenhuis ontslaat de huisarts niet van zijn verantwoordelijkheid. Het is belangrijk om met de patiënt een goede verwijsbrief mee te geven, met vermelding van welke medicatie eventueel al werd toegediend. De huisarts kan overwegen om de spoedarts op de spoedgevallendienst telefonisch te contacteren, zeker wanneer hij van oordeel is dat de patiënt niet in staat is om zijn verhaal te doen. Om praktische redenen is begeleiding tijdens het transport doorgaans slechts in beperkte gevallen mogelijk.

⁷ Belgische Handleiding voor Medische Regulatie (BHMR 3.0, 4.0) bevat de 1 733-protocollen en wordt gebruikt door de operatoren van de 112-centrale. Een bijgewerkte versie 4.0. is sinds begin 2020 in omloop.

Bij dringend ziekenvervoer wordt de patiënt steeds naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis gebracht. Er zijn een paar uitzonderingen op deze regel (Art 7, Koninklijk besluit 1999-07-08/51):

- in geval van een collectieve noodsituatie, waardoor, gelet op de gezondheidstoestand van de slachtoffers (...), de omvang van de te bieden hulp de opvangcapaciteit van het dichtst bijgelegen ziekenhuis overschrijdt ⁸;
- wanneer het slachtoffer of de zieke, omwille van zijn gezondheidstoestand, specifieke diagnostische of therapeutische middelen nodig heeft ⁹;
- indien de bij de patiënt aanwezige behandelende arts bevestigt dat hij met betrekking tot de specifieke pathologieën in kwestie een medisch dossier heeft in een ander ziekenhuis met een spoedgevallendienst ¹⁰.

Wat kan de huisarts ondertussen zelf doen?

Bij (vermoeden van) levensbedreigende aandoeningen moet de huisarts bedacht zijn op de mogelijke noodzaak tot reanimatie van de patiënt.

Zakmasker

Een handig instrument dat de huisarts, naast zijn urgentietrouse, het best bij de hand heeft, is een beademingsmasker. Er bestaan opvouwbaar maskers die niet veel plaats innemen en zeer handig zijn wanneer een beademing noodzakelijk is. Een beademing via een masker is efficiënter, veiliger en hygiënischer dan mond-op-mondbeademing. Het is daarentegen technisch wel moeilijker, en dus alleen geschikt voor de geoefende gebruiker. Dergelijk masker is bij voorkeur voorzien van een eenrichtingsklep.

Infuusnaald

Terwijl de huisarts op het MUG-team wacht, kan het plaatsen van een intraveneuze katheter een belangrijke handeling zijn. Zeker in meer rurale gebieden, met lange aanrijtijden voor MUG en ambulance, is het plaatsen van een intraveneuze katheter aan te raden. Op deze manier is er al een i.v.-toegangsweg gemaakt en kan er snel

⁸ Koninklijk besluit 1999-07-08/51, art. 4, 3^o, 011; inwerkingtreding 02-01-2000

⁹ Bij toepassing van het protocol bedoeld in artikel 4, 6^o, van voornoemd Koninklijk besluit van 10 augustus 1998

¹⁰ Dit vervoer mag slechts plaatsvinden voor zover deze afwijking overeenstemt met het protocol bedoeld in artikel 4, eerste lid, 6^o, van het voornoemde koninklijk besluit van 10 augustus 1998 en, indien bedoeld ziekenhuis zich buiten de interventiezone van de mobiele urgentiegroep bevindt, voor zover de aangestelde vaststelt dat de werking van de dringende geneeskundige hulpverlening en de naleving van voornoemde wet van 8 juli 1964 gewaarborgd blijven) (Koninklijk besluit 1998-08-10/47, art. 8, 005; Inwerkingtreding 01-01-1999; Koninklijk besluit 1999-07-08/51, art. 4, 5^o, 011; Inwerkingtreding 02-01-2000).

medicatie worden toegediend bij levensbedreigende problemen. In deze is het gebruik van de Venflon zeer handig. Gezien de diversiteit van dit soort materiaal is het zinvol om het gebruik af te stemmen met de plaatselijke spoedgevallendienst(en). Een systeem met 'naaldbescherming' is veiliger dan zonder.

Bij nood aan hartmassage en/of kunstmatige ventilatie is het plaatsen van een i.v.-lijn steeds ondergeschikt aan de "basic life support"-handelingen.

Verwijsbrief

In afwachting van het transport naar het ziekenhuis maakt de huisarts een kort verslag of verwijsbrief voor de spoedarts op. Essentiële elementen in deze verwijsbrief zijn (indien bekend):

- het huidige probleem (wanneer begonnen en evolutie),
- de klinische bevindingen, inclusief resultaat van de ABCDE-beoordeling,
- de werkhypothese of differentiaaldiagnose,
- de gestarte behandeling (dosis en tijdstip van toediening van de medicatie),
- de antecedenten,
- de chronische behandeling van de patiënt (medicatieschema),
- de gegevens voor dringende contactname zoals telefoon of gsm-nummer van de huisartsenpraktijk en van familie of andere contactpersoon (indien deze niet mee naar het ziekenhuis komen).

Klinische vragen

Deze richtlijn geeft een antwoord op volgende klinische vragen:

- Wat is de behandeling van convulsies in een urgente situatie?
- Wat is de behandeling van anafylaxie in een urgente situatie?
- Wat is de behandeling van agitatie in een urgente situatie?

Klinische vraag: Wat is de behandeling van convulsies in een urgente situatie?

Aanbevelingen

1. Langdurige convulsies (langer dan 5 minuten) of herhaalde aanvallen met onvoldoende herstel tussenin vereisen een urgente aanpak met ondersteuning van de vitale functies en toediening van medicatie in afwachting van de aankomst van het MUG-team (GRADE 1C: sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).
2. Dien een benzodiazepine toe bij aanhoudende (> 5 minuten) of herhaalde convulsies (GRADE 1B: sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs).
3. Zowel bij kinderen als volwassenen is intramusculair midazolam als eerste keuze te overwegen (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).

Wat in de trousse?

- Midazolamampullen voor intramusculair gebruik: midazolam 15 mg/3 ml en eventueel ook een specifieke ampul voor kinderen tot 25 kg: midazolam 5 mg/5 ml.
- Eventueel een ampul diazepam en een rectiole (CNK1717602).
- Eventueel vloeibare zuurstof met mondmasker.

Toelichting

Aanbeveling 1: urgente aanpak bij convulsies > 5 minuten

Deze aanbeveling is van toepassing bij alle langdurige of herhaalde convulsies, ongeacht de oorzaak (koortsconvulsies, epileptische convulsies, convulsies door drugabstinentie, ...).

Aanpak van convulsies

De aanpak van convulsies is drieledig:

1. bellen naar de noodcentrale 112 en een interventie van de Mobiele Urgentie Groep (MUG) vragen (behalve o.a. bij bekende epilepsiepatiënten met een gepersonaliseerd zorgplan en kinderen bekend met koortsstuipen),
2. controle en ondersteuning van de vitale functies,
3. toediening van medicatie.

Indien de situatie het toelaat, sluit de arts bij risicopatiënten d.m.v. een "point of care"-test (POC) hypoglykemie uit als oorzaak voor de convulsies.

BELLEN NOODCENTRALE 112

In de regel is een spoedopname via 112 aangewezen. Uitzonderingen zijn DNR-afspraken of wanneer, op basis van een gepersonaliseerd zorgplan (bijvoorbeeld bij bekende epilepsiepatiënten), een ander beleid wordt aangeraden. Ook bij typische koortsstuipen (met uitzondering van de allereerste episode) zal een ziekenhuisverwijzing via 112 niet steeds nodig zijn.

Een spoedopname via 112 is in de regel aangewezen in volgende situaties (tenzij bij gepersonaliseerd zorgplan of DNR-afspraken):

- Wanneer de convulsies niet stoppen na 5 minuten, en zeker wanneer ze niet stoppen 5 minuten na de toediening van de spoedmedicatie.
- De persoon heeft een voorgeschiedenis van status epilepticus.
- De eerste maal dat noodmedicatie moet worden gebruikt.
- Er is bezorgdheid met betrekking tot de vitale functies of er zijn moeilijkheden bij het monitoren van de vitale functies.
- Het kind maakt een eerste episode van typische koortskonvulsies door of ondergaat een episode van atypische koortskonvulsies (zie tabel 3).

CONTROLE EN ONDERSTEUNING VITALE FUNCTIES

Na controle van het bewustzijn, volgt de controle van de ademhaling (na het vrijmaken van de luchtwegen). Bij het vrijmaken van de luchtwegen bij stuipende of potentieel stuipende patiënten is voorzichtigheid geboden. Het is dan niet aangewezen om de vingers of andere voorwerpen in de mond van de patiënt te steken. Is de patiënt bewusteloos, maar ademt hij vlot, dan wordt een stabiele zijligging aangeraden. Bij ademhalingsmoeilijkheden kan de arts, indien beschikbaar, zuurstof toedienen in afwachting van de komst van de MUG. Hij kan ook aan de ambulanciers van de 112-ziekenwagen de opdracht geven om zuurstof toe te dienen. Elke 112-ziekenwagen is immers uitgerust met draagbare zuurstofflessen. Voor artsen die in meer rurale gebieden werken, met een lange aanrijtijd voor ambulances, kan worden overwogen om vloeibare zuurstof en mondmasker als onderdeel van de urgentietrousse op te nemen.

Voor de verdere basisreanimatiestappen verwijzen we naar de fiche “Wat te doen bij een urgente oproep?” (amendement 2018) van de European Resuscitation Council (zie bijlage 1, blz. 64).

TOEDIENING VAN MEDICATIE

Als medicatie kan intramusculair midazolam als eerste keuze worden overwogen (zie verder). Ook rectaal diazepam is een alternatief, vooral bij kinderen.

Koortsconvulsies bij kinderen

Van alle kinderen maakt ten minste 2 tot 5% eenmaal een koortsconvulsie (koortsstuipen) door. Bij een eerste episode van koortsstuipen of koortsstuipen die langer dan een kwartier aanhouden of langer dan 5 minuten na toediening van medicatie, is verwijzing naar een ziekenhuis noodzakelijk.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen typische en atypische koortsconvulsies (tabel 3).

Tabel 3: Kenmerken koortsconvulsies ¹¹.

Typische koortsconvulsies	Atypische koortsconvulsies
<ul style="list-style-type: none">• een aanhoudende strekkramp (tonisch gedeelte), gevolgd door een reeks gegeneraliseerde schokken (clonisch gedeelte), waarna een postictale periode van verlaagd bewustzijn optreedt met ten slotte volledig herstel binnen 60 minuten• treedt op bij kinderen tussen 6 maanden en 6 jaar• treedt op bij koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)• treedt op bij kinderen met een voorgeschiedenis zonder neurologische aandoening, zoals hersenbeschadiging, stofwisselingsziekte, mentale achterstand• duurt niet langer dan een kwartier• geen neurologische uitvalsverschijnselen postictaal	<ul style="list-style-type: none">• focale aspecten of recidief in dezelfde koortsperiode, met name binnen 24 uur• geen volledig herstel na 60 minuten• treedt ook op bij kinderen jonger dan zes maanden of vanaf de leeftijd van zes jaar• duurt langer dan een kwartier• neurologische aandoening in de voorgeschiedenis• neurologische uitvalsverschijnselen postictaal

Aanbeveling 2 en 3: benzodiazepinen

Zowel bij kinderen als volwassenen is midazolam intramusculair te verkiezen boven intrarectaal diazepam, intraveneus lorazepam of buccaal midazolam. Hiervoor zijn praktische redenen: de prijs, de toedieningsweg, de werkzaamheid, de aanvaardbaarheid, de eenvormigheid en de eenvoud in gebruik (nl. hetzelfde product voor kinderen en volwassenen). De standaarddosis midazolam is 0,2 mg/kg, met een maximumdosis van 10 mg (zie tabel 4).

¹¹ Deze is overgenomen uit de NHG-Standaard Koorts bij kinderen:

- Berger MY, Berghuis ICA, Eizenga WH, Elshout G, et al. NHG-Standaard Kinderen met koorts (Derde herziening). Beschikbaar op <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-kinderen-met-koorts#idm12521232>

Midazolamampullen bestaan in twee vormen: 5 mg/5 ml (kinderen) en 15 mg/3 ml (volwassenen). De volwassenvorm van 15 mg/3 ml kan mits correcte titratie ook voor kinderen worden gebruikt. Hierover waren niet alle experts en stakeholders het eens (zie 'onderbouwing'). Het is belangrijk dat elke huisarts hierin een keuze maakt en ofwel *tabel 4*, ofwel *tabel 5* gebruikt.

Tabel 4: Dosering midazolam i.m. bij kinderen en volwassenen bij gebruik van **verschillende** ampullen voor kinderen en volwassenen.

Doelgroep/gewicht	Ampullen midazolam in mg/ml	Dosis
Kind van 10 kg	midazolam 5 mg/5 ml	2 mg (2 ml)
Kind van 20 kg	midazolam 5 mg/5 ml	4 mg (4 ml)
Kind van 30 kg	midazolam 15 mg/3 ml	6 mg (1,2 ml)
Volwassene of kind van 40 kg	midazolam 15 mg/3 ml	8 mg (1,6 ml)
Volwassenen > 50 kg	midazolam 15 mg/3 ml	10 mg (2 ml)

Tabel 5: Dosering midazolam i.m. bij kinderen en volwassenen bij gebruik van een **eenzelfde** ampul voor kinderen en volwassenen.

Doelgroep/gewicht	Ampullen midazolam in mg/ml	Dosis
Kind van 10 kg	midazolam 15 mg/3 ml	2 mg (0,4 ml)
Kind van 20 kg	midazolam 15 mg/3 ml	4 mg (0,8 ml)
Kind van 30 kg	midazolam 15 mg/3 ml	6 mg (1,2 ml)
Volwassene of kind van 40 kg	midazolam 15 mg/3 ml	8 mg (1,6 ml)
Volwassenen > 50 kg	midazolam 15 mg/3 ml	10 mg (2 ml)

Huisartsen dienen in de regel slechts een enkele dosis midazolam toe. Stopt de aanval niet binnen de 5 minuten na toediening van midazolam, dan wordt onmiddellijk spoedeisende medische hulp gezocht (oproepen MUG via 112) als dit nog niet gebeurde. Indien er na 10 minuten nog convulsies zijn en de MUG is nog niet

gearriveerd, mag de huisarts een tweede dosis toedienen. De huisarts geeft de MUG-arts de nodige informatie over de reeds toegediende dosis.

Voor kinderen kan diazepam via een rectiole worden overwogen als alternatief. Om praktische redenen (zie hoger) is rectaal diazepam 'tweede keuze', en alleen te overwegen door huisartsen die hiermee ervaring hebben en het gepaste materiaal (rectiole) ter beschikking hebben. De standaarddosis diazepam is 0,2 mg/kg.

Onderbouwing

Aanbeveling 1: urgente aanpak bij convulsies > 5 minuten

De auteurs beslisten om de boodschap uit de vorige Domus Medica (DM)-richtlijn uit (2008) ¹² te behouden omdat de meer recente richtlijnen van NICE ¹³, SIGN ¹⁴ en CKS ¹⁵ gelijkaardige adviezen geven.

Associatie snelle toediening medicatie – aanvalsduur

Een observationeel onderzoek uit 2014 ¹⁶ bij kinderen met een febrile status epilepticus kwam tot de bevinding dat een snellere toediening van medicatie geassocieerd was met een kortere convulsieduur. Uit een cross-sectioneel onderzoek uit 1995 ¹⁷ blijkt dat de ambulante rectale toediening van diazepam bij kinderen met een status epilepticus vóór opname in het ziekenhuis geassocieerd is met een kortere aanvalsduur (32 minuten (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 23-41) versus 60 minuten;(95% BI 45-75); p = 0,007) en een verminderde kans op recurrenente aanvallen op de spoedgevallendienst (58% versus 85%; p = 0,045). Deze resultaten suggereren dat een zogenaamde prehospital toediening van medicatie de aanvalsduur zou

¹² Philips H, De Sutter A, Buylaert B, De Paepe P, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Gebruik van medicatie bij urgenties. Berchem: Domus Medica, 2007.

¹³ NICE Guidance. Epilepsies: diagnosis and management. CG137. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>

¹⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.

¹⁵ Febrile seizure. NICE Clinical Knowledge Summaries (CKS). <https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk>

¹⁶ Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2014;55:388-395.

¹⁷ Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995;12:213-216.

kunnen verminderen en zo het verdere beleid op de spoedgevallendienst zou kunnen vereenvoudigen.

Ook een recente systematische review uit 2018 ¹⁸ die de “gap” bestudeerde tussen de richtlijnen en de klinische aanpak van status epilepticus bij kinderen en volwassenen en de impact ervan op de patiëntuitkomsten, concludeert dat een geschikte en tijdige behandeling noodzakelijk is om de convulsies snel te stoppen en de uitkomsten te verbeteren. De geïnccludeerde observationele studies gaven aan dat het uitstellen van de behandeling (“delayed management”) geassocieerd is met een langere aanvalsduur.

Associatie aanvalsduur – morbiditeit/mortaliteit

Een observationele prospectieve cohortstudie uit 2011 bij kinderen met een eerste episode van koortsconvulsies ¹⁹ toont een significante associatie tussen langdurige koortsstuipen en een ontwikkelingsachterstand (p = 0,010).

Een systematische review uit 2011 over prognostische factoren, morbiditeit en mortaliteit bij status epilepticus ²⁰ concludeert dat hoe langer de convulsies aanhouden (doorgaans > 1 uur), hoe groter de kans is dat de convulsies niet reageren op anti-epileptica, met als gevolg een hogere mortaliteit en een slechte prognose bij overleving. Een recente systematische review van dezelfde auteur besluit dat er voorlopig geen mortaliteitsdaling aantoonbaar is bij snellere toediening van de medicatie ²¹.

Besluit: we concluderen dat er een lage zekerheid van bewijs is dat langdurige convulsies een risico vormen op ernstige morbiditeit en op mortaliteit (op korte en lange termijn) ^{18, 19}. Daarnaast is een snellere toediening van medicatie geassocieerd met een kortere aanvalsduur ^{14, 16}. Het advies om de vitale functies te ondersteunen en urgent medicatie toe te dienen zijn hier een logisch gevolg van. Op basis van het gevonden bewijs, oordeelt de richtlijnontwikkelingsgroep dat het snel toedienen van medicatie, het ondersteunen van de vitale functies en het regelen van een

¹⁸ Uppal P, Cardamone M, Lawson JA. Outcomes of deviation from treatment guidelines in status epilepticus: A systematic review. *Seizure* 2018;58:147-153.

¹⁹ Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011;70:93-100.

²⁰ Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: a review. *Epilepsy Res* 2011;93:1-10.

²¹ Aidan N, Alastair JN, Tushar DG, et al. Change in mortality of generalized convulsive status epilepticus in high-income countries over time. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76(8):897-905.

spoedopname (MUG via 112) meer voordelen dan potentiële nadelen heeft. (Sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).

Aanbeveling 2 en 3: benzodiazepinen

De richtlijnontwikkelingsgroep besliste om de aanbevelingen uit de vorige Domus Medica-richtlijn ¹ te wijzigen op basis van het recentere bewijs uit de richtlijnen van NICE ¹³ en SIGN ¹⁴, twee reviews van de Cochrane Collaboration uit 2014 (volwassenen) ²² en 2018 (kinderen) ²³ en bijkomende argumenten met betrekking tot de beschikbaarheid, de waardigheid van de patiënt, de snelheid van toediening, het gebruiksgemak en de kostprijs.

De Cochrane-review uit 2018 ²³ over niet-intraveneuze behandelingen bij kinderen besluit dat in geval van afwezigheid van een intraveneuze toegangsweg, buccaal midazolam en rectaal diazepam aanvaardbare eerstelijnsbehandelingen zijn om een acute tonisch-clonische aanval van langer dan 5 minuten te behandelen.

Uit de Cochrane-review uit 2014 (behandeling status epilepticus) ²² blijkt dat intramusculair midazolam werkzaam is dan intraveneus lorazepam in de prehospitala behandeling, en dit voor de uitkomsten “stoppen van de convulsies” (risk ratio (RR): 1,16; 95% BI 1,06-1,27), “hospitalisatiefrequentie” (RR: 0,88; 95% BI 0,79-0,97) en “opname op intensieve zorg” (RR: 0,79; 95% BI 0,65-0,96). Voor de uitkomst “recurrente aanvallen” kon geen verschil worden aangetoond.

Op basis van de samenvatting van de resultaten ('Summary of findings') van de studies die werden geïncludeerd in deze reviews van de Cochrane Collaboration, en na exclusie van de vergelijkingen van verschillende intraveneuze geneesmiddelen en van de vormen die in België niet beschikbaar zijn, vatten we volgende besluiten uit deze reviews samen:

- Kinderen:
 - Er is lage tot matige zekerheid van bewijs dat buccaal midazolam sneller convulsies doet stoppen dan rectaal diazepam bij kinderen met acute tonisch-clonische convulsies (RR: 1,25; 95% BI 1,13-1,38; 4 studies; 690 kinderen).
 - Er is matige zekerheid van bewijs dat er geen klinisch relevant verschil is tussen buccaal midazolam en intraveneus diazepam om convulsies bij kinderen te stoppen (RR: 0,91; 95% BI 0,80-1,03; 1 studie; 120 kinderen).

²² Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD003723.

²³ McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(1):CD001905.

- Er is matige zekerheid van bewijs dat de gemiddelde duurtijd tot het toedienen van medicatie significant korter is in de groep die buccale midazolam kreeg ten opzichte van de groep die intraveneus diazepam kreeg (mean difference (MD) -1,09 minuten 95% BI -1,31 tot -0,87; 1 studie; 120 kinderen), en dat de totale gemiddelde duurtijd tot de aanvalscntrole significant korter was in de groep die buccale midazolam kreeg, ten opzichte van de groep die intraveneus diazepam kreeg (MD: -0,59 minuten; 95% BI -0,96 tot -0,22; 1 studie; 120 kinderen).
- Er is lage zekerheid van bewijs dat er geen of slechts een verwaarloosbaar verschil is tussen het effect van intramusculair midazolam en intraveneus diazepam op het stoppen van de convulsies bij kinderen (RR: 0,97; 95% BI 0,87-1,09; 2 studies; 105 kinderen).
- Er is lage zekerheid van bewijs dat er geen of slechts een verwaarloosbaar verschil is tussen intramusculair midazolam en rectaal diazepam op het stoppen van de convulsies binnen het uur (RR: 1,02; 95% BI 0,93-1,12, 1 studie, 100 kinderen).
- Er is ook lage zekerheid van bewijs van een statistisch significant verschil in de tijd tussen de toediening van de medicatie en het stoppen van de convulsies: 66 seconden voor intramusculair midazolam, 130 seconden voor rectaal diazepam.
- Volwassenen:
 - Diazepam rectale gel vergeleken met placebogel: er is matige zekerheid van bewijs dat diazepamgel werkzaam is dan placebogel (RR: 0,43; 95% BI 0,30-0,62; 2 studies; 165 patiënten) voor de uitkomst "het niet stoppen van convulsies". Er is eveneens matige zekerheid van bewijs dat er weinig of geen verschil in ongewenste effecten is (RR: 1,50; 95% BI 0,94-2,37; 2 studies; 165 patiënten).
 - Midazolam intramusculair vergeleken met lorazepam intraveneus: op basis van de studie van Silbergleit²⁴ (1 studie, 893 patiënten) kan men besluiten dat er hoge zekerheid van bewijs is voor een statistisch significant verschil in effect ten voordele van midazolam ten opzichte van lorazepam voor de uitkomsten "stoppen van de convulsies" (RR: 1,16; 95% BI 1,06-1,27), "opname op de dienst intensieve zorg" (RR: 0,79; 95% BI 0,65-0,96) en "noodzaak tot hospitalisatie" (RR: 0,88; 95% BI 0,79-0,97). Er was geen statistisch significant verschil tussen de effecten van midazolam intramusculair en lorazepam intraveneus voor de volgende uitkomsten: "intubatie", "recurrente aanvallen", "ongewenste effecten", "duur opname intensieve zorg" en "duur ziekenhuisopname".

²⁴ Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366(7):591-600.

- Midazolam intramusculair vergeleken met diazepam intraveneus: er is lage zekerheid van bewijs (op basis van één kleine studie van 24 patiënten²⁵) dat er geen statistisch significant verschil is (RR: 0,85; 95% BI 0,06-12,01) voor de volgende uitkomsten: “niet stoppen van de convulsies”, “noodzaak tot beademing”, “ongewenste effecten” en “aanhouden van de status epilepticus waarvoor noodzaak tot andere medicatie of anesthesie”.

Praktische overwegingen bij het opstellen van de aanbevelingen

De richtlijnontwikkelingsgroep oordeelt dat het rectaal toedienen van diazepam niet praktisch is (rectiole nodig) en ook niet strookt met de waardigheid van de patiënt. Bij kinderen kan men het wel als alternatief voor intramusculair midazolam overwegen. Hierover werd ook consensus bereikt na bevraging bij auteurs en stakeholders via een Delphi-procedure. Weinig huisartsen zijn vertrouwd met het intraveneus toedienen van medicatie, hetgeen de snelheid van toediening niet ten goede zou komen. Bovendien is het plaatsen van een i.v.-lijn bij een patiënt met convulsies zeer moeilijk. Met de intranasale toediening van medicatie hebben huisartsen geen ervaring. Kant-en-klare intranasale neussprays zijn in België niet op de markt, en de buccale vorm is erg duur. Sublinguaal toedienen van medicatie is dan weer technisch niet eenvoudig en gevaarlijk bij een stuipende patiënt. Lorazepamampullen zijn minder praktisch omdat ze koel bewaard moeten worden.

Besluit: op basis van deze gegevens en andere overwegingen kwam de richtlijnontwikkelingsgroep tot de conclusie dat alle voorgenoemde producten werkzaam zijn, en dat er weinig reden is om een bepaald product naar voren te schuiven. Op basis van argumenten zoals beschikbaarheid, waardigheid van de patiënt, snelheid van toediening, gebruiksgemak, eenvoud (voorkeur voor hetzelfde product en toedieningswijze voor kinderen en volwassenen) en kostprijs geeft de richtlijnontwikkelingsgroep de voorkeur aan intramusculair midazolam, zowel voor kinderen als voor volwassenen.

Na de tweede Delphi-consensusronde bleven de auteurs en stakeholders erg verdeeld over de keuze voor het gebruik van eenzelfde ampul (15 mg/3 ml) voor kinderen en volwassenen dan wel het gebruik van een pediatrische ampul specifiek bij kinderen (5 mg/5 ml) en een hoger gedoseerde ampul voor volwassenen (15 mg/3 ml). Om die reden vermelden we twee schema's:

- Een schema voor de huisartsen die kiezen voor **eenzelfde ampul** voor kinderen en volwassenen. Het voordeel is dat slechts één ampul in de trousse zit en men geen

²⁵ Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, et al. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13(2):92-94.

gevaar loopt om per ongeluk de inhoud van de foute ampul in te spuiten. Het nadeel is echter, vooral bij kleine kinderen, het grotere risico op titratiefouten.

- Een schema voor huisartsen die kiezen voor een **verschillende ampul** voor kinderen en volwassenen. Het voordeel is dat de titratie bij kleine kinderen technisch eenvoudiger is. Het nadeel is het mogelijk grotere risico op reken- en doseringsfouten omdat wordt gewerkt met ampullen van twee verschillende concentraties.

Klinische vraag: Wat is de behandeling van anafylaxie in een urgente situatie?

Aanbevelingen

1. Anafylaxie vereist een onmiddellijke interventie. De aanpak gebeurt steeds volgens de klassieke ABCDE (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
2. Dien onmiddellijk adrenaline intramusculair (i.m.) toe bij vermoeden van anafylaxie, bij voorkeur in de m. vastus lateralis (GRADE 1C: sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).
 - o De dosis is als volgt:
 - < 6 jaar: 0,150 mg = 0,15 ml van een ampul van 1 mg/ml,
 - 6 - 12 jaar: 0,300 mg = 0,30 ml van een ampul van 1 mg/ml,
 - > 12 jaar: 0,500 mg = 0,50 ml van een ampul van 1 mg/ml.
 - o De dosis mag na 5 minuten worden herhaald indien de symptomen aanhouden (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
3. Dien bij alle patiënten met anafylaxie, indien beschikbaar, zuurstof toe met hoog debiet via een mondmasker (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
4. Dien kortwerkende β 2-agonisten toe om ademhalingsklachten door bronchoconstrictie te verlichten bij onvoldoende effect van adrenaline op de bronchoconstrictie (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
5. Overweeg de toediening van systemische glucocorticosteroiden (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, zeer lage zekerheid van bewijs).

Wat in de trousse?

- Adrenaline (HCl) 0,8 mg/ml (bevat epinefrinehydrochloride aan 1 mg/ml) OF een auto-injector voor kinderen en een auto-injector voor volwassenen.
- Salbutamol doseeraerosol 100 mcg
- Methylprednisolon 40 mg/ml
- Methylprednisolon 125 mg/2 ml
- Methylprednisolone 32 mg tabletten
- Voorzetkamer
- Babyhaler
- Eventueel vloeibare zuurstof met mondmasker

Opgelet houdbaarheid adrenaline: de bijsluiter vermeldt "Bewaren in de koelkast (2 tot 8 graden) en beschermen tegen licht. De oplossing bewaren beneden 25 graden gedurende een periode die 6 maanden niet overschrijdt." Dat betekent dat de huisarts de adrenalineampullen in zijn trousse kan bewaren (en niet in de koelkast) en om de zes maanden zijn urgentietrouse nakijkt en de ampullen adrenaline vervangt. Een auto-injector is een handig alternatief.

Opgelet vorm adrenaline: epinefrinehydrochloride is niet hetzelfde als epinefrinetartraat. De aanbevolen doseringen in deze richtlijn gelden alleen voor de hydrochloridevorm.

Toelichting

Anafylaxie kan snel evolueren naar een levensbedreigende toestand met hemodynamische (hypotensie, shock) en/of respiratoire problemen (bronchospasmen, larynxoedeem). Soms is urticaria het eerste symptoom. Bij verslechtering van de algemene toestand, hemodynamische problemen of ademhalingsproblemen is een spoedeisende aanpak van anafylaxie noodzakelijk. De aanpak van urticaria (zonder algemene symptomen) valt buiten bestek van deze richtlijn.

Aanbeveling 1: onmiddellijke interventie

Snelle interventie/ABCDE

Voor de principes van een snelle interventie en het basisreanimatieschema verwijzen we naar het hoofdstuk “Wat te doen bij een urgente oproep?” op blz. **5Fout!** **Bladwijzer niet gedefinieerd.** en naar *bijlage 1* op blz. 64.

Positie

Patiënten met anafylaxie en hemodynamische problemen worden het best in rugligging geplaatst met de benen omhoog. Bij ademhalingsmoeilijkheden wordt een zittende houding aangeraden en bij bewustzijnsverlies de stabiele zijligging.

Aanbeveling 2: adrenaline intramusculair, dosis en herhaling

Adrenaline is de hoeksteen van de behandeling in geval van levensbedreigende anafylaxie die gepaard gaat met hypotensie, shock en/of respiratoire problemen.

De patiënt met anafylaxie moet onder medische begeleiding naar het ziekenhuis worden gebracht voor monitoring. Ingeval er omstanders zijn, laat de arts een van hen via de 112 een MUG oproepen terwijl hij zich over de patiënt ontfermt. Is hij alleen, dan dient hij eerst adrenaline i.m. toe, geeft hij zuurstof (indien beschikbaar) en belt hij daarna naar de 112.

De toediening van adrenaline kan via spuit en naald of via een auto-injector in de m. vastus lateralis. Bij injectie met spuit en naald bij kleine kinderen is het bovenste buitenste kwadrant van de m. gluteus iets veiliger. Via de auto-injector is ook bij kleine kinderen de m. vastus lateralis de voorkeursinjectieplaats. De aanbevolen dosis adrenaline bij kinderen bedraagt 0,01 mg/kg.

Het volgende schema kan eveneens gebruikt worden, en is misschien handiger in de praktijk:

- < 6 jaar: 0,15 mg i.m. = 0,15 ml van een ampul van 1 mg/ml
- 6 - 12 jaar: 0,3 mg i.m. = 0,3 ml van een ampul van 1 mg/ml
- > 12 jaar en volwassenen: 0,5 mg i.m. = 0,5 ml van een ampul van 1 mg/ml

De auto-injectoren kunnen zowel door patiënten als hulpverleners worden gebruikt. Ze zijn gebruiksvriendelijk en bestaan in een aangepaste dosering voor kinderen (0,15 mg/dosis) en voor volwassenen (0,30 mg/dosis). Aangezien huisartsen minder dan 1 maal per 10 jaar adrenaline moeten toedienen (voor anafylaxie), is kiezen voor de meest gebruiksvriendelijke oplossing zeker te overwegen, maar wel duur.

Na 5 minuten mag de dosis worden herhaald. De huisarts bevrageet steeds of er al een auto-injecteerbare adrenalineoplossing werd gebruikt. Als dat het geval is, wacht hij 5 minuten vooraleer hij de adrenaline i.m. toedient. Hij verwijdert zo mogelijk ook de trigger van de anafylaxie (bijvoorbeeld de angel).

Aanbeveling 3: zuurstoftoediening

Zuurstof toedienen is zeker haalbaar in de wachtpost of in het kader van een georganiseerde wacht, maar niet steeds makkelijk voor de huisarts op huisbezoek tijdens de week. Mits veilig transport van zuurstof met de wagen (verzekering) en regelmatige keuring en bijvullen van de zuurstoftank, kan dit ook in de huisartsenpraktijk worden overwogen, zeker in meer rurale gebieden waar de aanrijtijd voor de hulpdiensten langer is.

Van zodra mogelijk moeten alle patiënten met ernstige anafylaxie zuurstof met hoog debiet krijgen. Heeft de huisarts niet meteen zuurstof ter beschikking, dan gebeurt de zuurstoftoediening na aankomst van de hulpdiensten.

Zuurstof met hoog debiet betekent 10 tot 15 liter per minuut, via zuurstofmasker met reservoir. Voor een correct gebruik kan een instructieblad aan de zuurstoftank worden bevestigd.

Aanbeveling 4: kortwerkende β_2 -agonisten

In geval van onvoldoende respons van de bronchospasmen op systemische adrenaline, bevelen we, bovenop de toediening van adrenaline, de inhalatie van kortwerkende β_2 -mimetica, met name salbutamol, aan.

De aanbevolen dosering is:

- voor volwassenen: 400 mcg (4 puffjes) via doseeraerosol en een voorzetkamer;
- voor baby's en kinderen: 200 mcg (2 puffjes) via een doseeraerosol en een voorzetkamer/babyhaler.

Aanbeveling 5: systemische glucocorticosteroiden

Systemische glucocorticosteroiden kunnen mogelijk de duur van de anafylactische reactie verkorten en een laattijdige verslechtering tegengaan ("bifasische reactie"). De aanbevolen dosis is 2 mg/kg tot maximaal 125 mg methylprednisolon intramusculair of 32 mg per os.

In de regel wordt elke patiënt met anafylaxie met de MUG naar het ziekenhuis gebracht en kan de arts van de MUG deze medicatie toedienen. De huisarts mag deze medicatie ook toedienen, maar dat is niet noodzakelijk als de patiënt meteen wordt doorgestuurd naar de tweede lijn.

In uitzonderlijke situaties, kan de huisarts zelf 40 mg of 125 mg Solu-Medrol® intramusculair of 32 mg per os toedienen. Zo kan het in rurale gebieden lang duren voor gespecialiseerde hulp ter plaatse is of kan een patiënt een ziekenhuisopname weigeren. De dosis wordt gekozen op basis van het lichaamsgewicht. In deze situatie mag de patiënt de daaropvolgende uren niet alleen worden gelaten.

Onderbouwing

Aanbeveling 1: onmiddellijke interventie

Snelle interventie/ABCDE

Het advies uit de vorige Domus Medica-richtlijn van 2008 kan behouden blijven aangezien deze strookt met de adviezen van de recentere Europese anafylaxierichtlijn van 'The European Academy of Allergy and Clinical Immunology' in 2014 ²⁶. Voor deze stelling werd ook vlot consensus bereikt via de Delphi-procedure, zowel in de richtlijnontwikkelingsgroep als bij de stakeholders. Deze ernstige, potentieel levensbedreigende hypersensiviteitsreactie vereist een onmiddellijke interventie volgens de ABCDE-aanpak.

²⁶ Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026-1045.

Positie

De adviezen van de vorige Domus Medica-richtlijn kunnen behouden blijven. Naar analogie met de Europese anafylaxierichtlijn ²⁶, heeft de richtlijnontwikkelingsgroep beslist om het advies van een stabiele zijligging bij bewustzijnsverlies toe te voegen. De adviezen zijn gebaseerd op expertopinie en observationeel onderzoek van dossiers van aan anafylaxie overleden slachtoffers ²⁷. In deze (kleine) studiepopulatie herkende men een patroon tussen houdingsverandering (van zit- naar staande houding, of van lig- naar zithouding) en overlijden.

Aanbeveling 2: adrenaline intramusculair, dosis en herhaling

De aanbevelingen uit de Domus Medica-richtlijn van 2008 kunnen behouden blijven. Deze stroken met de adviezen van de Europese anafylaxierichtlijn ²⁶, die zich baseert op de systematische review van Dhami et al. die de productkeuze en de toedieningswijze onderzocht ²⁸.

Op advies van de richtlijnontwikkelingsgroep werd de formulering aangepast en werd de nadruk gelegd op het feit dat bij vermoeden van anafylaxie de toediening van adrenaline in een vroegtijdig stadium noodzakelijk is.

Voor deze aanbeveling werd ook vlot consensus bereikt via een Delphi-procedure, zowel in de richtlijnontwikkelingsgroep als bij de stakeholders.

Doeltreffendheid

Er is geen enkele RCT of quasi-RCT die de doeltreffendheid van de toediening van adrenaline (epinefrine) vergelijkt met placebo, geen interventie of andere adrenerge medicatie ²⁹. De beperkte gepubliceerde observationele studies tonen niet alleen de impact van ondergebruik, laattijdig gebruik en incorrect gebruik van adrenaline, maar suggereren ook een verband tussen het niet of laattijdig toedienen van adrenaline en een hoger risico op mortaliteit ³⁰.

²⁷

- Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(2):451-452.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1018-1089.

²⁸ Dhami S, Panesar S, Roberts G, Muraro A, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014;69(2):168.

²⁹ Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006312.

Fleming et al. onderzochten in 2015 de associatie tussen prehospital toediening van adrenaline bij kinderen met een voedselgeïnduceerde anafylaxie en het al dan niet gehospitaliseerd worden ³¹. De groep die vroegtijdig (prehospitaal) adrenaline toegediend kreeg, had een significant lager risico op hospitalisatie.

Een van de oorzaken voor het ondergebruik van adrenaline is de angst voor ongewenste effecten ³². In een observationele studie onderzochten Cardona et al. hoeveel ongewenste effecten er optraden bij 277 anafylaxiepatiënten die adrenaline toegediend kregen ³³. Eén op de vijf patiënten vertoonde een ongewenst effect en slechts acht patiënten (2,99%) hadden een ernstig ongewenst effect. Ongewenste effecten bleken op significante wijze geassocieerd te zijn met een hogere leeftijd, een hogere dosis adrenaline en intraveneuze toediening.

Andere factoren die het correcte gebruik van adrenaline in de weg staan, zijn de ontoereikende educatie van patiënten en opleiding van zorgverleners, de onzekerheid over wanneer en hoe adrenaline moet worden toegediend en de angst voor systemische effecten ³⁴. Ook een jonge leeftijd van de patiënt blijkt een barrière. Zo toonde de cross-sectionele studie van Cristiano et al. aan dat slechts 32,4% van de

-
- Søreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1988;32(4):339-342.
 - Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327(6):380-384.
 - Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1144-1150.
 - Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):191-193.
 - Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1016-1018.
 - Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1018-1019.

³¹ Fleming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1):57-62.

³²

- Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *J Asthma Allergy* 2018;11:143-151.
- Cristiano LM, Hiestand B, Caldwell JW, Gower WA, et al. Prehospital administration of epinephrine in pediatric anaphylaxis - a statewide perspective. *Prehosp Emerg Care* 2018;22(4):452-456.

³³ Cardona V, Ferre-Ybarz L, Guilarte M, Moreno-Perez N, et al. Safety of adrenaline use in anaphylaxis: a multicentre register. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;173(3):171-177.

³⁴ Cohen MB, Saunders SS, Wise SK, Nassif S, Platt MP. Pitfalls in the use of epinephrine for anaphylaxis: patient and provider opportunities for improvement. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(3):276-286.

kinderen met anafylaxie adrenaline toegediend kreeg door het ambulancepersoneel³⁵. Kinderen onder de 10 jaar liepen het grootste risico om geen adrenaline te krijgen.

Toedieningswijze

De Europese anafylaxierichtlijn²⁶ baseert zich voor de toedieningswijze en -plaats op kleinschalige studies bij allergische patiënten bij wie adrenaline werd toegediend op het moment dat ze geen anafylactische reactie doormaakten³⁶ (m.a.w. indirect bewijs, dus lage zekerheid van bewijs). Deze studies tonen aan dat adrenaline via intramusculaire weg sneller de plasmapijkconcentratie bereikt dan via subcutane weg. Een van deze studies (Simons 2001) geeft aan dat een intramusculaire injectie van adrenaline in de dij van volwassenen (ampul of EpiPen®) leidt tot een hogere plasmapijkconcentratie van adrenaline, ten opzichte van intramusculaire injectie in de arm. Gezien het potentieel levensbedreigend karakter van anafylaxie, is het van cruciaal belang dat de absorptie van adrenaline zo snel mogelijk gebeurt.

Uit een observationele cohortstudie blijkt dat intramusculaire toediening geassocieerd is met een veel lager risico op cardiovasculaire bijwerkingen en overdosis in vergelijking met intraveneuze toediening³⁷.

Adrenaline kan intramusculair worden toegediend via een auto-injector of via een klassieke injectiespuit. Een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2012 over de werkzaamheid van auto-injectoren met adrenaline in de behandeling van anafylaxie kon geen enkele studie includeren³⁸. Een 'scoping review' van Chime et al. wees op meer potentieel levensbedreigende fouten met toediening via een

³⁵ Cristiano LM, Hiestand B, Caldwell JW, Gower WA, et al. Prehospital administration of epinephrine in pediatric anaphylaxis - a statewide perspective. *Prehosp Emerg Care* 2018;22(4):452-456.

³⁶

- Simons FE, Gu X, Simons J. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):871-873.
- Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons J. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(1 Pt 1):33-37.

³⁷ Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1):76-80.

³⁸ Sheikh A, Simons FE, Barbour V, Worth A. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD008935.

gewone injectiespuit dan via een auto-injector³⁹. Campbell et al. stelden in hun observationeel onderzoek vast dat hulpverleners op de spoedgevallendienst de auto-injector verkozen boven de klassieke toediening van adrenaline voor de behandeling van anafylaxie⁴⁰. Desalniettemin blijkt uit de systematische review van El Turki et al. uit 2016 over (de problemen bij) het toedienen van adrenaline via een auto-injector dat ook deze vorm vaak niet correct wordt gebruikt door patiënten, ouders en zorgverleners⁴¹. Er is dus voldoende opleiding nodig.

Dosis

De dosis aanbevolen in de Domus Medica-richtlijn van 2008 kan behouden blijven. De door de FDA aanbevolen adrenalinedoses van 0,01/mg/kg voor kinderen onder de 30 kg, met een maximum van 0,3 mg voor kinderen en jongeren, en 0,5 mg bij volwassenen, zijn een extrapolatie van de aanbevolen doses voor andere indicaties⁴². Er zijn geen farmacodynamische studies voorhanden die de dosisrespons evalueren, noch studies die de werkzaamheid of veiligheid onderzochten van de verschillende adrenalinedoses, ook niet bij gezonde personen. De aanbevolen dosering is gebaseerd op klinische ervaring⁴³ en op consensus in de richtlijnontwikkelingsgroep en de stakeholdersgroep.

Herhaald toedienen

De verschillende recente richtlijnen geven het advies om bij onvoldoende respons op de eerste adrenaline-injectie een tweede injectie te geven met een interval van minstens 5 minuten. Dit advies is telkens gebaseerd op expertopinie. Ook in onze Delphi-procedure werd hierover vlot consensus bereikt. Uit observationele studies blijkt

³⁹ Chime NO, Riese VG, Scherzer DJ, Perretta JS, et al. Epinephrine auto-injector versus drawn up epinephrine for anaphylaxis management: a scoping review. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18(8):764-769.

⁴⁰ Campbell RL, Bellolio MF, Motosue MS, Sunga KL, et al. Autoinjectors preferred for intramuscular epinephrine in anaphylaxis and allergic reactions. *West J Emerg Med* 2016;17(6):775-782.

⁴¹ El Turki A, Smith H, Llewellyn C, Jones CJ. A systematic review of patients', parents' and healthcare professionals' adrenaline auto-injector administration techniques. *Emerg Med J* 2017;34(6):403-416.

⁴² Epinephrine injection USP, 1 mg/mL (1:1,000), prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205029s004lbl.pdf. Geraadpleegd 3 december 2019.

⁴³

- Wood JP, Traub SJ, Lipinski C. Safety of epinephrine for anaphylaxis in the emergency setting. *World J Emerg Med* 2013;4(4):245-251.
- Brown JC. Epinephrine, auto-injectors, and anaphylaxis: challenges of dose, depth, and device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(1):53-60.

dat 6 tot 19% van de kinderen die adrenaline toegediend kregen, nog een tweede dosis nodig hadden ⁴⁴.

Besluit: er is lage zekerheid van bewijs dat adrenaline een gunstig effect heeft op de kritische uitkomstmaten, nl. de nood tot hospitalisatie en mortaliteit. Er is tevens lage zekerheid van bewijs dat de intramusculaire toediening van adrenaline leidt tot een snellere absorptie in vergelijking met subcutane toediening. Adrenaline heeft mogelijk bijwerkingen, maar deze zijn meestal mild en het risico hierop ligt lager bij intramusculaire toediening.

De voordelen zijn volgens de richtlijnontwikkelingsgroep groter dan de potentiële nadelen. Daarom beveelt de richtlijnontwikkelingsgroep de intramusculair toediening van adrenaline sterk aan.

De aanbevolen dosering is gebaseerd op klinische ervaring en is afgeleid van de dosering van adrenaline voor andere indicaties. Het herhaald toedienen na 5 minuten is gebaseerd op expertopinie en een formele consensusprocedure.

Aanbeveling 3: zuurstoftoediening

De boodschap uit de vorige Domus Medica-richtlijn kan behouden blijven aangezien de recentere Europese anafylaxierichtlijn hetzelfde advies geeft ²⁶. Deze aanpak is gebaseerd op expertopinie en op formele consensus in de richtlijnontwikkelingsgroep en de stakeholdersgroep. Er zijn geen RCT's beschikbaar die deze aanpak onderbouwen.

Aanbeveling 4: kortwerkende β 2-agonisten

De aanbeveling uit de vorige Domus Medica-richtlijn met betrekking tot de inhalatie van β 2-mimetica (salbutamol) bij onvoldoende respons van de bronchospasmen op systemische adrenaline kan behouden blijven aangezien de Europese anafylaxierichtlijn hetzelfde advies geeft ²². Er is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om deze aanbeveling te onderbouwen. Om evidente redenen zijn er geen RCT's voorhanden.

Eén observationele studie geeft een overzicht van de omstandigheden van anafylaxiegevallen met dodelijke afloop in het Verenigd Koninkrijk sinds 1992 en de

44

- Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):133-138.
- Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, et al. Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(5):395-400.

manier waarop ze werden behandeld ⁴⁵. Hieruit bleek dat alle fatale anafylactische reacties als gevolg van een voedselallergie aanleiding gaven tot ademhalingsmoeilijkheden die in 86% van de gevallen leidden tot een ademhalingsstilstand. Een deel van het falen van de behandeling werd veroorzaakt door het ongepaste gebruik van adrenaline. In twee gevallen gebeurde de toediening correct, maar verdwenen de astmaklachten als gevolg van een voedselallergie niet. Er zijn dus aanwijzingen dat adrenaline niet steeds doeltreffend is om ademhalingsklachten door bronchoconstrictie te verlichten. De auteurs van dit artikel suggereren dat β -agonisten in deze situaties mogelijk meer geschikt zijn dan adrenaline en dus kunnen worden toegevoegd.

Salbutamol is een doeltreffende behandeling van bronchoconstrictie. De mogelijke bijwerkingen zijn beperkt en verwaarloosbaar in de context van een levensbedreigende anafylaxie. De medicatie is daarenboven vlot beschikbaar en goedkoop. De richtlijnontwikkelingsgroep is van oordeel dat de voordelen van het toedienen van salbutamol voldoende opwegen tegen de mogelijke nadelen van de behandeling van bronchoconstrictie ten gevolge van anafylaxie. De stellingen met betrekking tot het aanraden van salbutamol en de aanbevolen dosissen steunen op consensus in de richtlijnontwikkelingsgroep en de stakeholdersgroep.

Aanbeveling 5: systemische glucocorticosteroiden

Deze aanbeveling is gebaseerd op de vorige Domus Medica-richtlijn ¹, een review van de Cochrane Collaboration van 2012 ⁴⁶, de recentere Europese anafylaxierichtlijn ²⁶, de systematische review van Liyanage et al. van 2017 ⁴⁷ en een review van Pourmand et al. uit 2018 ⁴⁸.

De Cochrane-review van Choo et al. ⁴⁶ kon geen enkele studie includeren en dus geen uitspraak doen over de werkzaamheid van glucocorticosteroiden in de behandeling van anafylaxie.

⁴⁵ Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1144-1150.

⁴⁶ Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD007596.

⁴⁷ Liyanage CK, Galappatthy P, Seneviratne SL. Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49(5):196-207.

⁴⁸ Pourmand A, Robinson C, Syed W, Mazer-Amirshahi M. Biphasic anaphylaxis: a review of the literature and implications for emergency management. *Am J Emerg Med* 2018;36(8):1480-1485.

Een systematische review ⁴⁹ uitgevoerd in het kader van de Europese anafylaxierichtlijn kon evenmin bijkomende systematische reviews of individuele studies identificeren. De auteurs kwamen daarom tot het besluit dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor het gebruik van glucocorticosteroïden in de acute behandeling van anafylaxie. De Europese anafylaxierichtlijn ²⁶ zelf stelt dat glucocorticosteroïden kunnen worden gebruikt om het risico op laattijdige respiratoire symptomen ('late-phase respiratory symptoms') te verlagen. Hiervoor baseren de auteurs zich op expertopinie.

Ook de recentere systematische review van Liyanage uit 2017 besluit op basis van een aantal studies dat er geen overtuigend wetenschappelijk bewijs is om het gebruik van corticosteroïden in de acute behandeling van anafylaxie aan of af te raden ⁴⁷:

- Zo vond de observationele cohortstudie van Michelson et al. ⁵⁰ bij gehospitaliseerde kinderen een associatie tussen de toediening van glucocorticosteroïden en een langer ziekenhuisverblijf (aOR 0,61; 95% BI 0,41-0,93) en de noodzaak tot extra toediening van adrenaline (aOR 0,63; 95% BI 0,43-0,84). De toediening van glucocorticosteroïden was evenwel niet geassocieerd met een nieuwe aanmelding op de spoedgevallenafdeling na ontslag uit het ziekenhuis (aOR 1,01; 95% BI 0,50-2,05).
- De studie van Ko et al. ⁵¹ stelde vast dat bij 2,2% van de kinderen die behandeld werden met glucocorticosteroïden een bifasische anafylactische reactie optrad.
- In de studie van Rappo et al. ⁵² had een op de 33 kinderen die behandeld werden met glucocorticosteroïden een bifasische anafylactische reactie.
- Uit de prospectieve studie van Ellis et al. ⁵³ bleken kinderen die een bifasische anafylactische reactie vertoonden minder adrenaline ($p = 0,048$) en corticosteroïden ($p = 0,06$) toegediend te hebben gekregen.
- Ten slotte komt de studie van Lee et al. ⁵⁴ tot het besluit dat er bij kinderen met of zonder bifasische reacties geen significant verschil was met betrekking tot de

⁴⁹ Dhami S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014;69(2):168-175.

⁵⁰ Michelson KA, Monuteaux MC, Neuman MI. Glucocorticoids and hospital length of stay for children with anaphylaxis: a retrospective study. *J Pediatr* 2015;167(3):719-24.e1-3.

⁵¹ Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(4):312-316.

⁵² Rappo TB, Cottee AM, Ratchford AM, Burns BJ. Tick bite anaphylaxis: incidence and management in an Australian emergency department. *Emerg Med Australas* 2013;25(4):297-301.

⁵³ Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(1):64-69.

⁵⁴ Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000;106(4):762-766.

incidentie van het initiële gebruik van adrenaline, steroïden of ernstige ademhalings- of cardiovasculaire symptomen bij aanmelding.

Deze studies hebben een zeer lage zekerheid van bewijs en betreffen een uitsluitend pediatrie populatie. Bovendien zijn de resultaten in verband met de incidentie van bifasische reacties tegenstrijdig. Er is dus verder kwaliteitsvol onderzoek nodig om hier meer zekerheid over te krijgen.

Pourmand et al. stellen eveneens dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken over de rol van corticosteroïden in de preventie van (bifasische) anafylactische reacties ⁴⁸. Zij vergeleken onder meer de incidentie van bifasische anafylactische reacties in de aangehaalde studies (bijvoorbeeld in de studie van Ko 2,2% en in de studie van Rappo 3%) met deze in andere studies (nl. 5,2-19,4%) en besluiten dat er sprake is van een lichte incidentiedaling ⁵⁵.

De recente systematische review van Shaker et al. kwam tot een gelijkaardige conclusie: er is een zeer lage zekerheid van bewijs dat de toediening van glucocorticosteroïden niet leidt tot een duidelijke vermindering van risico op bifasische anafylactische reacties (OR 0,87; 95% BI 0,74-1,02) ⁵⁶.

Besluit: er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat corticosteroïden een effect hebben op de uitkomst mortaliteit. De review van Liyanage et al. ⁴⁷ levert bewijs van lage zekerheid dat de hospitalisatieduur korter is bij kinderen met anafylaxie die met corticosteroïden werden behandeld. Er is ook lage zekerheid van bewijs dat corticosteroïden het aantal bifasische reacties doen dalen. Verder kwaliteitsvol onderzoek is nodig om de werkzaamheid van corticosteroïden bij anafylaxie verder uit te klaren.

De richtlijnontwikkelingsgroep besliste om de aanbeveling van de vorige Domus Medica-richtlijn te herformuleren. Op basis van bovenstaande gegevens is er consensus dat systemische glucocorticosteroïden kunnen worden overwogen. Systemische glucocorticosteroïden zijn mogelijk doeltreffend en geven waarschijnlijk weinig bijwerkingen. De toediening ervan door de huisarts wordt niet als noodzakelijk

⁵⁵

- Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo D-W, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(4):312-316.
- Rappo TB, Coffee AM, Ratchford AM, Burns BJ. Tick bite anaphylaxis: incidence and management in an Australian emergency department. *Emerg Med Australas* 2013;25(4):297-301.
- Rohacek M, Edenhofer H, Bircher A, Bingisser R. Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. *Allergy* 2014;69(6):791-797.

⁵⁶ Shaker MS, Wallace DV, Golden DB, et al. Anaphylaxis-a 2020 Practice Parameter Update, Systematic Review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(4):1082-1123.

geacht, vermits gespecialiseerde hulp (MUG) in België in de regel snel aanwezig kan zijn. Het onmiddellijk toedienen van adrenaline door de huisarts is wel prioritair.

Klinische vraag: Wat is de behandeling van agitatie in een urgente situatie?

1. Agitatie vermoedelijk door psychose

Aanbevelingen

- Overweeg de toediening van een oraal antipsychoticum of een oraal benzodiazepine bij volwassenen met agitatie wanneer een psychose wordt vermoed (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs):
 - Keuze antipsychoticum oraal: risperidone 1 of 2 mg eenmaal per dag, zo nodig op te drijven tot 4 mg eenmaal per dag, of haloperidol met een aanbevolen startdosis van 5 mg per os (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs);
 - Keuze voor benzodiazepine oraal: lorazepam 1 of 2,5 mg (op basis van consensus onder de auteurs).
- Geef haloperidol (5 mg i.m.) of een benzodiazepine (5 mg midazolam of eventueel 2 mg lorazepam i.m.) bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen wanneer een psychose wordt vermoed (GRADE 1C: sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).
- Overweeg de toediening van de combinatie van haloperidol (5 mg i.m.) én midazolam (5 mg i.m.) of eventueel lorazepam (2 mg i.m.) bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen wanneer een psychose wordt vermoed (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs), in afwachting van aankomst van de MUG.

Wat in de trousse?

- (Smelt)tabletten risperidone 1 mg of 2 mg; of tabletten haloperidol 5 mg
- Tabletten lorazepam 1 mg en 2,5 mg (expidetvorm of eventueel gewone sliktabletten)
- Ampullen midazolam 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml) of eventueel ampullen lorazepam (4 mg/ml)
- Ampullen haloperidol 5 mg/ml

Toelichting

Als niet-farmacologische maatregelen falen, moet de arts overwegen om benzodiazepinen of antipsychotica toe te dienen. Antipsychotica mogen alleen worden toegediend als er geen contra-indicaties of potentieel levensbedreigende interacties te verwachten zijn. Hetzelfde geldt voor benzodiazepinen. Het Belgisch

Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) ⁵⁷ vermeldt bewustzijnsstoornissen en coma als contra-indicatie voor antipsychotica. De risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus), zeker bij parenteraal gebruik en bij gebruik van hoge doses, zijn vooral aanwezig bij droperidol, pimozide, sertindol, sulphiride en haloperidol in hoge doses. De contra-indicaties voor benzodiazepinen zijn myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, onbehandeld obstructief slaapapneusyndroom en, voor de meeste benzodiazepinen, ook ernstige leverinsufficiëntie (volgens de samenvatting van de productkenmerken of SPK).

Als perorale toediening mogelijk is, geniet deze toedieningswijze de voorkeur.
Praktisch:

- Risperidone:
 - aanbevolen startdosis 1 of 2 mg, op te drijven tot maximaal 4 mg per dag
 - voordeel: bestaat in smelttabletten
- Haloperidol:
 - aanbevolen startdosis 5 mg per os
 - bestaat in slikttabletten en druppels
- Lorazepam:
 - aanbevolen dosis: 1 of 2,5 mg
 - voordeel: bestaat in smelttabletten

Bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen is het noodzakelijk om de MUG en eventueel politie op te roepen. In die situaties zal perorale toediening van medicatie niet mogelijk zijn en geniet intramusculaire toediening de voorkeur. Bij ernstige agitatie door psychose kan men eventueel overwegen om, in afwezigheid van contra-indicaties, een benzodiazepine toe te dienen in combinatie met een antipsychoticum.

Praktisch:

- Lorazepamampullen moeten in de koelkast worden bewaard, midazolamampullen niet. Haloperidol hoeft evenmin koel bewaard te worden.
- Standaarddosering haloperidol 5 mg i.m., tenzij erg laag lichaamsgewicht.
- De producten mogen niet worden gemengd in één spuit. Bij de toediening van een benzodiazepine en een antipsychoticum moeten er dus twee spuiten worden gebruikt.

57

<https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=7799&matches=Neuroleptica%7Cneuroleptica%7Cantipsychoticasyndroom%7Cneurolepticasyndroom>

Onderbouwing

Benzodiazepinen

De Cochrane review van Zaman (20 trials, 695 patiënten) includeerde RCT's die benzodiazepinen alleen onderzochten of in combinatie met antipsychotica als interventie voor de behandeling van agressie of agitatie door psychose⁵⁸. De auteurs besluiten dat er onvoldoende bewijs is om het gebruik van benzodiazepinen alleen of gecombineerd met andere geneesmiddelen te bevestigen of te weerleggen bij dringende nood aan medicamenteuze kalmering of sedatie. Enkele belangrijke gegevens uit deze review:

- Uit de enige geïncludeerde studie die het effect van benzodiazepinen vergeleek met placebo bleek dat voor de uitkomstmaat 'tranquilisation or asleep – medium term' kan worden besloten dat het verschil in effect versus placebo onzeker is (relatief risico (RR) 1,67; 95% BI 0,42-6,61). Deze conclusie is gebaseerd op gegevens van één studie met 102 patiënten. Het verschil in effect versus placebo met betrekking tot de bijwerkingen is even onzeker. Het is dus onduidelijk of benzodiazepinen doeltreffend zijn als (snelle) behandeling van agitatie door psychose. Verder onderzoek is nodig.
- Er is lage zekerheid van bewijs dat de tijd tot sedatie met een benzodiazepine korter is dan met droperidol (RR 2,71; 95% BI 1,55-4,73). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 153 patiënten. Voor diezelfde uitkomstmaat is er mogelijk geen of een verwaarloosbaar verschil tussen een benzodiazepine en haloperidol (RR 1,17; 95% BI 0,53-2,59). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 44 patiënten.
- Er is lage zekerheid van bewijs dat de tijd tot sedatie met de combinatie van benzodiazepinen en antipsychotica korter is dan met benzodiazepinen of antipsychotica alleen.
- Het is mogelijk dat de combinatie van benzodiazepinen en antipsychotica de tijd tot 'kalmering' of 'slapen' bij meer patiënten verkort dan bij toediening van lorazepam alleen (RR 1,92; 95% BI 1,10-3,35). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 47 patiënten. De kortere tijd tot 'kalmering' kwam ook meer voor in de groep die de combinatie benzodiazepinen en haloperidol toegediend kreeg dan in de groep die alleen haloperidol kreeg (RR 2,25; 95% BI 1,18-4,30). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 45 patiënten.

Opmerking: In deze systematische review werden intramusculaire en perorale toedieningsvormen gebruikt.

⁵⁸ Zaman H, Sampson SJ, Beck AL, et al. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(12):CD003079.

Besluit: gezien de grote onzekerheid over de grootte van het effect en van de ongewenste effecten, de onzekerheid met betrekking tot het (on)evenwicht tussen voor- en nadelen, de vlotte beschikbaarheid en betaalbaarheid van benzodiazepinen,... formuleren we een zwakke aanbeveling: "Overweeg de toediening van een oraal benzodiazepine bij agitatie wanneer een psychose wordt vermoed." Na informele consensus in de richtlijnontwikkelingsgroep, werd beslist om de productkeuze lorazepam 1 tot 2 mg uit de vorige versie van de richtlijn te behouden, ook omdat lorazepam in veel van de geïnccludeerde studies als benzodiazepine werd gebruikt.

Bij zeer ernstige agitatie zal orale toediening vermoedelijk niet mogelijk zijn. In deze potentieel levensbedreigende situatie pleit de risico-batenbalans meer in het voordeel van benzodiazepinen dan bij minder ernstige vormen van agitatie (zie hierboven). Daarom formuleren we volgende sterke aanbeveling: "Geef een benzodiazepine (of haloperidol) bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen wanneer een psychose wordt vermoed." Na informele consensus in de richtlijnontwikkelingsgroep werd beslist om midazolam als praktisch alternatief naar voren te schuiven (t.o.v. lorazepam aanbevolen in de vorige versie van de richtlijn) omdat het niet koel bewaard moet worden.

Antipsychotica

HALOPERIDOL

De Cochrane review van Ostinelli (2017) stelt dat er zwak bewijs is dat haloperidol mensen kalmeert en helpt om met moeilijke situaties om te gaan ⁵⁹. Dit geneesmiddel is doeltreffend om mensen te kalmeren, maar heeft ook bijwerkingen, die net zo beangstigend kunnen zijn als de psychose zelf. Het gebruik van haloperidol kan er bovendien verantwoordelijk voor zijn dat patiënten niet terugkomen voor hun toekomstige behandeling. Enkele relevante gegevens uit deze review:

- In de haloperidolgroep sliepen significant meer mensen na twee uur dan in de placebogroep (zeer lage zekerheid van bewijs) (RR 0,88; 95% BI 0,82-0,95), gebaseerd op gegevens van twee studies met 220 patiënten.
- Het is onzeker of haloperidol werkzaam is dan lorazepam of midazolam, meer bepaald of met haloperidol meer mensen na 1 uur slapen in vergelijking met lorazepam (RR 1,05; 95% BI 0,76-1,44). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 60 patiënten.

⁵⁹ Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(7):CD009377.

Besluit: vermoedelijk werkt haloperidol, maar gaat ook mogelijk gepaard met ernstige bijwerkingen zoals extrapiramidale tekenen, insomnia, agitatie, hyperkinesie, hoofdpijn, QT-verlenging, ventriculaire aritmieën, torsade de pointes en plotselinge dood. Afweging van de gevaren van agitatie versus de potentiële gevaren van de medicatie is dus nodig. Hoe ernstiger de agitatie, hoe meer de risico-batenbalans pleit in het voordeel van haloperidol. Daarom beslissen we om een voorwaardelijke aanbeveling te formuleren (“overweeg haloperidol of benzodiazepine...”) bij (matige) agitatie. Bij ernstige agitatie bevelen we het gebruik van haloperidol (of een benzodiazepine) sterk aan. In deze situatie met gevaar voor de patiënt zelf of voor anderen, is er meer zekerheid dat het niet toedienen van medicatie gevaarlijker is dan het geven van medicatie met mogelijke bijwerkingen.

RISPERIDONE

In de Cochrane review van Ostinelli van 2018 werd geen verschil gevonden op het vlak van aantoonbare effecten en bijwerkingen tussen haloperidol en risperidone ⁶⁰. Enkele relevante gegevens uit deze review:

- Risperidone lijkt even vaak te leiden tot een reductie van 50% of meer op de PANNS-PAS-score ('positive and negative syndrome scale- psychotic agitation subscore' als maat voor agitatie), in vergelijking met haloperidol (RR 1,04; 95% BI 0,86-1,26). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 124 patiënten.
- Het is onzeker of er bij de behandeling met risperidone minder nood is aan dwangmaatregelen in vergelijking met haloperidol (RR 2,00; 95% BI 0,43-9,21). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 28 patiënten.
- Het is onzeker of risperidone meer of minder bijwerkingen geeft in de eerste 24 uur na toediening dan haloperidol (RR 0,94; 95% BI 0,54-1,66). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 124 patiënten.

Uit de Cochrane review van Ostinelli van 2017 blijkt dat met haloperidol meer mensen na 30 minuten slapen dan met risperidone (lage zekerheid van bewijs) (RR 0,84; 95% BI 0,74-0,95), gebaseerd op gegevens van één studie met 162 patiënten ⁵⁹. Of er een verschil is in het voorkomen van bijwerkingen tussen beide middelen, is heel onzeker. We zijn dus onzeker over de rol van risperidone in de snelle aanpak van agressie of agitatie ten gevolge van een psychose. Er is geen robuust wetenschappelijk bewijs voor een verschil tussen risperidone en andere antipsychotica in het snel kalmeren van de geagiteerde patiënt.

Alle antipsychotica hebben potentiële nadelen/bijwerkingen: extrapiramidale en anticholinerge effecten, gewichtstoename en sedatie. Risperidone heeft dus vermoedelijk een effect, maar ook mogelijke (ernstige) ongewenste effecten. We

⁶⁰ Ostinelli EG, Hussein M, Ahmed U, Rehman FU, et al. Risperidone for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(4):CD009412.

vermoeden daarom dat patiënten mogelijk eerder voor benzodiazepinen zullen kiezen (hoewel deze ook aanleiding kunnen geven tot ongewenste effecten!). Risperidone bestaat als smelttablet en is betaalbaar, hetgeen de implementatie van de aanbeveling bevordert.

Besluit: er is geen overtuigend wetenschappelijk bewijs dat risperidone superieur is aan haloperidol. Er is dus weinig reden om de huidige manier van werken te veranderen. Risperidone bestaat als smelttablet waardoor het wel praktischer is in gebruik. Om die reden worden beide producten als te overwegen alternatieven naar voren geschoven.

ARIPIPRAZOLE

De Cochrane review van Ostinelli uit 2018 besluit dat er beperkt wetenschappelijk bewijs is dat aripiprazole werkzaam is in vergelijking met placebo en haloperidol, maar dat voorzichtigheid is geboden om dit te veralgemenen wegens de lage zekerheid van bewijs ⁶¹. Enkele relevante gegevens uit deze review:

- Aripiprazole versus placebo:
 - Het is onzeker of na toediening van aripiprazole i.m. minder of meer nood is aan herhaalde of bijkomende injecties gedurende 24 uur versus placebo (RR aripiprazole versus placebo 0,69; 95% BI 0,56-0,85). Dit is gebaseerd op gegevens van twee studies met 382 patiënten. Absolute effectschatting verschil: 182 op 1 000 patiënten hebben minder nood aan herhaalde of bijkomende injecties (95% BI 258 minder-88 minder).
 - Het is onzeker of aripiprazole i.m. bij meer patiënten leidt tot een klinisch significante verandering op de PANSS-schaal (maat voor agitatie) in de eerste 2 uur na toediening in vergelijking met placebo (RR 1,50; 95% BI 1,17-1,92). Dit is gebaseerd op gegevens van twee studies met 382 patiënten.
 - Het is onzeker of er minder of meer non-responders zijn op een eerste injectie in vergelijking met placebo (RR 0,49; 95% BI 0,34-0,71). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 263 patiënten.
- Aripiprazole versus haloperidol:
 - Het is onzeker of na toediening van aripiprazole i.m. minder of meer nood is aan herhaalde of bijkomende injecties gedurende 24 uur versus haloperidol (RR aripiprazole versus haloperidol 1,28; 95% BI 1,00-1,63). Dit is gebaseerd op gegevens van twee studies met 477 patiënten. Absolute

⁶¹ Ostinelli EG, Jajawi S, Spyridi S, Sayal K, Jayaram MB. Aripiprazole (intramuscular) for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(1):D008074.

effectschatting verschil: 88 op 1 000 patiënten hebben meer nood aan herhaalde of bijkomende injecties aripiprazole versus haloperidol (95% BI 0-198 meer).

- Het is onzeker of er minder of meer non-responders zijn op een eerste injectie met aripiprazole in vergelijking met haloperidol (RR 1,18; 95% BI 0,78-1,79). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 360 patiënten.
- Het is onzeker of aripiprazole i.m. bij meer patiënten leidt tot een klinisch significante verandering op de PANSS-schaal (maat voor agitatie) in de eerste 2 uur na toediening in vergelijking met placebo (RR 0,94; 95% BI 0,80-1,11). Dit is gebaseerd op gegevens van twee studies met 477 patiënten.
- Ook voor de bijwerkingen is de onzekerheid groot: zo blijft onzeker of aripiprazole i.m. veiliger is dan haloperidol, alsook of er met aripiprazole in vergelijking met haloperidol meer ongewenste effecten optreden in de eerste 24 uur na toediening (RR 0,91; 95% BI 0,61-1,35).
- Het is onzeker of aripiprazole meer aanleiding geeft tot bewegingsstoornissen en extrapiramidale symptomen dan haloperidol (RR 0,29; 95% BI 0,12-0,70). Dit is gebaseerd op gegevens van twee studies met 471 patiënten.

Besluit: op basis van de gegevens van deze review kunnen we niet besluiten dat aripiprazole een beter risico-batenprofiel heeft dan haloperidol. Aripiprazole heeft bovendien geen praktische of andere voordelen ten opzichte van haloperidol. Daarom is er voorlopig geen reden om de aanbeveling qua intramusculair haloperidol uit vorige versie van de richtlijn te wijzigen.

DROPERIDOL

De systematische review van Kokhar uit 2016 includeerde 6 studies die het effect van droperidol onderzochten bij geagiteerde of agressieve patiënten ten gevolge van een psychose ⁶². Enkele relevante resultaten uit deze review:

- Droperidol is doeltreffender dan placebo (matige zekerheid van bewijs): droperidol leidt vermoedelijk bij meer patiënten tot rust of slaap binnen de 30 minuten dan placebo (RR 1,18; 95% BI 1,05-1,31). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 227 patiënten.
- Droperidol vermindert vermoedelijk de nood aan bijkomende medicatie om voldoende sedatie te bekomen in vergelijking met placebo (RR 0,50; 95% BI 0,28-0,89). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 227 patiënten (matige zekerheid van bewijs).

⁶² Khokhar MA, Rathbone J. Droperidol for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(12):CD002830.

- Er is weinig of geen verschil qua kalmering binnen de 120 minuten tussen droperidol en haloperidol (matige zekerheid van bewijs) (RR 1,01; 95% BI 0,93-1,09). Dit is gebaseerd op één studie met 228 patiënten.
- Bij gebruik van droperidol is er vermoedelijk minder nood aan bijkomende medicatie (binnen de 60 minuten) in vergelijking met haloperidol (matige kwaliteit van bewijs) (RR 0,37; 95% BI 0,16-0,90). Dit is gebaseerd op gegevens van twee studies met 255 patiënten.
- Het is onzeker of droperidol een beter veiligheidsprofiel heeft dan haloperidol (lage kwaliteit van bewijs).

Besluit: droperidol i.m. is dus mogelijk doeltreffender, maar voorlopig niet bewezen veiliger en een stuk duurder. Daarom behouden we uit de vorige versie van de richtlijn de aanbeveling om haloperidol i.m. toe te dienen bij ernstige agitatie.

Benzodiazepinen versus antipsychotica

Uit de systematische reviews van Zaman uit 2017 en Ostinelli uit 2017 zijn onderstaande vergelijkingen en uitkomsten relevant ^{58, 59}:

- Benzodiazepinen versus antipsychotica:
 - Benzodiazepinen zorgen mogelijk bij meer mensen voor sedatie op korte termijn dan droperidol (lage zekerheid van bewijs) (RR 2,71; 95% BI 1,55-4,73). Dit is gebaseerd op één studie met 153 patiënten.
 - Mogelijk is er geen of een verwaarloosbaar verschil in sedatie op korte termijn tussen benzodiazepinen en haloperidol (lage zekerheid van bewijs) (RR 1,17; 95% BI 0,53-2,59). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 44 patiënten.
- Haloperidol versus lorazepam ⁵⁹:
 - Het is onzeker of haloperidol al dan niet doeltreffender is dan lorazepam voor de uitkomstmaten 'niet in slaap na 1 uur' en 'herhaalde nood aan medicatie voor snelle kalmering, meer dan één injectie', met een RR van respectievelijk 1,05 (95% BI 0,76-1,44, gebaseerd op gegevens van één studie met 60 patiënten) en 1,14 (95% BI 0,91-1,43, gebaseerd op gegevens van één studie met 66 patiënten) (zeer lage zekerheid van bewijs).
 - Ook qua ongewenste effecten is het hoogst onzeker of er al dan niet verschillen zijn.
- Haloperidol versus midazolam ⁵⁹:
 - Het effect van haloperidol verschilt mogelijk weinig of niet van het effect van midazolam op de globale uitkomst 'nood aan rescuemedicatie' (RR 1,14; 95% BI 0,46-2,87). Dit is gebaseerd op gegevens van één studie met 84 patiënten (lage zekerheid van bewijs).
 - Hetzelfde geldt voor het al dan niet voorkomen van ongewenste effecten.

Besluit: op basis van bovenstaande gegevens zijn er momenteel onvoldoende argumenten om antipsychotica (haloperidol) te verkiezen boven benzodiazepinen (midazolam en lorazepam) of omgekeerd. Daarom worden de twee opties naast elkaar vermeld.

Combinatie benzodiazepinen en antipsychotica

Op basis van de Cochrane reviews van Zaman (2017) en Ostinelli (2017) is het moeilijk om een uitspraak te doen voor of tegen het gebruik van een benzodiazepine naast een antipsychoticum (en meer specifiek haloperidol) bij ernstige agitatie^{58, 59}. Het is mogelijk dat verder onderzoek deze aanbeveling in de toekomst wijzigt.

Enkele relevante gegevens uit de review van Zaman⁵⁸:

- De combinatie van benzodiazepinen en antipsychotica leidt mogelijk bij meer patiënten tot kalmering of slaap op korte termijn dan lorazepam alleen (RR 1,92; 95% BI 1,10-3,35). Dit is gebaseerd op de gegevens van één studie met 47 patiënten (lage zekerheid van bewijs).
- Op middellange termijn was er geen aantoonbaar verschil (RR 0,84; 95% BI 0,59-1,19). Dit is gebaseerd op twee studies met 110 patiënten.
- In de groep die benzodiazepinen en haloperidol toegediend kreeg, trad de sedatie sneller op dan in de groep die alleen haloperidol toegediend kreeg (RR 2,25; 95% BI 1,18-4,30). Dit is gebaseerd op de gegevens van één studie met 45 patiënten.

Enkele relevante elementen uit de review van Ostinelli⁵⁹:

- Er is geen sterk bewijs dat het toevoegen van een benzodiazepine aan haloperidol voordelen heeft. Het houdt daarentegen wel een het risico in op extra schade. Zelfs na zes decennia van gebruik voor snelle kalmering in urgente situaties, is er hierover nog weinig bekend. Er is bijgevolg nood aan goede onafhankelijke studies die relevant zijn voor de klinische praktijk.
- Voor alle relevante uitkomsten is de zekerheid van bewijs zeer laag.

Ernstige agitatie met gevaar voor de patiënt zelf of voor anderen is een gevaarlijke situatie en dus een urgentie. Er is lage zekerheid van bewijs dat de combinatie van benzodiazepinen en antipsychotica doeltreffender is om de patiënt in een kort tijdsbestek te sederen dan elk van deze middelen afzonderlijk. Benzodiazepinen geven mogelijk aanleiding tot ongewenste effecten. Theoretisch is dit nog meer het geval bij de combinatie haloperidol en benzodiazepine, hoewel dit op basis van het huidige wetenschappelijke bewijs niet kan worden aangetoond. Benzodiazepinen zijn vlot beschikbaar en niet duur. De meeste huisartsen hebben lorazepam of midazolam in hun trousse.

Besluit: op basis van bovenstaande argumenten kunnen we besluiten dat, volgens de huidige wetenschappelijke inzichten, de toediening van midazolam i.m. of lorazepam i.m. naast haloperidol moet worden overwogen bij ernstige agitatie met gevaar voor de patiënt zelf en voor anderen. In deze levensbedreigende situatie wegen de potentiële voordelen van de combinatie vermoedelijk op tegen de nadelen ervan. Het oproepen van de MUG is noodzakelijk voor de verdere aanpak en als ondersteuning bij de opvang van eventuele ongewenste effecten.

In 2019 verschenen nog twee relevante systematische reviews over de medicamenteuze aanpak van agitatie:

- Volgens de systematische review van Muir-Cochrane ⁶³ is het nog steeds onduidelijk welke medicamenteuze aanpak superieur kan zijn. De auteurs raden 'voorzichtig' het gebruik van haloperidol aan (alleen of in combinatie met lorazepam of midazolam). Dit strookt volledig met onze kernboodschap.
- De systematische review van Bak 2019 ⁶⁴ besluit dat midazolam het snelst sedeert, maar voorzichtig moet worden gebruikt wegens het risico op saturatieproblemen. Als antipsychotica raden de auteurs van deze review olanzapine, haloperidol plus promethazine en droperidol aan. Na nazicht van het onderliggende wetenschappelijke bewijs, met belangrijke heterogeniteit in de resultaten, zijn er onvoldoende redenen om de kernboodschap te wijzigen.

2. Agitatie zonder tekenen van psychose of vermoeden van psychose

Aanbevelingen

- Overweeg de toediening van een benzodiazepine bij volwassenen met agitatie zonder tekenen van psychose of vermoeden van psychose (*GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs*).
 - Als perorale toediening veilig en mogelijk is, geniet lorazepam 1 of 2,5 mg (expidetvorm) de voorkeur omwille van de middellange halfwaardetijd.
 - Indien bij agitatie perorale toediening niet mogelijk is, geniet de intramusculaire toediening van midazolam (5 mg i.m.) de voorkeur.

⁶³ Muir-Cochrane E, Oster C, Gerace A, Dawson S, et al. The effectiveness of chemical restraint in managing acute agitation and aggression: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Ment Health Nurs* 2020;29(2):110-126.

⁶⁴ Bak M, Weltens I, Bervoets C, De Fruyt J, et al. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: a systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2019;57:78-100.

Lorazepam (2 mg i.m.) is een alternatief, maar moet koel worden bewaard.

Wat in de trousse?

- Tabletten lorazepam 1 mg en 2,5 mg (expidetvorm of eventueel gewone sliktabletten)
- Ampullen midazolam 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml) of eventueel ampullen lorazepam (4 mg/4 ml)

Toelichting

In de aanpak van acute agitatie moeten somatische oorzaken, zoals abstinentie, hypoglykemie, hypoxie, cerebrovasculair accident (CVA), infecties van het centraal zenuwstelsel of intoxicaties, steeds worden uitgesloten. Vooraleer bij acute agitatie een farmacologische behandeling op te starten, is het belangrijk om altijd eerst niet-farmacologische maatregelen (bijvoorbeeld de-escalatietechnieken) toe te passen. Bij falen van deze niet-farmacologische maatregelen kan men overgaan tot farmacologische sedatie.

Is farmacologische sedatie aangewezen, dan gaat de eerste keuze naar benzodiazepinen met intermediaire werkingsduur, zoals lorazepam. De aanbevolen startdosis voor lorazepam bedraagt 1 of 2,5 mg, bij voorkeur per os. Deze dosis kan eventueel bij onvoldoende respons worden herhaald na 45-60 minuten. Zowel de tabletten als de expidet smelttabletten kunnen hiervoor worden gebruikt. De expidetvorm lost op in de mond zonder resorptie via de slijmvliezen. De expidetvorm werkt dus niet sneller dan de gewone perorale tabletten. Voordeel van de expidetvorm is dat men bij agitatie zeker is dat de patiënt de medicatie na inname inslikt. Deze vorm is bovendien beter voor patiënten met slikproblemen.

In bepaalde gevallen, zoals bij ernstige agitatie en weigering van inname, zal perorale toediening van medicatie niet mogelijk zijn en geniet intramusculaire toediening de voorkeur. Bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of voor anderen is het noodzakelijk om de MUG en eventueel politie op te roepen.

Lorazepamampullen bestaan in ampullen van 4 mg/ml en moeten in de koelkast worden bewaard. De aanbevolen intramusculaire dosis is 2 mg. Midazolamampullen bestaan in verschillende doseringen (5 mg/5 ml, 15 mg/3 ml en 50 mg/10 ml). Ze hoeven niet koel bewaard te worden en horen ook in de urgentietrouse voor de aanpak van convulsies. De aanbevolen dosis is 5 mg (= 1 ml van een ampul van 15 mg/3 ml of 5 ml van een ampul van 5 mg/5 ml).

Onderbouwing

Er is grote onzekerheid over de effecten en ongewenste effecten van benzodiazepinen op psychotische agitatie. Mogelijk leiden benzodiazepinen tot minder extrapiramidale effecten dan haloperidol, maar dit is onzeker ⁵⁸. Over de effecten en ongewenste effecten bij niet-psychotische agitatie is (vermits het om indirect bewijs gaat) de onzekerheid nog groter.

Volgende argumenten speelden mee om tot deze aanbeveling te komen:

- Benzodiazepinen hebben potentiële voor- en nadelen (ongewenste effecten). Andere middelen (antipsychotica) hebben op basis van huidige wetenschappelijke onderzoeksgegevens geen beter profiel dan benzodiazepinen qua effect en bijwerkingen. Benzodiazepinen zijn vermoedelijk veiliger dan haloperidol.
- Naast de 'klassieke' bijwerkingen, kan het toedienen van medicatie bij agitatie ook tot gevolg hebben dat de patiënt 'wordt aangeleerd' om een benzodiazepine nodig te hebben om te kalmeren en geen andere copingmechanismen aanleert.
- Benzodiazepinen zijn vlot beschikbaar en niet duur. De meeste huisartsen hebben lorazepamsmelttabletten in hun trousse. Deze toedieningsvorm is praktisch in gebruik en zal vermoedelijk door de meeste patiënten worden verkozen boven een intramusculaire injectie. Bij zeer ernstige agitatie zal deze toedieningsvorm echter niet mogelijk zijn en is een intramusculaire injectie de enige optie. Midazolamampullen hebben het voordeel dat ze niet koel bewaard hoeven te worden in tegenstelling tot lorazepamampullen (2 tot 8°). Daarenboven zit midazolam reeds in de trousse voor de indicatie convulsies.

Besluit: op basis van deze argumenten besluiten we na een formele Delphi-consensusprocedure in een bredere groep van auteurs en stakeholders én na afweging van de voor- en nadelen bij de individuele patiënt, dat het toedienen van benzodiazepinen overwogen moet worden wanneer een niet-medicamenteuze aanpak van de agitatie niet mogelijk is of onvoldoende resultaat oplevert. Bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs van hogere zekerheid blijft lorazepam per os een valide optie voor de behandeling van agitatie. Bij zeer ernstige agitatie is intramusculaire toediening van midazolam of lorazepam te overwegen, en zal het noodzakelijk zijn om de MUG en eventueel politie op te roepen.

De keuze voor lorazepam per os of zo nodig intramusculair midazolam of lorazepam is gebaseerd op consensus bereikt via de formele Delphi-consensusprocedure.

Samenvatting van de kernboodschappen

Wat is de behandeling van convulsies in een urgente situatie?

1. Langdurige convulsies (langer dan 5 minuten) of herhaalde aanvallen met onvoldoende herstel tussenin vereisen een urgente aanpak met ondersteuning van de vitale functies en toediening van medicatie in afwachting van de aankomst van het MUG-team (GRADE 1C: sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).
2. Dien een benzodiazepine toe bij aanhoudende (> 5 minuten) of herhaalde convulsies (GRADE 1B: sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs).
3. Zowel bij kinderen als volwassenen is intramusculair midazolam als eerste keuze te overwegen (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).

Wat is de behandeling van anafylaxie in een urgente situatie?

1. Anafylaxie vereist een onmiddellijke interventie. De aanpak gebeurt steeds volgens de klassieke ABCDE (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
2. Dien onmiddellijk adrenaline intramusculair (i.m.) toe bij vermoeden van anafylaxie, bij voorkeur in de m. vastus lateralis (GRADE 1C: sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).
 - o De dosis is als volgt:
 - < 6 jaar: 0,150 mg,
 - 6 - 12 jaar: 0,300 mg,
 - > 12 jaar: 0,500 mg.
 - o De dosis mag na 5 minuten worden herhaald indien de symptomen aanhouden (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
3. Dien bij alle patiënten met anafylaxie, indien beschikbaar, zuurstof toe met hoog debiet via een mondmasker (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
4. Dien kortwerkende β 2-agonisten toe om ademhalingsklachten door bronchoconstrictie te verlichten (GPP: sterke aanbeveling, consensus via Delphi).
5. Overweeg de toediening van systemische glucocorticosteroiden (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs).

Wat is de behandeling van agitatie in een urgente situatie?

Vermoedelijk door psychose

- Overweeg de toediening van een oraal antipsychoticum of een oraal benzodiazepine bij volwassenen met agitatie wanneer een psychose wordt vermoed (GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs):

- Keuze antipsychoticum oraal: risperidone 1 of 2 mg eenmaal per dag, zo nodig op te drijven tot 4 mg eenmaal per dag, of haloperidol met een aanbevolen startdosis van 5 mg per os (*GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs*).
- Keuze voor benzodiazepine oraal: lorazepam 1 of 2,5 mg (*op basis van consensus onder de auteurs*).
- Geef haloperidol (5 mg i.m.) of een benzodiazepine (5 mg midazolam of eventueel 2 mg lorazepam i.m.) bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen wanneer een psychose wordt vermoed (*GRADE 1C: sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs*).
- Overweeg de toediening van de combinatie van haloperidol (5 mg i.m.) én midazolam (5 mg i.m.) of lorazepam (2 mg i.m.) bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen wanneer een psychose wordt vermoed (*GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs*), in afwachting van aankomst van de MUG.

Zonder tekenen of vermoeden van psychose

- Overweeg de toediening van een benzodiazepine bij volwassenen met agitatie zonder tekenen van psychose of vermoeden van psychose (*GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs*).
 - Als perorale toediening veilig en mogelijk is, geniet lorazepam 1 of 2,5 mg (expidetvorm) de voorkeur omwille van de middellange halfwaardetijd.
 - Indien bij agitatie perorale toediening niet mogelijk is, geniet de intramusculaire toediening van midazolam (5 mg i.m.) de voorkeur. Lorazepam (2 mg i.m.) is een alternatief, maar moet koel worden bewaard.

Randvoorwaarden

In het kader van dringende medische hulpverlening is het belangrijk dat enkele randvoorwaarden aanwezig zijn. Deze zijn deels regioafhankelijk. De organisatie van de gezondheidszorg kan op dit niveau dus verschillen. Niet alleen de nabijheid van een ziekenhuis met spoedgevallendienst en MUG-team speelt een rol, ook de aanwezigheid van huisartsenwachtposten beïnvloedt het zorglandschap.

Bovendien zorgt deze context ervoor dat de huisarts meer materiaal ter beschikking krijgt. Op termijn kunnen hierdoor meer vaardigheden voor dringende medische hulpverlening van hem worden verwacht, zoals CPR, defibrillatie met een automatische externe defibrillator (AED) of het plaatsen van een infuus. Tot nu toe is dit in grote mate afhankelijk van de individuele interesses en vaardigheden van de arts. Een goede basisvorming met een cyclische opleiding Basic Life Support (BLS) en

basiscompetenties als plaatsen van een i.v.-lijn, medicatie voorbereiden en toedienen, zijn nuttig en nodig. Om zijn kennis en vaardigheden up-to-date te houden is het ook noodzakelijk dat de huisarts zich ter zake bijschoolt en trainingen volgt. Een opleiding Advanced Life Support (ALS) is zinvol als de huisarts hiervoor interesse heeft. Toch blijft de boodschap om bij levensbedreigende situaties of het vermoeden ervan altijd eerst de 112-centrale te contacteren. Het correcte gebruik van de hulpdiensten en een correcte informatieoverdracht naar de tweede lijn zijn essentieel.

Specifiek voor anafylaxie, moeten patiënten, ouders en zorgverleners voldoende opleiding krijgen om adrenaline via een auto-injector correct toe te dienen. Trainingsfilmpjes waarvan de links beschikbaar zijn, bijvoorbeeld via de website van Domus Medica, kunnen in die zin handig zijn.

Specifiek voor agitatie, moeten zorgverleners voldoende opleiding krijgen in de-escalatietechnieken.

Om de aanbevelingen correct te kunnen toepassen is ten slotte een volledige en correct aangevulde trousse noodzakelijk, en dus ook een systeem om vervallen medicatie tijdig te vervangen. Hiervoor kan per praktijk een verantwoordelijke worden aangeduid.

Toetselementen

Voor de in deze richtlijn behandelde topics zijn geen uitkomstindicatoren teruggevonden.

Voorbeelden van procesindicatoren en toetselementen:

- Elke huisarts van de praktijk heeft adrenaline of een injector in zijn trousse waarvan de vervaldatum niet is verstreken.
- Het percentage patiënten met een ernstige anafylactische reactie die prehospital correct adrenaline toegediend kreeg.
- Elke huisarts van de praktijk heeft een benzodiazepine in perorale vorm en in inspuitable vorm in zijn trousse waarvan de vervaldatum niet is verstreken.
- Het percentage patiënten met convulsies die prehospital correct benzodiazepinen toegediend kreeg.
- Elke huisarts van de praktijk heeft een ampul haloperidol in zijn trousse waarvan de vervaldatum niet is verstreken.
- Evaluatie van de verwijsbrieven.
- Evaluatie van de oproepen door huisartsen bij de 112-centrale op correctheid met betrekking tot alarmering.

- Het percentage patiënten bij wie CPR werd uitgevoerd wegens cardiorespiratoir arrest.

Voorbeeld van een structuurindicator:

- Zijn er in de praktijk afspraken qua stockbeheer van de urgentietrouse?

Researchagenda

Convulsies

- Nood aan meer onderzoek inzake de meest doeltreffende prehospital behandeling van convulsies.
- Nood aan meer onderzoek inzake de doeltreffendheid van midazolam en alternatieven, inclusief optimale toedieningswijze en dosis (netwerkmeta-analyse) voor de behandeling van convulsies bij volwassenen en kinderen.

Anafylaxie:

- Nood aan onderzoek inzake de optimale dosis en dosisintervallen van intramusculair adrenaline.
- Nood aan onderzoek dat de verschillende auto-injectorsystemen vergelijkt.
- Nood aan onderzoek inzake andere toedieningswijzen van adrenaline (sublinguaal, nasaal, ...).
- Nood aan onderzoek om de rol van zuurstof en β 2-agonisten uit te klaren.
- Nood aan onderzoek inzake de doeltreffendheid van H1-antihistaminica en systemische glucocorticosteroiden.

Agitatie:

- Nood aan meer onafhankelijke studies naar de meest doeltreffende aanpak met benzodiazepinen en/of antipsychotica, met relevante uitkomsten zoals 'kalmering', 'slaap', 'ernstige ongewenste effecten', 'nood aan bijkomende medicatie',...

Totstandkoming

Alle methodologische stappen in het kader van de ontwikkeling van deze richtlijn, worden in detail beschreven in een methodologisch rapport dat op vraag beschikbaar is.

Auteurs

De auteurs van deze richtlijn zijn:

- Hanne Cloetens, huisarts in Brugge en lid van de expertisecel van WOREL,
- Paul Van Royen, huisarts in Antwerpen en professor huisartsgeneeskunde UAntwerpen en voorzitter WOREL,
- Jorien Laermans, methodoloog, WOREL-Rode Kruis Vlaanderen,
- Vere Borra, methodoloog, WOREL-Rode Kruis Vlaanderen,
- Martine Goossens, redactionele coördinator WOREL,
- Paul Calle, urgentiearts spoedgevallen AZ Maria Middelaes Gent en professor urgentiegeneeskunde UGent,
- Patrick Van de Voorde, urgentiearts en kliniekhofd spoedgevallen UZ Gent,
- Olivia Vandeput, huisarts in Tremelo,
- Mattia Merckx, huisarts in Tremelo,
- Jan Van der Mullen, urgentiearts AZ Sint-Maarten Mechelen,
- An De Sutter, huisarts in Gent en professor huisartsgeneeskunde UGent,
- Peter De Paepe, urgentiearts en diensthoofd spoedgevallen UZ Gent.

Tijdens verschillende auteursvergaderingen werden de tussentijdse resultaten van de werkzaamheden gezamenlijk besproken. Tijdens de covid-19-crisis werd dit vervangen door schriftelijke commentaar rondes. Er werd rekening gehouden met alle feedback om de aanbevelingen, hun toelichting en onderbouwing verder te verfijnen. De auteurs werden daarnaast ook betrokken bij de Delphi-procedure en de stakeholdersbevraging.

Methodologie

Algemeen

Deze richtlijn werd ontwikkeld in opdracht van de Werkgroep Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL) en is een gedeeltelijke herziening van de richtlijn 'gebruik van medicatie bij urgenties' van Domus Medica uit 2008 ¹. De nadruk in deze richtlijn ligt op de topics convulsies, anafylaxie en agitatie.

Deze richtlijn werd ontwikkeld in overeenstemming met de leidraad richtlijnontwikkeling opgesteld door WOREL ⁶⁵. Deze methodologische leidraad beschrijft alle methodologische stappen die moeten worden doorlopen. Deze is beschikbaar op: <http://www.ebp-guidelines.be/home>

⁶⁵ Dekker N, Goossens M, et al. Leidraad richtlijnontwikkeling. Antwerpen: WOREL, 2019.

Voor de topics convulsies en anafylaxie werd de Adapte-procedure toegepast ⁶⁶. Deze procedure omvat een aantal specifieke stappen:

- systematisch zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan;
- nagaan of de inhoud (aanbevelingen) van de gevonden richtlijnen overeenstemt met de gestelde klinische vragen;
- nagaan of de wetenschappelijke onderbouwing en de aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen op methodologisch en klinisch vlak consistent zijn;
- nagaan of de aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen in de Belgische setting aanvaardbaar en toepasbaar zijn;
- selectief adapteren van de relevante aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen.

De andere stappen (bepalen van de klinische vragen, updaten van de literatuur, externe toetsing bij eindgebruikers, consensusprocedures) verlopen volgens de ontwikkelingsprocedure van de novo-richtlijnen.

Voor de topic agitatie werd een de novo-ontwikkelingsprocedure gebruikt.

Zie methodologisch rapport voor meer details.

Klinische vragen

De klinische vragen werden geformuleerd op basis van de oorspronkelijke richtlijn uit 2008:

- Wat is de behandeling van convulsies in een urgente situatie?
- Wat is de behandeling van anafylaxie in een urgente situatie?
- Wat is de behandeling van agitatie in een urgente situatie?

Literatuuronderzoek

Topic convulsies

RICHTLIJNEN

In september 2018 werd voor de topic convulsies gezocht naar relevante richtlijnen (gepubliceerd vanaf 2012) met de zoektermen 'convulsies' (Ebpracticenet en NHG), 'convulsions' OR 'Seizure' OR 'epilepsy/epileptics' (GIN) AND ("early management" OR "acute management" OR "emergency treatment" OR "emergency care") (Trip-database en NICE). De zoekstrategie was gericht op het vinden van (internationale) richtlijnen die een antwoord gaven op de klinische vragen met het oog op hun adaptatie naar de Belgische context. De in- en exclusiecriteria waren:

⁶⁶ <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"> • Populatie: volwassenen en kinderen • Interventie: behandeling • Publicatiedatum: 2012-2018 • Publicatietaal: Engels en Nederlands 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventie: preventie, diagnose, screening • Publicatiedatum: < 2012 • Publicatietaal: alle andere talen

Volgende databanken werden geraadpleegd:

- Guidelines International Network (GIN),
- Ebpracticenet,
- NHG,
- Trip-database,
- NICE.

Een methodoloog (VB) zocht in verschillende richtlijndatabanken naar relevante richtlijnen. De zoekresultaten werden beoordeeld door een auteur (HC). Voor een gedetailleerde beschrijving van het screenings- en selectieproces, verwijzen we naar het methodologisch rapport ter zake. In totaal werden 4 richtlijnen (CKS, NHG, SIGN en NICE) relevant bevonden en getoetst aan de Mini-AGREE, en na positieve evaluatie geselecteerd voor een grondige beoordeling met AGREE II door twee auteurs afzonderlijk van elkaar:

Febrile seizure (2018)	Clinical Knowledge Summaries
The epilepsies The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (2012)	NICE
Guideline 143: Diagnosis and management of epilepsy in adults (2018)	SIGN
NHG-Standaard Kinderen met koorts (2016)	NHG

AANBEVELINGEN: EXTRACTIE, BEOORDELING SAMENHANG ONDERBOUWING, "CURRENCY", TOEPASBAARHEID

Tijdens deze stap werden de aanbevelingen met betrekking tot convulsies zowel uit de te herziene richtlijn van 2008 als uit de 4 geselecteerde richtlijnen geëxtraheerd. De gebruikte zoekstrategie, de samenvatting en de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en de samenhang tussen de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en de aanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen worden grondig geëvalueerd. Er werd tevens nagegaan of er geen recentere literatuur ("currency")/contextfactoren ("toepasbaarheid") zijn die de

aanbevelingen kunnen bevestigen of wijzigen. Voor meer details, verwijzen we naar het methodologisch rapport.

SELECTIE VOOR ADAPTATIE

De auteursgroep besprak tijdens een bijeenkomst op 13/6/2019 de resultaten van deze beoordeling en besliste in consensus welke aanbevelingen (wel of niet) geselecteerd, overgenomen of aangepast moeten worden. Voor meer details, verwijzen we naar het methodologisch rapport.

LAATSTE ZOEKTOCHT NAAR SYSTEMATISCHE REVIEWS TER CONTROLE

Op 30/6/2020 werd een laatste zoektocht verricht in PubMed en Trip-database (zoekstrings, zie *methodologisch rapport*). Uit deze search werd enkel de systematische review van Neligan et al. uit 2019 geselecteerd ²⁰, waarvan de conclusie in lijn ligt met de eerste aanbeveling. Een korte narratieve samenvatting ervan en de referentie werden opgenomen in de onderbouwing.

Topic anafylaxie

RICHTLIJNEN

In februari 2018 werd voor de topic anafylaxie gezocht naar relevante richtlijnen (gepubliceerd vanaf 2012) met de zoektermen 'Anaphyl*' in GIN, Trip-database, NICE en NGC). Op 16/3/2018 werd bijkomend gezocht met de term 'Anaf*' in Ebpracticenet. Ook de lijst met "Current guidelines" van SIGN werd overlopen. De zoekstrategie was gericht op het vinden van (internationale) richtlijnen die een antwoord gaven op de klinische vragen met het oog op hun adaptatie naar de Belgische context.

De in- en exclusiecriteria waren:

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none">• Populatie: volwassenen en kinderen• Interventie: behandeling• Publicatiedatum: 2012-2018• Publicatietaal: Engels en Nederlands	<ul style="list-style-type: none">• Interventie: preventie, diagnose, screening• Publicatiedatum: < 2012• Publicatietaal: alle andere talen

Volgende databanken werden geraadpleegd:

- Guidelines International Network (GIN),
- Ebpracticenet,
- NGC,
- NHG,
- Trip-database,
- SIGN,
- NICE.

Een methodoloog (JL) zocht in verschillende richtlijndatabanken naar relevante richtlijnen. De zoekresultaten werden beoordeeld door een auteur (HC). Voor een gedetailleerde beschrijving van het screenings- en selectieproces, verwijzen we naar het methodologisch rapport ter zake. In totaal werden 9 richtlijnen relevant bevonden en getoetst aan de Mini-AGREE. Na evaluatie werd slechts 1 richtlijn geselecteerd voor een grondige beoordeling met AGREE II door twee auteurs afzonderlijk van elkaar:

Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
---	---

AANBEVELINGEN: EXTRACTIE, BEOORDELING SAMENHANG ONDERBOUWING, “CURRENCY”, TOEPASBAARHEID

Tijdens deze stap werden de aanbevelingen met betrekking tot anafylaxie zowel uit de te herziene richtlijn van 2008 als uit de geselecteerde richtlijn geëxtraheerd. De gebruikte zoekstrategie, de samenvatting en de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en de samenhang tussen de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en de aanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen worden grondig geëvalueerd. Er werd tevens nagegaan of er geen recentere literatuur (“currency”)/contextfactoren (“toepasbaarheid”) zijn die de aanbevelingen kunnen bevestigen of wijzigen. Voor meer details, verwijzen we naar het methodologisch rapport.

SELECTIE VOOR ADAPTATIE

De auteursgroep besprak tijdens een bijeenkomst op 13/6/2019 de resultaten van deze beoordeling en besliste in consensus welke aanbevelingen (wel of niet) geselecteerd, overgenomen of aangepast moeten worden. Voor meer details, verwijzen we naar het methodologisch rapport.

LAATSTE ZOEKTOCHT NAAR SYSTEMATISCHE REVIEWS TER CONTROLE

Op 17/6/2020 gebeurde een laatste zoektocht naar systematische reviews in Cochrane Library en Trip-database. Uit deze search werd alleen de systematische review van Shaker uit 2020 geselecteerd ⁵⁶. Voor meer details, verwijzen we naar het methodologisch rapport.

Topic agitatie

RICHTLIJNEN

In maart 2018 werd voor de topic agitatie gezocht naar relevante richtlijnen (gepubliceerd vanaf 2012) met de zoektermen ‘agitatie’ (Ebpracticenet), ‘agitat*’ (GIN, NGC, NICE, NHG). Ook de lijst met “Current guidelines” van SIGN werd overlopen. De zoekstrategie was gericht op het vinden van (internationale) richtlijnen die een antwoord gaven op de klinische vragen met het oog op hun adaptatie naar de Belgische context. De in- en exclusiecriteria waren:

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"> • Populatie: volwassenen en kinderen • Interventie: behandeling • Publicatiedatum: 2012-2018 • Publicatietaal: Engels en Nederlands 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventie: preventie, diagnose, screening • Publicatiedatum: < 2012 • Publicatietaal: alle andere talen

Volgende databanken werden geraadpleegd:

- Guidelines International Network (GIN),
- Ebpracticenet,
- NGC,
- NICE,
- NHG,
- SIGN,
- Trip-database

Een methodoloog (VB) zocht in verschillende richtlijndatabanken naar relevante richtlijnen. De zoekresultaten werden beoordeeld door een auteur (HC). Voor een gedetailleerde beschrijving van het screenings- en selectieproces, verwijzen we naar het methodologisch rapport ter zake. In totaal werden 3 richtlijnen relevant bevonden en getoetst aan de Mini-AGREE:

The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia (2016)	American Psychiatric Association
Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit (2013)	Society of Critical Care Medicine
Loxapine inhalation for treating acute agitation and disturbed behaviours associated with schizophrenia and bipolar disorder (terminated appraisal) - guidance (TA286) (2013)	NICE

Twee ervan (APA en Society of CCM) werden geselecteerd voor een grondige beoordeling met AGREE II door twee auteurs afzonderlijk van elkaar. Bij nazicht van de kernboodschappen bleken de richtlijnen geen antwoorden te bieden en werd beslist om de Adapte-procedure te verlaten en een de novo-procedure te starten.

DE NOVO-ZOEKTOCHT

De de novo-zoektocht werd uitgevoerd in april 2018 in PubMed, Cochrane Library en Trip-database met behulp van specifieke zoekstrategieën (*meer informatie in het methodologisch rapport*). Gezien de grote hoeveelheid informatie (760 referenties) werden alleen reviews van de Cochane Collaboration geselecteerd (geen dubbele

comparisons). Op basis van specifieke exclusiecriteria hielden we in totaal 8 systematische reviews over.

1. U. Ahmed, H. Jones and C. E. Adams. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation (2010)
2. R. Brown, R. Howard, B. Candy and L. Sampson Elizabeth. Opioids for agitation in dementia (2015)
3. M. A. Khokhar and J. Rathbone. Droperidol for psychosis-induced aggression or agitation (2016)
4. E. G. Ostinelli, M. J. Brooke-Powney, X. Li and C. E. Adams. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation) (2017)
5. E. G. Ostinelli, M. Hussein, U. Ahmed, F. U. Rehman, K. Miramontes and C. E. Adams. Risperidone for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation) (2018)
6. E. G. Ostinelli, S. Jajawi, S. Spyridi, K. Sayal and M. B. Jayaram. Aripiprazole (intramuscular) for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation) (2018)
7. D. P. Seitz, N. Adunuri, S. S. Gill, A. Gruneir, N. Herrmann and P. Rochon. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia (2011)
8. H. Zaman, S. J. Sampson, A. L. Beck, T. Sharma, F. J. Clay, S. Spyridi, S. Zhao and D. Gillies. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation (2017)

Deze systematische reviews werden gebruikt om de aanbevelingen met betrekking tot agitatie te onderbouwen.

BESPREKING AANBEVELINGEN AGITATIE IN ONTWIKKELINGSGROEP

De auteursgroep besprak tijdens een bijeenkomst op 13/6/2019 in consensus de aanbevelingen geformuleerd op basis van het gevonden wetenschappelijke bewijs (*meer informatie in het methodologisch rapport*).

LAATSTE ZOEKTOCHT NAAR SYSTEMATISCHE REVIEWS TER CONTROLE

Op 22/6/2020 gebeurde een laatste zoektocht naar systematische reviews in PubMed, Cochrane Library en Trip-database. Uit deze search werden uitsluitend de systematische reviews van Bak uit 2019 ⁶⁴ en Muir-Cochrane uit 2020 ⁶³ geselecteerd. Voor meer details, verwijzen we naar het methodologisch rapport.

[Conceptrichtlijn, consensusprocedure en externe toetsing](#)

Op basis van voorgaande stappen werden de aanbevelingen ofwel geadapteerd (convulsies en anafylaxie) ofwel de novo geformuleerd (agitatie), en werd een eerste versie van de richtlijn opgesteld.

De aanbevelingen waarvoor onvoldoende wetenschappelijk bewijs werd gevonden en/of aspecten waarover geen eenduidigheid was binnen de auteursgroep, werden tijdens een Delphi-procedure (gemodificeerde Delphi-methode) in 2 rondes als stellingen voorgelegd aan een panel bestaande uit de auteursgroep en stakeholders. Deze gaven aanleiding tot het formuleren van "good practice points".

Delphi-panel (stakeholders + auteurs):

Marc Sabbe	Urgentiearts UZ Leuven en professor urgentiegeneeskunde KU Leuven
An De Sutter	Huisarts en professor Huisartsgeneeskunde UGent
Mattia Merckx	Huisarts
Walter Renier	Huisarts en voorzitter Belgian Resuscitation Council
Kurt Anseeuw	Urgentiearts ZNA Stuivenberg
Peter De Paepe	Urgentiearts en diensthoofd spoedgevallen UZ Gent
Jan Verbakel	Huisarts en professor huisartsgeneeskunde KU Leuven
Jan Van der Mullen	Urgentiearts AZ Sint-Maarten Mechelen
Paul Calle	Urgentiearts spoedgevallen AZ Maria Middelaars Gent en professor urgentiegeneeskunde UGent
Patrick Vandevoorde	Urgentiearts en kliniekhofd spoedgevallen UZ Gent
Veronique Verhoeven	Huisarts, professor huisartsgeneeskunde UAntwerpen en deskundige huisartsenwachtpost
Damien Wertz	Soins intensifs, CHU Huy
Veronique Gerard	Médecin urgentiste – Interniste et TPPSU, Clinique Saint-Luc Bouge
Morgan Constant	Infirmier urgentiste, Cliniques de l'Europe, Bruxelles
Michèle Berbuto	Infirmière urgentiste, chef de la fonction S.M.U.R. du Centre Hospitalier Bois de l'Abbaye
Philippe Burette	Médecin généraliste, responsable de poste de garde
Sebastien Sohet	Infirmier chef - coordinateur PUH - SMUR urgences, CHU Huy, administrateur à l'AFIU (Association Francophone des Infirmiers d'Urgence ASBL)

De resultaten van de Delphi-procedure zijn op vraag beschikbaar.

Na herwerking van de conceptrichtlijn op basis van de resultaten uit de Delphi-procedure werd de nieuwe versie vervolgens, na interne goedkeuring binnen WOREL (kritische beoordeling van de methodologie), voorgelegd aan een panel stakeholders voor externe toetsing (schriftelijke commentaarronde). De focus hiervan lag voornamelijk op het identificeren van mogelijke barrières bij de toepassing van de aanbevelingen. Het panel bestond enerzijds uit de auteurs en stakeholders (zowel Franstalige als Nederlandstalige huisartsen, urgentieartsen en spoedverpleegkundigen) en anderzijds uit een groep huisartsen in opleiding (zogenaamde. seminariegroep) die de aanbevelingen besprak onder begeleiding van een huisarts-stagecoördinator (dr. A. Cleeren, Brugge).

Panel externe toetsing:

Marc Sabbe (MS)	Urgentiearts UZ Leuven en professor urgentiegeneskunde KU Leuven
An De Sutter (ADS)	Huisarts in Gent en professor huisartsgeneeskunde UGent
Mattia Merckx (MM)	Huisarts in Tremelo
Olivia Vandeput (OVDP)	Huisarts in Tremelo
Kurt Anseeuw (KA)	Urgentiearts ZNA Stuivenberg
Peter De Paepe (PDP)	Urgentiearts en diensthoofd spoedgevallen UZ Gent
Jan Verbakel (JV)	Huisarts in Leuven en professor huisartsgeneeskunde KU Leuven
Jan Van der Mullen (JVDM)	Urgentiearts AZ Sint-Maarten Mechelen
Paul Calle (PC)	Urgentiearts spoedgevallen AZ Maria Middelaes Gent en professor urgentiegeneskunde UGent
Patrick Vandevoorde	Urgentiearts en kliniekhoud spoedgevallen UZ Gent
Veronique Verhoeven (VV)	Professor huisartsgeneeskunde UAntwerpen en deskundige huisartsenwachtpost
Chris Van Laethem	Apotheker in Ronse
Damien Wertz (DW)	Soins intensifs, CHU Huy
Veronique Gerard (VG)	Médecin urgentiste – Interniste et TPPSU, Clinique Saint-Luc Bouge
Michèle Berbuto (MB)	Infirmière urgentiste, chef de la fonction S.M.U.R. du Centre Hospitalier Bois de l'Abbaye
Philippe Burette (PB)	Médecin généraliste, responsable de poste de garde

De resultaten van de externe toetsing zijn beschikbaar in het methodologisch rapport dat op vraag beschikbaar is.

Graden van aanbeveling

In deze richtlijn wordt de "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE ⁶⁷) toegepast. GRADE is een methode ontwikkeld door de GRADE Working Group om op een overzichtelijke manier met een uniforme codering inzicht te krijgen in de zekerheid van het achterliggende wetenschappelijke bewijs en de sterkte van de aanbeveling. De criteria voor het toepassen van GRADE werden in 2016 herzien ⁶⁸. De GRADE-benadering omvat twee stappen:

⁶⁷

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, et al, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, et al, for GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-998.

⁶⁸

Criteria for using GRADE 2016
http://www.gradeworkinggroup.org/docs/Criteria_for_using_GRADE_2016-04-05.pdf

2016

1. Een beoordeling van de zekerheid van het wetenschappelijk bewijs (voor alle uitkomsten die bepalend zijn geweest in het formuleren van de aanbeveling). Dit wordt in deze richtlijn uitgedrukt in 3 niveaus (hoog = A, matig = B of laag = C).
2. Een beoordeling of inschaling ('grading') van de sterkte van de aanbeveling, die vertaald wordt naar een cijfer (sterk = 1 of zwak = 2).

Bij wijze van voorbeeld:

- 1A betekent dat de voordelen van de aanbeveling de nadelen duidelijk overtreffen en dat de aanbeveling onderbouwd is met goede RCT 's of overtuigende observationele studies.
- 2C betekent dat er onzekerheid is over de voor- en nadelen van de aanbeveling en dat deze 'slechts' onderbouwd is met gewone observationele studies of gevallenstudies.

Voorts zijn er "good practice points" (GPP). Dat zijn sterke aanbevelingen die gebaseerd zijn op expertopinie en een formele consensusprocedure (Delphi). Een GPP wordt geformuleerd wanneer er uitsluitend indirect wetenschappelijk bewijs bestaat, wanneer de aanbeveling nodig is om goede zorg te bieden én de voordelen ervan duidelijk zijn. Een GPP is dus steeds een sterke aanbeveling, maar zonder directe onderbouwing.

Tabel 6: GRADE-classificatie, betekenis van de codes.

GRADE		Voordelen versus nadelen of risico's	Betekenis zekerheid van bewijs	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	We hebben een sterk vertrouwen dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit effect dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
1C	Sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs		Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt mogelijk sterk af van het geschatte effect.	

2A	Zwakke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	We zijn sterk overtuigd dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2B	Zwakke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
2C	Zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt hiervan mogelijk sterk af.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen even goed te verantwoorden zijn
GPP	Aanbeveling gebaseerd op expertopinie en op een formele consensusprocedure (Delphi)		Sterke aanbeveling zonder aanduiding van GRADE	

Patiëntenbetrokkenheid

De richtlijn werd ontwikkeld zonder rechtstreekse betrokkenheid van patiënten. Bij toepassing van het "Evidence to Decision Framework" in MAGICApp werd wel telkens stilgestaan werd bij (vermoedelijke) patiëntenvoorkeuren.

Er gebeurde bovendien op 18/6/2020 een algemene zoektocht naar systematische reviews over patiëntenvoorkeuren bij urgenties (algemeen en niet specifiek voor de behandelde topics convulsies, anafylaxie en agitatie). Uit de opbrengst bleken twee reviews mogelijk relevant, maar werden niet toegevoegd aan de onderbouwing omdat ze geen specifieke meerwaarde hadden voor de in deze richtlijn behandelde topics.

Belangenvermenging en financiering

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie, het Riziv.

Alle auteurs en experts verklaarden hun belangen. Deze documenten zijn op vraag beschikbaar bij de WOREL.

De auteurs en de geraadpleegde stakeholders hebben geen banden met de farmaceutische industrie of andere belangengroepen. Mogelijke belangenconflicten bij de experts werden besproken in de auteursgroep en gaven geen aanleiding tot inhoudelijke conflicten.

Geen enkele auteur vermeldde belangenvermenging, tenzij intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein. Deze had geen invloed op de inhoud van deze richtlijn.

Herziening

Voor deze richtlijn werd een literatuurzoektocht verricht tot en met juni 2020.

De WOREL bepaalt dat een richtlijn na vijf jaar wordt herzien. De recente literatuur wordt dan onder de loep genomen en er wordt nagegaan in welke mate de aanbevelingen van de richtlijn nog geldig zijn.

Voor de herziening worden dezelfde zoektermen gebruikt als bij de totstandkoming van deze richtlijn. De herziening gebeurt op basis van een systematische literatuursearch (richtlijnen, systematische reviews en meta-analyses en zo nodig aanvullende RCT's en diagnostisch onderzoek) voor alle aanbevelingen. Zo nodig worden de aanbevelingen per klinische vraag aangepast.

Validatie

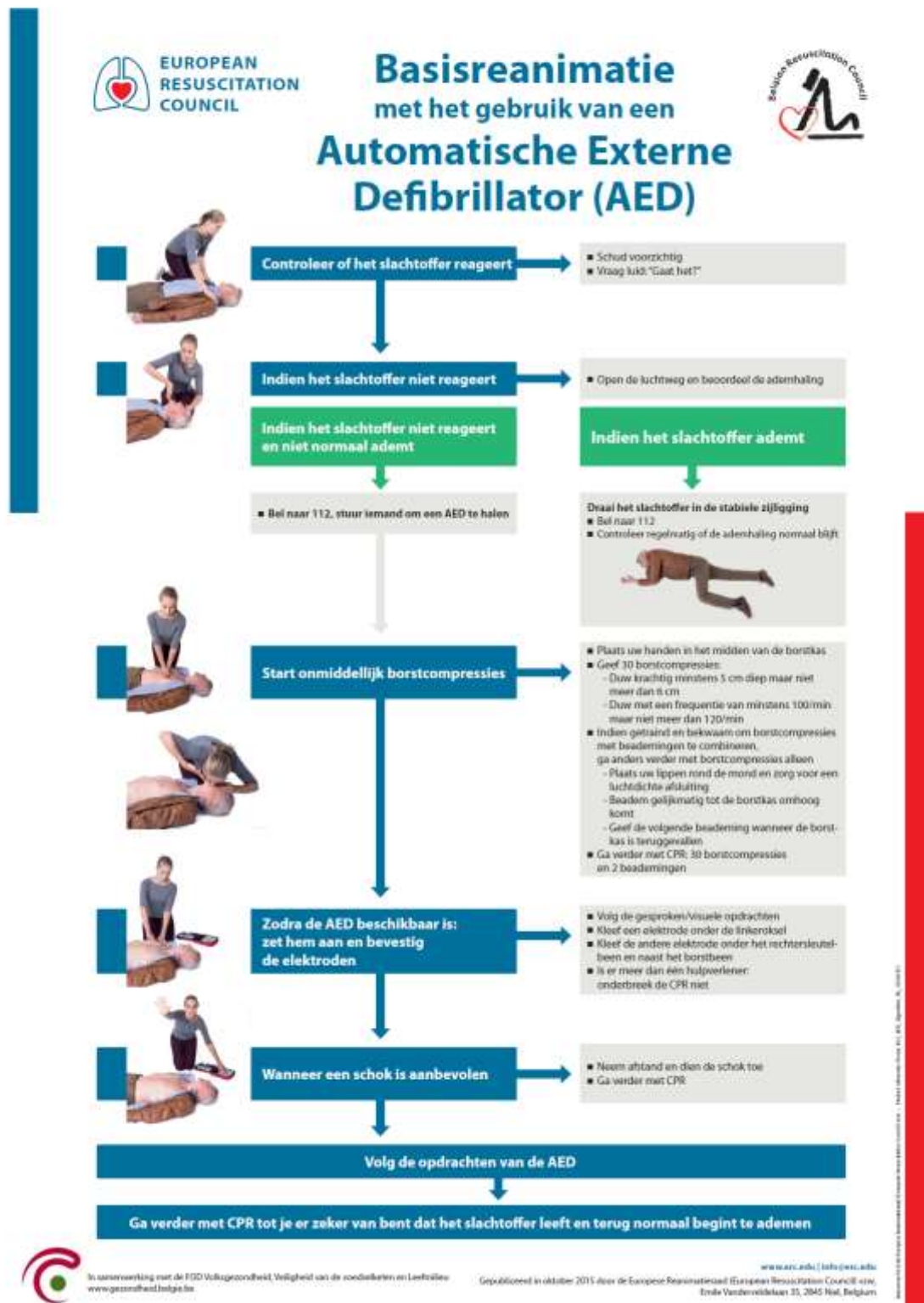
De richtlijn werd op 24 juli 2020 ter validatie ingediend bij het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (Cebam). Op basis van de opmerkingen van de validatiecommissie werd een finale versie van de richtlijn opgesteld en ter goedkeuring opnieuw voorgelegd aan Cebam. De richtlijn kreeg het kwaliteitslabel van Cebam op 29 oktober 2020.

Bijlage 1: Wat te doen bij urgente oproepen?

Urgentietrouse Amendementen 2018

Wat te doen bij een urgente oproep? Amendement 2018

Als de patiënt buiten bewustzijn is en abnormaal ademt, start dan meteen de reanimatie, indien mogelijk met gebruik van een automatische externe defibrillator (AED). Bij volwassenen afwisselend 30 maal pompen, 2 maal beademen tot de MUG-dienst aanwezig is. Als het MUG-team er is, volg dan hun instructies (zie onderstaand schema).



Bij kinderen geldt het volgende reanimatieschema:



EUROPEAN
RESUSCITATION
COUNCIL

Basisreanimatie van kinderen

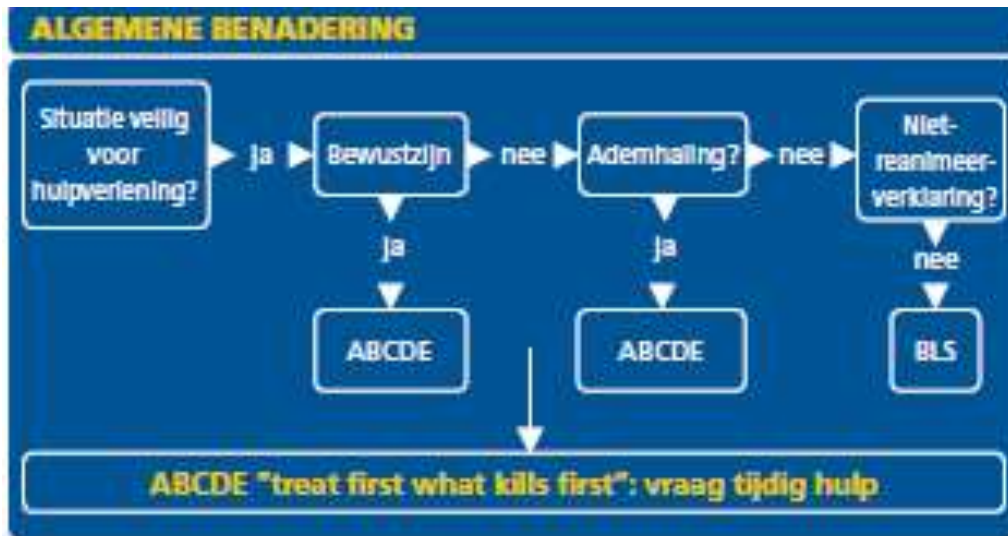


In samenwerking met de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu
www.gezondheid.belgie.be

www.erc.eu | info.erc.eu
Gepubliceerd in oktober 2015 door de Europese Reanimatieraad (European Resuscitation Council) vzw,
Emile Vanderveidelaan 35, 2045 Niel, Belgium

Reanimatie van kinderen (2015) | Pagina 65 van 65

Bijlage 2: ABDCE-kaart voor huisartsen (NHG)



PRIMARY ASSESSMENT = gericht op toestandbeeld

A - Airway: ademweg

Stabilisatie CWK	- Bij trauma: noodzakelijk?
Kijken	- Inspectie mondholte. Uitwendige en inwendige oorzaken van ademwegobstructie? Slijmvliezen (dehydratie)
Luisteren	- Heesheid? Hoorbare ademhaling (inspiratoire stridor, rochelen, snurken)?
Voelen	- Met oor of hand boven de mond/neus voelen naar luchtbeweging
Interventies	- Verwijdering corpus alienum/uitzuigen - Manuele luchtwegmanoeuvres (head tilt/chin lift, jaw thrust, hoofd opzij) - Inbrengen van Mayo-/Guedel-tube of nasopharyngeale tube - Endotracheale intubatie of supraglottische luchtweg (larynxmasker) - Coniotomie

NB: Blauwe tekst bij A, B, C, D en E = interventies in ambulance of op de SEH

B - Breathing: oxygenatie en ventilatie

Kijken	<ul style="list-style-type: none">- Kleur: cyanose?- Uitwendig zichtbare afwijkingen aan de thorax (trauma? aangeboren?)- Ademhalingsbewegingen (frequentie, regelmaat, diepte, intrekkingen, l=r?)- Ademarheid (gebruik hulpademhalingspielen)
Luisteren	<ul style="list-style-type: none">- Auscultatie longen, l=r?- Percussie, l=r?
Voelen	<ul style="list-style-type: none">- Ademhalingsbewegingen, l=r?- Subcutaan emfyseem?- Bij trauma: ribfracturen?
Metten en vervolgen	<ul style="list-style-type: none">- Zuurstofsaturatie/pulsoximetrie (met/zonder O₂)- Ademfrequentie
Interventies	<ul style="list-style-type: none">- Zuurstof (neusbril/canule, masker, non-rebreathing masker)- Opheffen bronchospasme (verneveling/ bronchodilatantia)- Beademing bij insufficiënte ademhaling (via masker, larynxmasker, endotracheale tube enz. met ballon/CPAP)

C - Circulation: circulatie/bloedingen stelpen

Kijken	<ul style="list-style-type: none">- Huidskleur (bleekheid, roodheid, transpiratie)- Uitwendig zichtbaar ernstig bloedverlies (uitwendige bloedingen, bloedbraken, hemoptoe, bloederige diarree)- Halsvenen (gestuwd/gecollabeerd)
Luisteren	<ul style="list-style-type: none">- Auscultatie hart (frequentie, ritme, luidheid tonen, souffles)
Voelen	<ul style="list-style-type: none">- Temperatuur extremiteiten (handen en voeten)- Pols/lies/hals (frequentie, ritme, kracht)- Bloeddruk- Bij shock: buikonderzoek- Bij shock na trauma: bekkenonderzoek
Meten en vervolgen	<ul style="list-style-type: none">- Hartritme- Bloeddruk- Capillary Refill Time (CRT) op sternum
Interventies	<ul style="list-style-type: none">- Stelp ernstige uitwendige bloedingen- I.v. toegang (bij ernstige situaties 2x)- Spanningspneu: decompressie met naald/thoraxdrainage- Intra-ossale toegangsweg (botnaald)- Vloeistoftherapie (starten met NaCl 0,9%, zo nodig warm, bolus, zo nodig herhalen)- I.v. antibiotica (denk aan allergieën)- Erytrocytenconcentraat, eventueel ongekruid, fresh frozen plasma, stollingsfactoren, trombocytenconcentraat- CAD en meting urineproductie

D - Disability: bewustzijn/neurologische uitval

Kijken/luisteren/voelen	<ul style="list-style-type: none">- Bewustzijn- Pupilvereniging (grootte, vorm, lichtreactie, l=r?)- Lateralisatie (armen?, gelaat?)- Tekenen van meningeale prikkeling- Tekenen van convulsies
Metten en vervolgen	<ul style="list-style-type: none">- Bewustzijn (EMV, bij kinderen AVPU)- Bij gedaald bewustzijn: glucose- Pupillen: PEARRL*
Interventies	<ul style="list-style-type: none">- Hypoglykemie: glucose (p.o. of i.v.) of glucagon i.m.- Bij Insult: anticonvulsiva- Bij intoxicatie: evt. antidota

* PEARRL: Pupils Equal And Round and Responsive to Light

E - Exposure/environment: waarneembare afwijkingen/temperatuur/omgeving

Kijken/luisteren/voelen	<ul style="list-style-type: none">- Huidafwijkingen (weg te drukken?)- Hematomen, bloedingen- Zwellingen, oedemen- Verwondingen- Ontstekingsverschijnselen- Priklaesies- Urgentieverhogende omgevingsfactoren
Metten en vervolgen	<ul style="list-style-type: none">- Lichaamstemperatuur bij hypo/hyperthermie- Pijn(score)
Interventies	<ul style="list-style-type: none">- Toedekken, opwarmen- Bij hypothermie: verwarmde infuusvloeistoffen

CONCLUSIE en RE-ASSESSMENT: herbeoordeling ABCDE

- Checken overgeslagen items
- Vaststellen veranderingen in ABCDE
- Beoordelen resultaat van interventies

SECONDARY ASSESSMENT = gericht op diagnose

Anamnese	<ul style="list-style-type: none">- AMPLE- A: Allergie- M: Medicatie/Intoxicaties- P: Voorgeschiedenis- L: Laatste gebruikte maaltijd- E: Context
Volledig/gericht lichamelijk onderzoek	
Documentatie	<ul style="list-style-type: none">- Noteren alle bevindingen en conclusies- Behandelbeperkingen?- Overdracht

Besluit/afspraken over transport/definitieve behandeling

Voor overdracht in de eerste lijn: SOEP
Voor overdracht aan de tweede lijn (incl. ambulance): SBAR
Voor overdracht van ambulance aan SEH: SBAR
Voor overdracht in de tweede lijn: SBAR

* SBAR = *Situation/Background/Assessment/Recommendation*

AVPU-score

Alert = is alert en zich bewust van zijn omgeving
Vocal = reageert op aanspreken
Pain = reageert alleen op pijnprikkels
Unresponsive = reageert in het geheel niet op prikkels van buitenaf

Overzicht geneesmiddelen in trousse bij convulsies, anafylaxie en agitatie

Urgentie	Patiënt	Geneesmiddel (vorm)	Toedieningswijze en dosering	Wanneer?
Convulsies	Kind	Eerste keuze Midazolam (ampul)	Intramusculair <i>Indien ampul 5 mg/5 ml specifiek voor kinderen tot 25 kg</i> <ul style="list-style-type: none"> 10 kg: dosis 2 mg (2 ml) van ampul van 5 mg/5 ml 20 kg: dosis 4 mg (4 ml) van ampul van 5 mg/5 ml 30 kg: dosis 6 mg (1,2 ml) van ampul van 15 mg/3 ml 40 kg: dosis 8 mg (1,6 ml) van ampul van 15 mg/3 ml <i>Indien ampul 15 mg/3 ml voor volwassenen</i> <ul style="list-style-type: none"> 10 kg: dosis 2 mg (0,4 ml) van ampul van 15 mg/3 ml 20 kg: dosis 4 mg (0,8 ml) van ampul van 15 mg/3 ml 30 kg: dosis 6 mg (1,2 ml) van ampul van 15 mg/3 ml 40 kg: dosis 8 mg (1,6 ml) van ampul van 15 mg/3 ml 	Eerste dosis convulsies > 5 minuten Tweede dosis indien nog convulsies 10 minuten na toediening eerste dosis
		Tweede keuze Diazepam (rectiole)	Rectaal 0,2 mg/kg	Eerste dosis convulsies > 5 min Tweede dosis indien nog convulsies 10 minuten na toediening eerste dosis
	Volwassene	Eerste keuze Midazolam (ampul)	Intramusculair (ampul 15 mg/3 ml) <ul style="list-style-type: none"> 40 kg: dosis 8 mg (1,6 ml) van ampul van 15 mg/3 ml > 50 kg: dosis 10 mg (2 ml) van ampul van 15 mg/3 ml 	Eerste dosis convulsies > 5 min Tweede dosis indien nog convulsies 10 minuten na eerste dosis
Anafylaxie	Kind	Adrenaline (HCl, 0,8 mg/ml, met epinefrinehydrochloride aan 1 mg/ml) of auto-injector (0,15 mg/dosis)	Intramusculair in m. vastus lateralis (behalve bij kleine kinderen bovenste buitenste kwadrant m. gluteus) Via spuit en naald: <ul style="list-style-type: none"> < 6 jaar: 0,15 mg i.m. = 0,15 ml van ampul van 1 mg/ml 6 - 12 jaar: 0,3 mg i.m. = 0,3 ml van ampul van 1 mg/ml > 12 jaar: 0,5 mg i.m. = 0,5 ml van een ampul van 1 mg/ml Via auto-injector voor kinderen (0,15 mg/dosis)	Eerste dosis onmiddellijk Tweede dosis na 5 minuten
		Salbutamol (doseeraerosol 100 mcg)	Inhalatie (via voorzetkamer/babyhaler) Baby's en kinderen: 200 mcg (2 pufjes)	Indien MUG-arts nog niet ter plaatse, bij onvoldoende respons van de bronchospasmen op systemische adrenaline
		Methylprednisolone (40 mg/ml)	Intramusculair 2 mg/kg tot maximaal 125 mg	
	Volwassene	Adrenaline HCl) (0,8 mg/ml, met epinefrinehydrochloride aan 1 mg/ml) of auto-injector	Intramusculair in m. vastus lateralis Via spuit en naald : 0,5 mg i.m. = 0,5 ml van een ampul van 1 mg/ml Via auto-injector voor volwassenen (0,30 mg/dosis)	Eerste dosis onmiddellijk Tweede dosis na 5 minuten
		Salbutamol (doseeraerosol 100 mcg)	Inhalatie (via voorzetkamer) 400 mcg (4 pufjes) via doseeraerosol en een voorzetkamer	Indien MUG-arts nog niet ter plaatse, bij onvoldoende respons van de bronchospasmen op systemische adrenaline
		Methylprednisolone (125 mg/2 ml)	Intramusculair 2 mg/kg tot maximaal 125 mg	

Urgentie	Patiënt	Geneesmiddel (vorm)	Toedieningswijze en dosering	Wanneer?
Agitatie (vermoedelijk door psychose)	Volwassene, met agitatie waarbij perorale toediening haalbaar en veilig is	Risperidone (smelttabletten) OF Haloperidol (tabletten) OF Lorazepam (expidet of gewone sliktabletten)	Oraal 1 of 2 mg/dag, ev. tot 4 mg/dag Oraal Startdosis 5 mg Oraal 1 of 2,5 mg	Te herhalen na 45-60 minuten indien onvoldoende respons
	Volwassene, ernstige agitatie <i>Igv. van gevaar voor zichzelf en anderen</i>	Haloperidol (ampullen, 5 mg/ml) OF Lorazepam (ampullen, 4 mg/ml) OF Midazolam (ampullen, 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml)) OF Combinatie haloperidol EN midazolam OF lorazepam	Intramusculair 5 mg Intramusculair 2 mg Intramusculair 5 mg Intramusculair 5 mg haloperidol + 5 mg midazolam OF 5 mg haloperidol + 2 mg lorazepam	
Agitatie (zonder tekenen/vermoeden van psychose)	Volwassene, per os mogelijk	Lorazepam (expidet of gewone sliktabletten)	Oraal startdosis : 1 of 2,5 mg	Te herhalen na 45-60 minuten indien onvoldoende respons
	Volwassene, bij ernstige agitatie of indien per os niet mogelijk is:	Midazolam (ampullen, 15 mg/3 ml (of 5 mg/5 ml, of 50 mg/10 ml)) OF Lorazepam (ampullen, 4 mg/ml))	Intramusculair 5 mg (=1 ml van een ampul van 15 mg/3 ml of 5 ml van een ampul van 5 mg/5 ml) Intramusculair 2 mg	Te herhalen na 45-60 minuten indien onvoldoende respons