

Ontwenningssyndromen

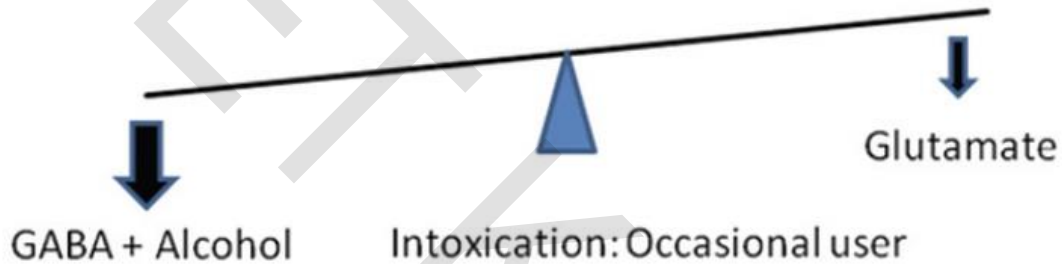
Pathofysiologie en initiële behandeling



a



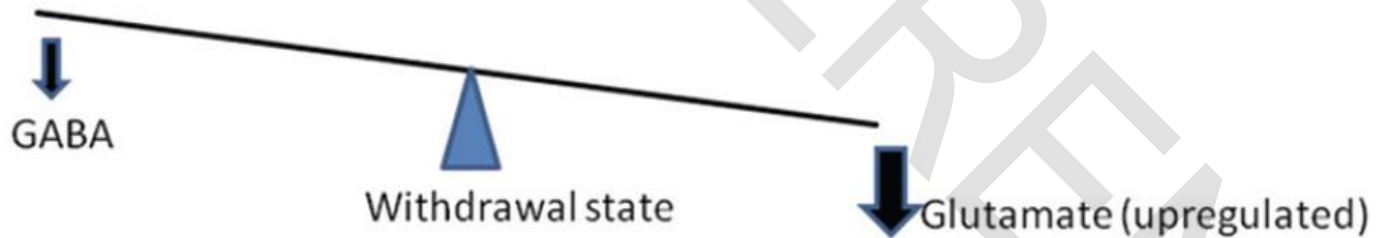
b



c



d



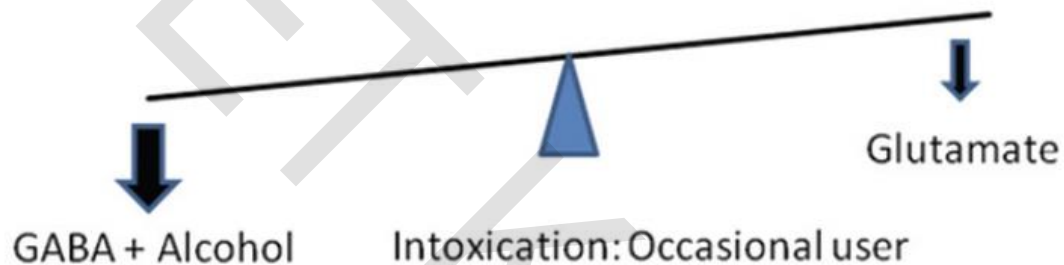
GABA-receptor

a



Homeostasis: Non-alcoholic

b



Intoxication: Occasional user

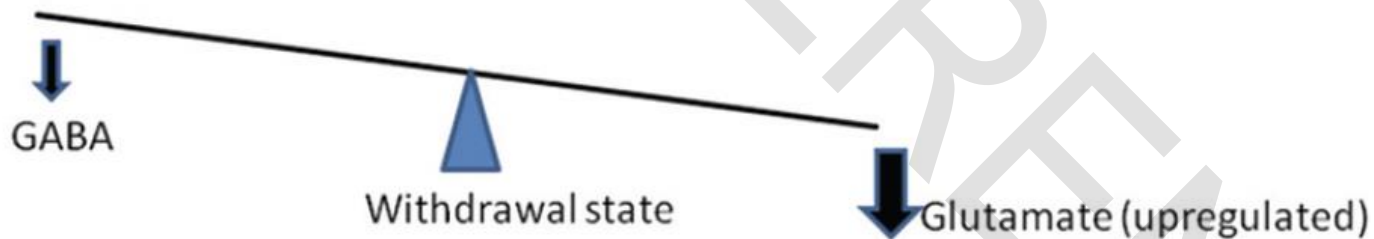
Downregulation

c



Chronic and regular alcohol use

d

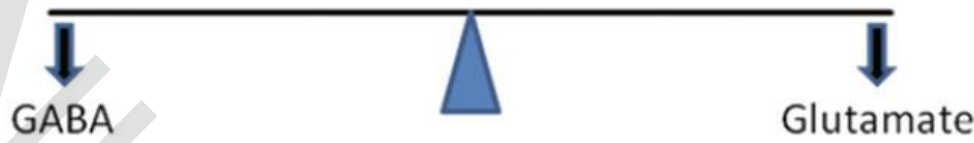


Withdrawal state

GABA-receptor

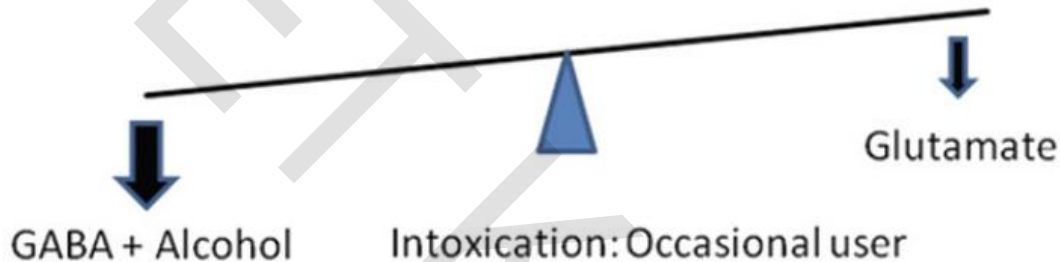
NMDA-receptor

a



Homeostasis: Non-alcoholic

b



Intoxication: Occasional user

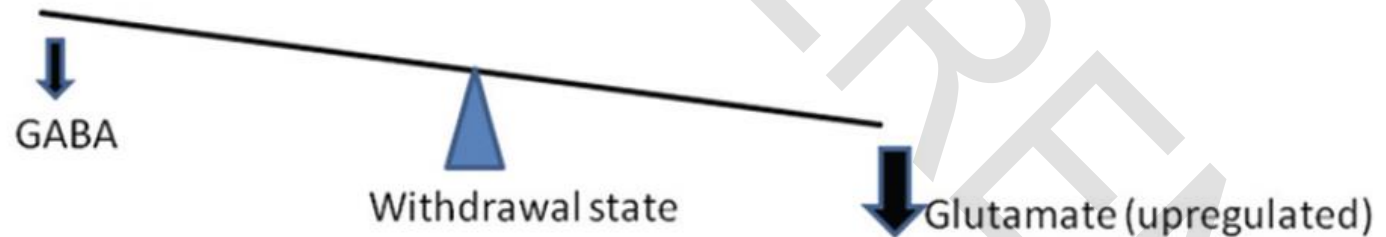
Downregulation

c



Chronic and regular alcohol use

d



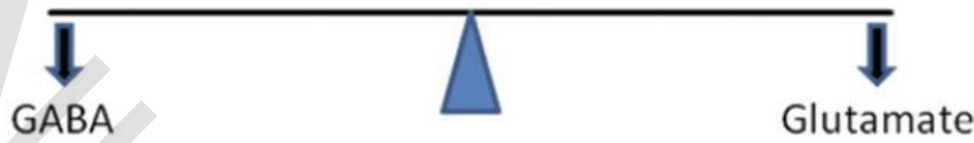
Withdrawal state

Autonome overactiviteit
Neuropsychiatrische
complicaties

GABA-receptor

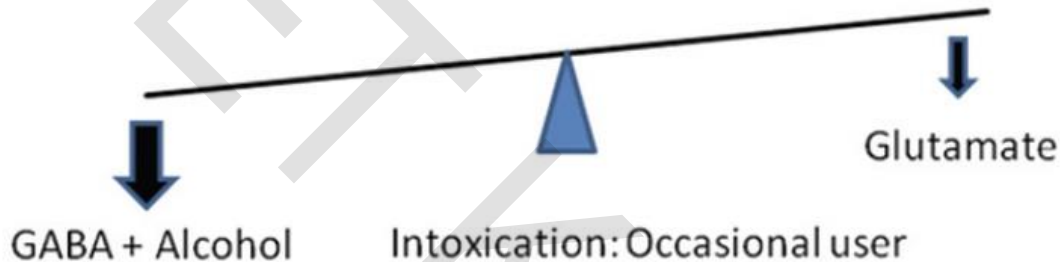
NMDA-receptor

a



Homeostasis: Non-alcoholic

b



Intoxication: Occasional user

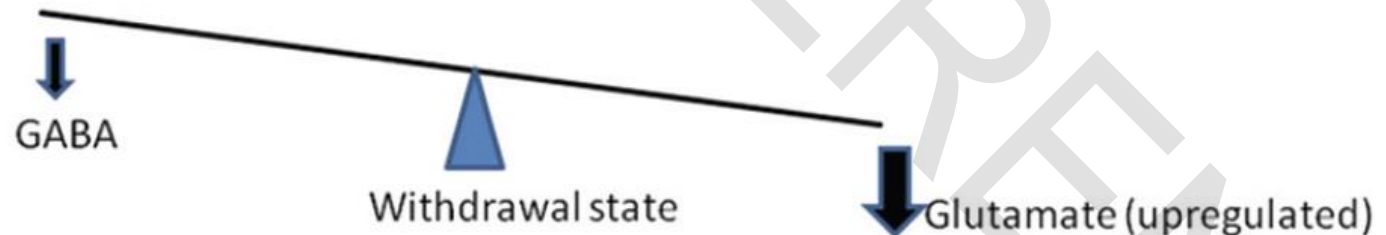
Downregulation

c



Chronic and regular alcohol use

d



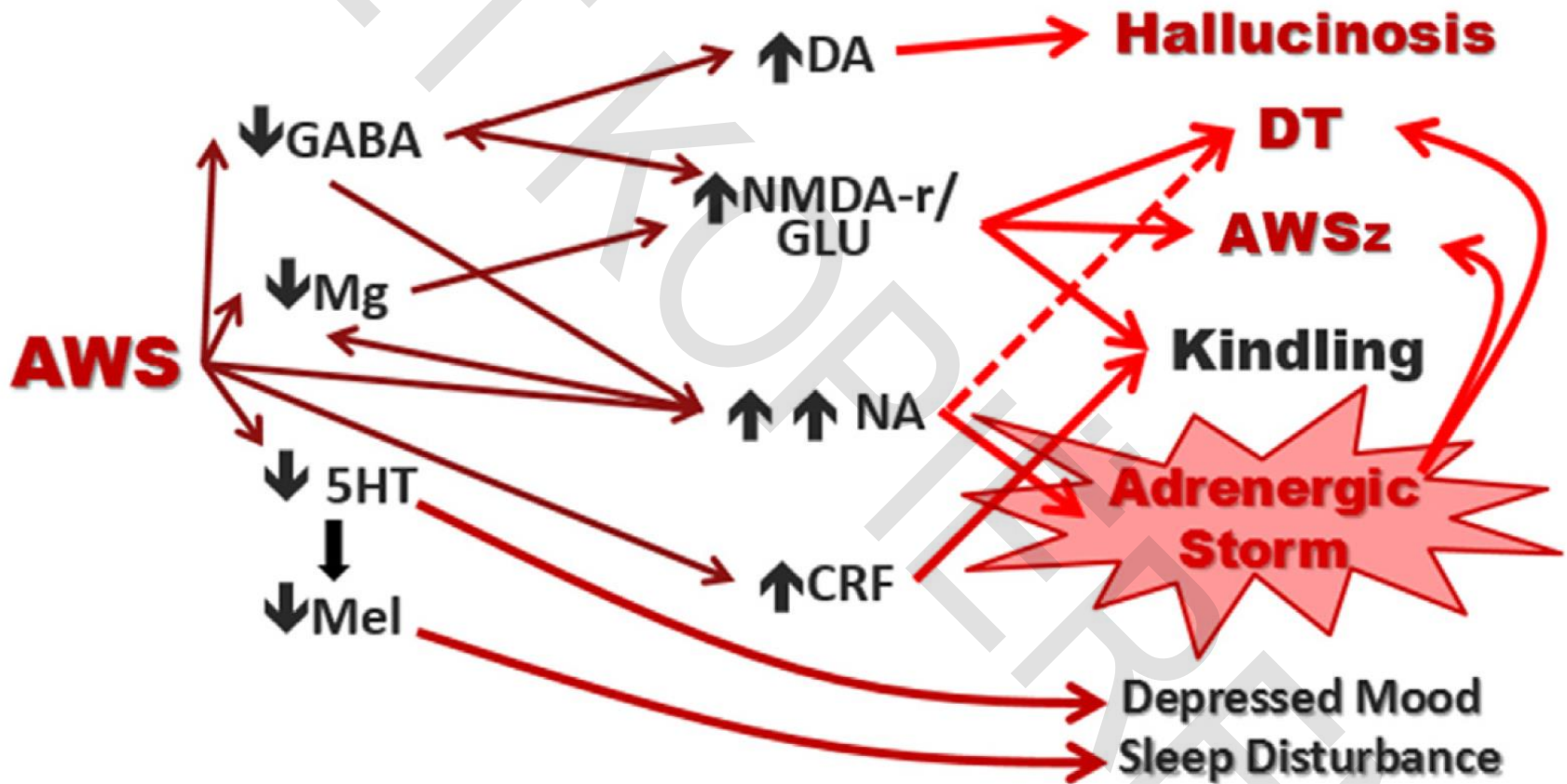
Withdrawal state

Autonome overactiviteit
Neuropsychiatrische
complicaties

Inhibitors

Stimulants

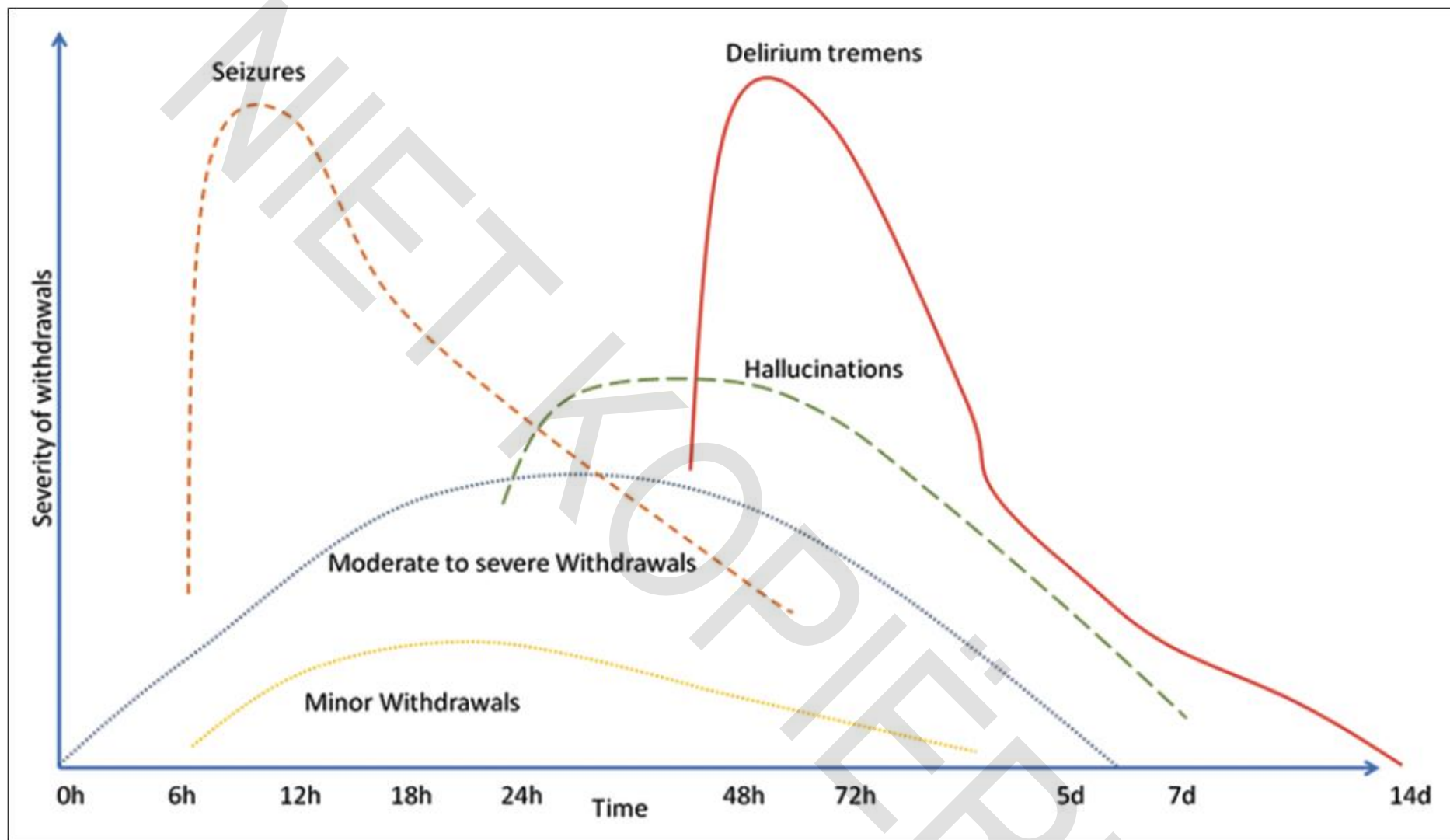
Associated
Clinical Sx

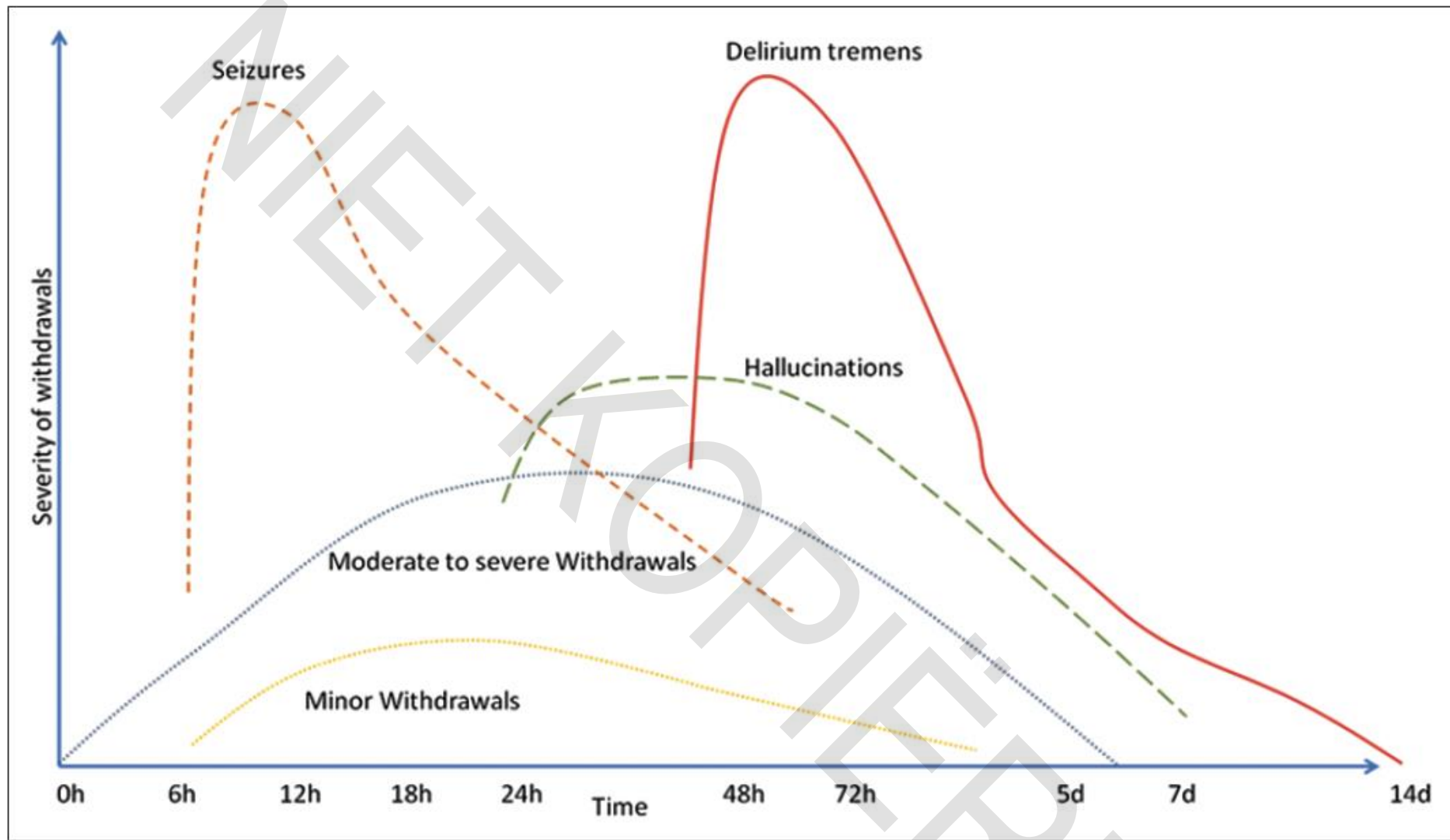


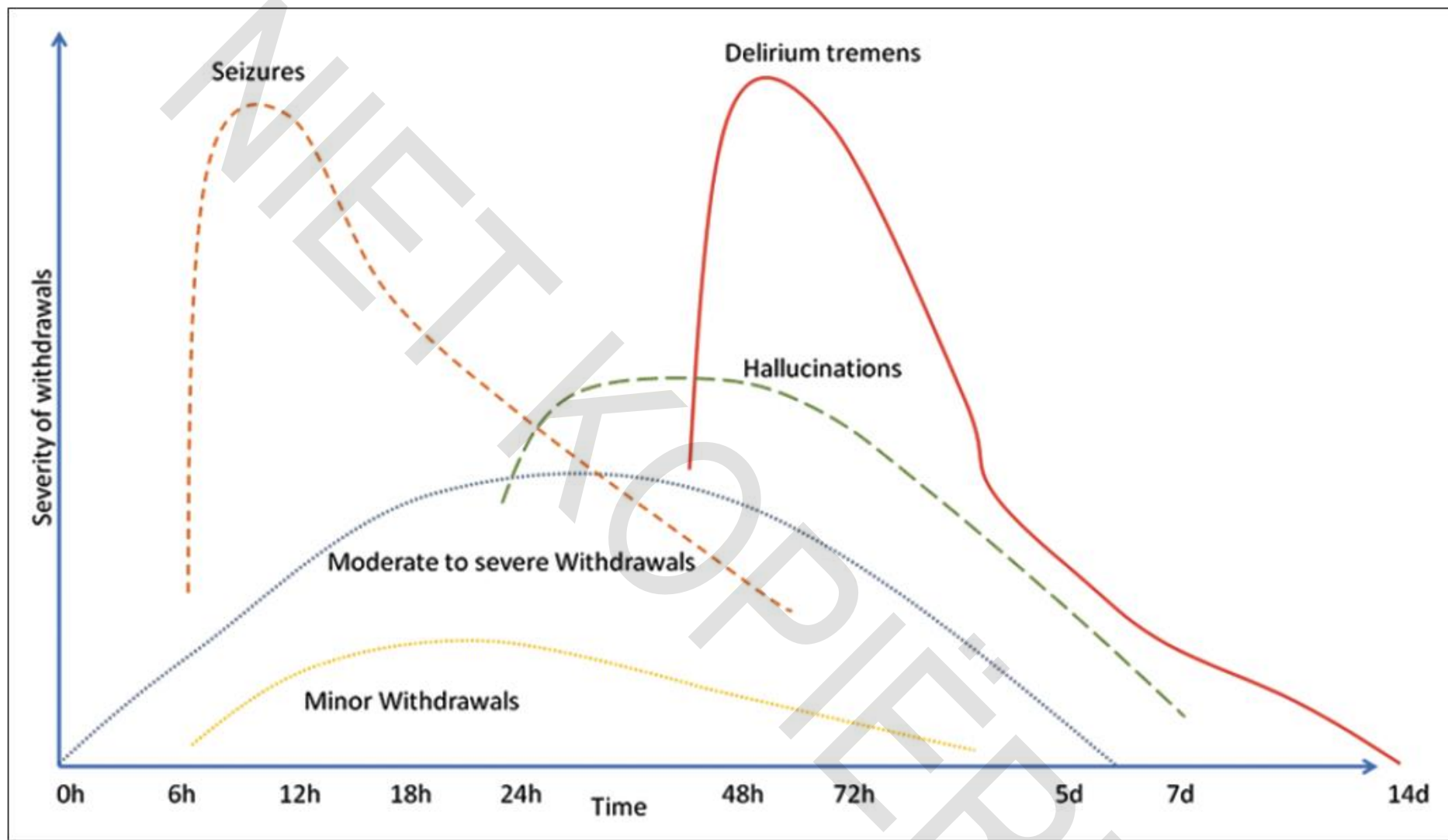
Alcohol

Twée voorwaarden

- ▶ Duidelijk bewijs van recent stoppen of minderen met alcohol na herhaaldelijk en meestal langdurig en/of hooggedoseerd gebruik.
- ▶ De patiënt vertoont symptomen van alcoholontwenning die niet verklaard kunnen worden door een medische aandoening of een andere psychische of gedragsstoornis.
- ▶ Risicobeoordeling: PAWSS
(Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale)







Dervingsinsult vs. SESA

subacute encefalopathie met convulsies bij alcoholici

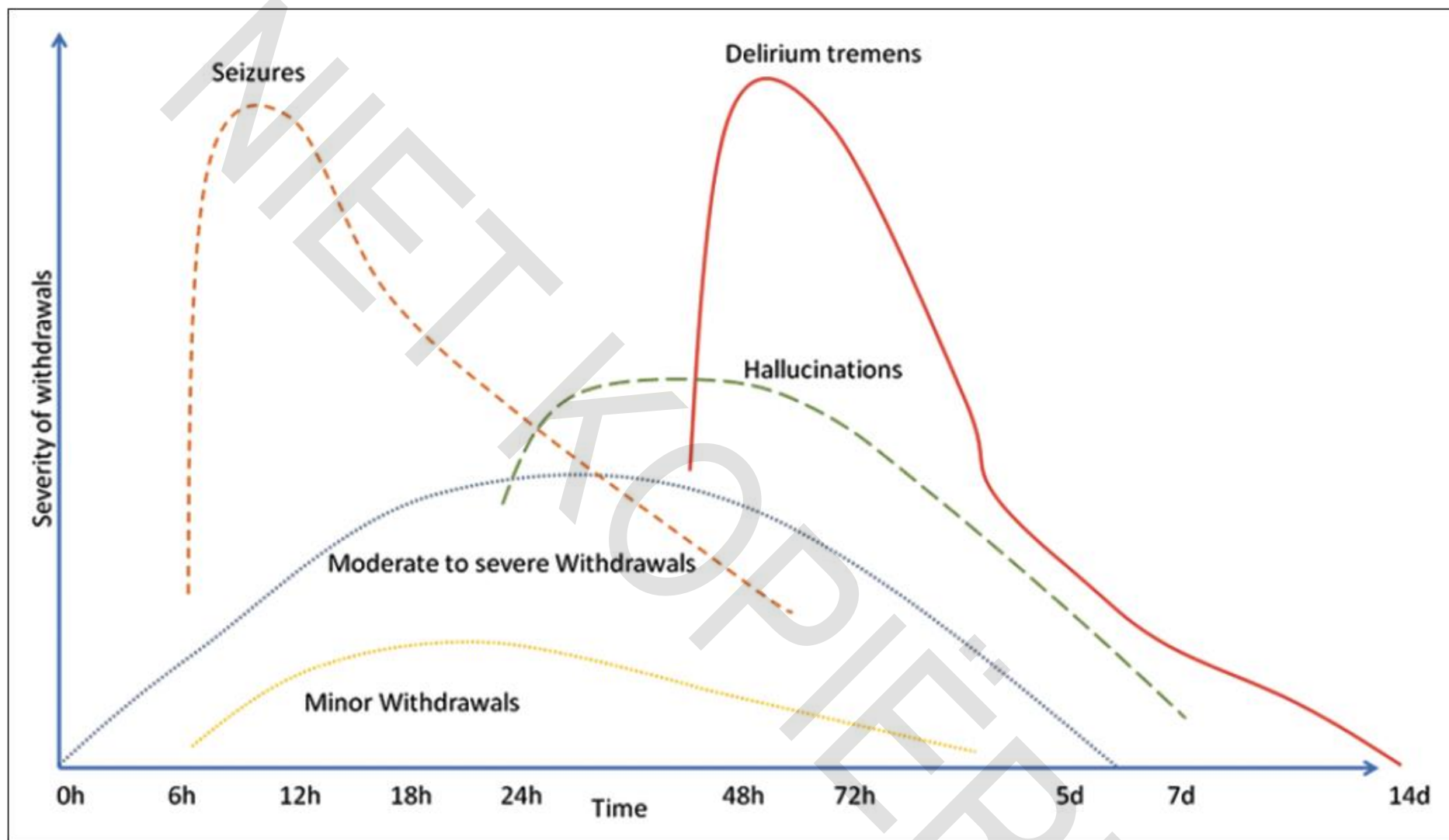
Table 2. Differentiating AWS From SESA Syndrome.^a

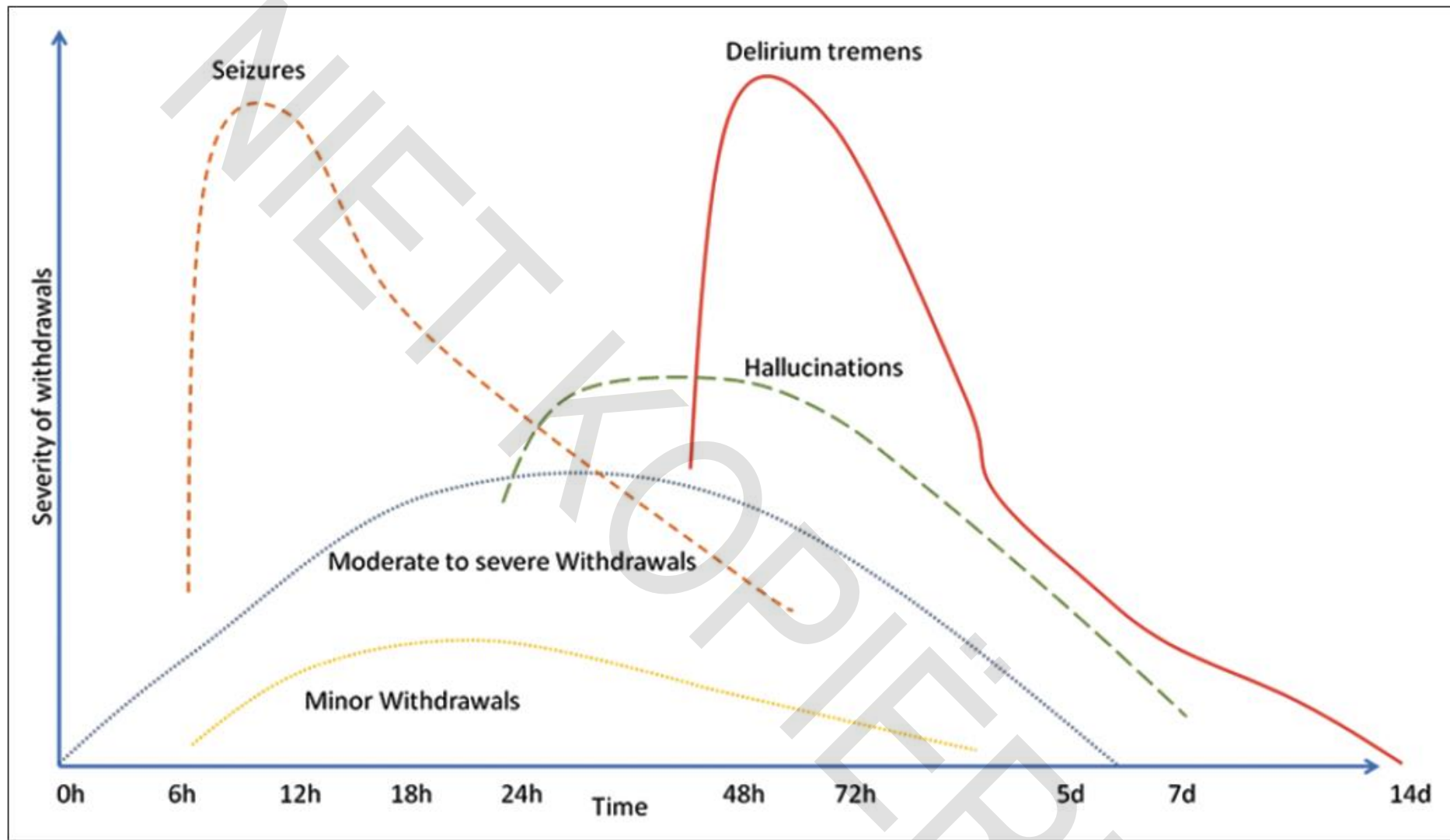
	Alcohol Withdrawal Seizures	SESA Syndrome
Seizure type	Generalized tonic-clonic seizures	Partial focal motor, complex partial and generalized tonic-clonic seizures
Timing	Within 48-72 hours of alcohol cessation	Up to several days after alcohol cessation, not related to cessation or even associated with acute intoxication
Neurological examination	No focal deficits	Hemiparesis, aphasia, neglect, hemianopsia, cortical blindness
EEG	Normal or diffuse slowing	Focal slowing, LPDs, focal seizures
MRI	No acute abnormalities $\pm$ chronic vascular lesions	Transient cortical-subcortical T ₂ -hyperintense areas with and restricted diffusion observed in a patient with atrophy and chronic multifocal vascular lesions.
SPECT	-	Focal hyperperfusion
PET	-	Focal hypermetabolism
Chronic AED treatment	No	Yes. Frequent recurrences if antiepileptic treatment is stopped

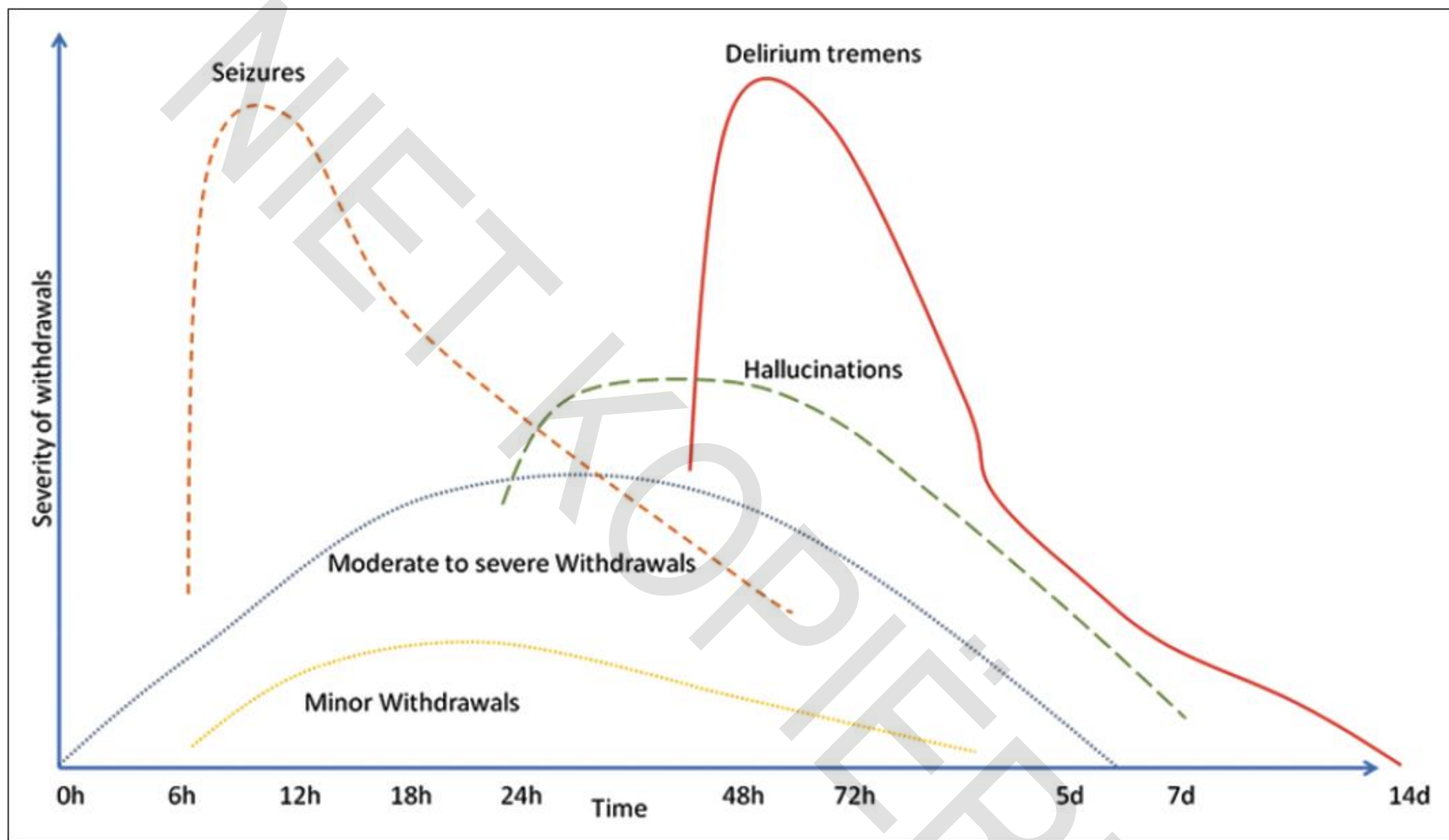
Abbreviations: AED, antiepileptic drug; EEG, electroencephalography; LPDs, lateralized periodic discharges; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; SESA, subacute encephalopathy with seizures in alcoholics; SPECT, single-photon emission computed tomography.

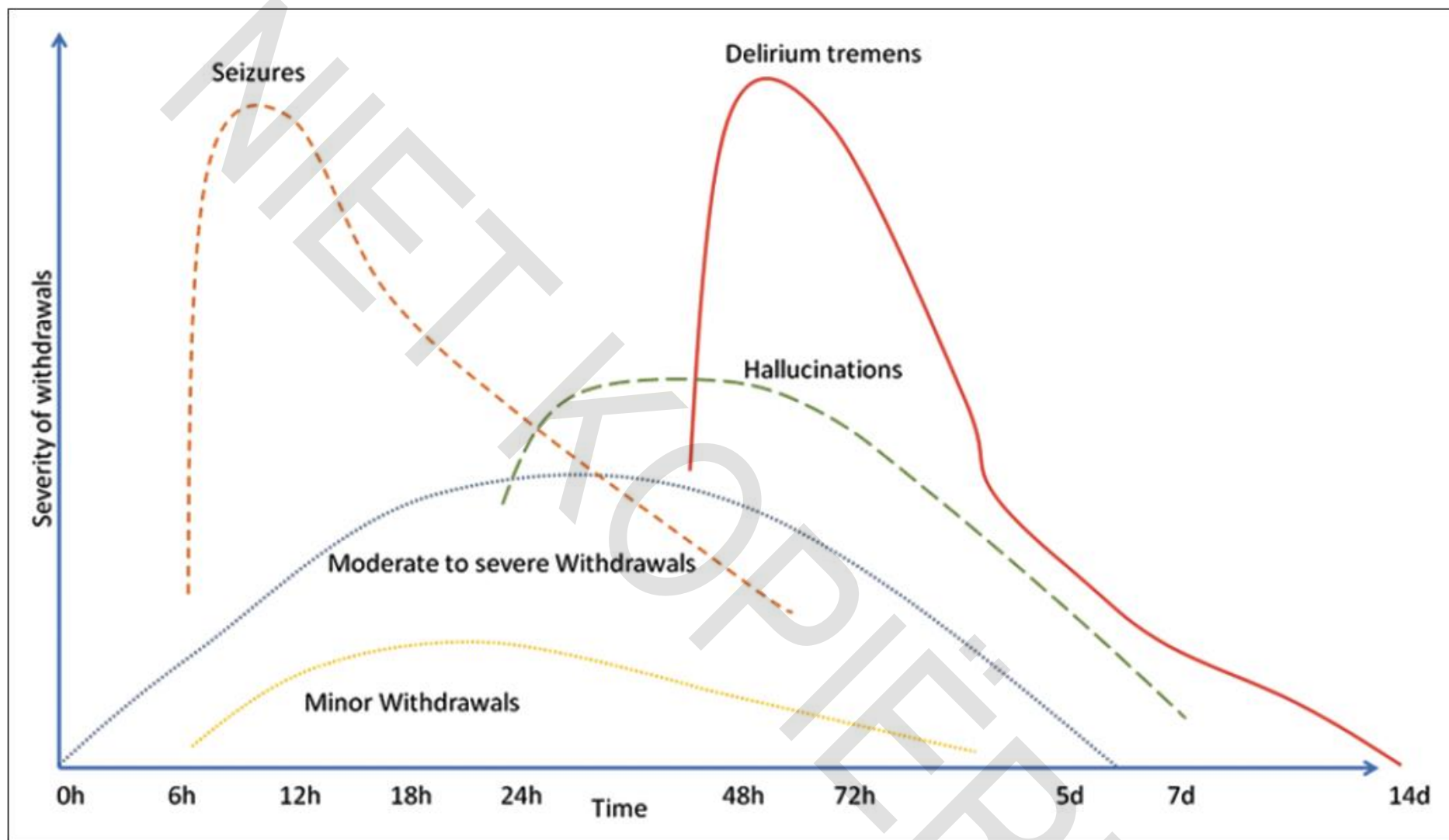
^aModified from LaRoche and Shivdat-Nanhoe.¹⁰

Fernandez-Torre JL and Kaplan PW. PMID 30955427









Meten: CIWA-AR

- ▶ Gevalideerd
- ▶ Geen diagnostisch hulpmiddel
- ▶ Ernstgraad

RASS (Richmond agitatie en sedatie score)

- ▶ Doel: 0 tot -1
- ▶ Meer geschikt voor intensieve zorg

Richmond Agitation and Sedation Score (RASS)

- green box = therapeutic target in EtOH withdrawal

Target RASS	RASS Description
+ 4	Combative, violent, danger to staff
+ 3	Pulls or removes tube(s) or catheters; aggressive
+ 2	Frequent nonpurposeful movement, fights ventilator
+ 1	Anxious, apprehensive , but not aggressive
0	Alert and calm
- 1	awakens to voice (eye opening/contact) >10 sec
- 2	light sedation, briefly awakens to voice (eye opening/contact) <10 sec
- 3	moderate sedation, movement or eye opening. No eye contact
- 4	deep sedation, no response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation
- 5	Unarousable, no response to voice or physical stimulation

Beheer

Symptoomcontrole en ondersteunende zorg

- ▶ Benzodiazepines als standaard
 - ▶ IV bij matige-ernstige ontwenning (gezond&jong vs. bejaard)
- ▶ (IV) rehydratie
 - ▶ Euvolemie
- ▶ Vitamine & voedingssupplementen
 - ▶ Thiamine 250mg
 - ▶ Glucose als onderhoudsvloeistof
 - ▶ Multivitaminen (vitamine C, foliumzuur, B6)
 - ▶ Elektrolyten
- ▶ Frequentie herevaluatie
- ▶ Rustige omgeving
- ▶ Fixatie beperking: minimaal en tot voldoende niveau van sedatie

Beheer

- ▶ Zorgstandaard: benzodiazepinen
 - ▶ Diazepam (valium®) vs lorazepam (temesta®) vs midazolam
 - Enige statistisch significante bevinding: preventie van convulsies
 - Cave deficiënte leverfunctie: kortere halfwaardetijd
 - Onafhankelijke risicofactor voor DT
 - BDZ-weerstandig DT

Drug	Initial Dose	Time to onset	Duration/half-life (hrs)	Active metabolites	Miscellaneous
Diazepam	10-20 mg IV 10-20 mg PO	1-5 min IV	43 ± 13	Yes	-Avoid in severe liver disease -Renally cleared
Lorazepam	2-4 mg IV/IM 2-4 mg PO	5-20 min IV	14 ± 5	No	-Preferred for severe liver disease -Risk of dose stacking
Midazolam	2-4 mg IM/IV	2-5 min IM/IV	2 ± 1	Yes	-Can be given intramuscularly
Chlordiazepoxide	50-100 mg PO	2-3 hr PO	10 ± 3	Yes	-Useful in outpatient setting

Beheer

Alternatieve medicatie-opties

- ▶ Benzodiazepinen
 - ▶ Diazepam vs lorazepam vs midazolam
- ▶ Andere Gaba-erge agonisten
 - ▶ Fenobarbital

Beheer

Alternatieve medicatie-opties

- ▶ Benzodiazepinen
 - ▶ Diazepam vs lorazepam vs midazolam
- ▶ Andere Gabaerge agonisten
 - ▶ Fenobarbital
 - ▶ Propofol

Beheer

Alternatieve medicatie-opties

- ▶ Benzodiazepinen
 - ▶ Diazepam vs lorazepam vs midazolam
- ▶ Andere Gabaerge agonisten
 - ▶ Fenobarbital
 - ▶ Propofol
- ▶ Ketamine

Beleid

Alternatieve medicatie-opties

- ▶ Benzodiazepinen
 - ▶ Diazepam vs lorazepam vs midazolam
- ▶ Andere gaba-erge agonisten
 - ▶ Fenobarbital
 - ▶ Propofol
- ▶ Ketamine
- ▶ Antipsychotica en alfa-2-agonisten
 - ▶ Dexmedetomidine
 - ▶ Haloperidol
 - ▶ Clonidine

Beleid

Alternatieve medicatie-opties

- ▶ Benzodiazepinen
 - ▶ Diazepam vs lorazepam vs midazolam
- ▶ Andere gaba-erge agonisten
 - ▶ Fenobarbital
 - ▶ Propofol
- ▶ Ketamine
- ▶ Antipsychotica en alfa-2-agonisten
 - ▶ Dexmedetomidine
 - ▶ Haloperidol
 - ▶ Clonidine
- ▶ Anti-epileptica
 - ▶ carbamazepine, valproïnezuur, gabapentine, pregabaline, tiagabine en vigabatrine.

Preventieve behandeling

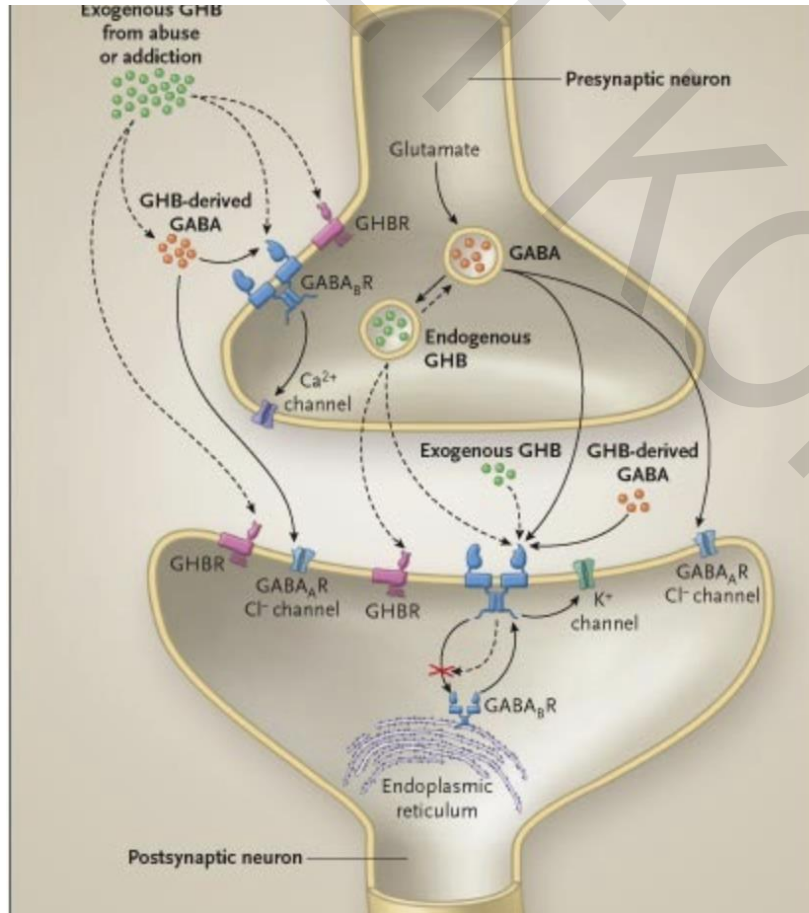
Vs. vroeg therapeutisch

- ▶ Benzodiazepinen
- ▶ Barbituraten
- ▶ Alcohol

GHB en analogen (GBL, 1,4BD, GVL en GHV)

- ▶ Ernstige klinische effecten kunnen zowel optreden
 - ▶ door acute toxiciteit
 - ▶ als gevolg van ernstige symptomen bij onthouding of dosisverlaging na langdurig gebruik

GHB



- ▶ Endogene neurotransmitter
- ▶ Komt in lage concentraties voor in de hersenen
- ▶ Kortwerkende agonist, voornamelijk op de GABA_B en GHB-receptoren.
- ▶ GHB wordt snel geabsorbeerd in de darm
- ▶ Piekeffecten ongeveer 30-60 min na inname
- ▶ Eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen 20-53 minuten. De eliminatie wordt verlengd bij patiënten met leverfunctiestoornissen.
- ▶ Effecten kunnen tot 7 uur na inname aanhouden.

Ontwenning van GBH en analogen

- ▶ Chronisch gebruik leidt tot tolerantie geassocieerd met downregulatie van remmende GABA- en GHB-receptoren.
- ▶ Verwacht na weken/maanden chronisch gebruik, meerdere keren (3-4 keer) per dag.
- ▶ Patiënten met zeer frequent (elke 2-4 uur) gebruik en hogere doses (bijv. ≥ 2 ml voor GHB)
 - ▶ ernstiger symptomen
 - ▶ hogere kans op delirium
 - ▶ langere ontwenningduur

Klinische symptomen

- ▶ Begin: meestal in de eerste zes uur na het laatste gebruik
- ▶ Vroege symptomen zijn rusteloosheid, tremor, slapeloosheid, zweten, dysartrie, misselijkheid en braken.
- ▶ Gedurende de volgende 48 uur ontwikkelt zich een ernstige psychomotorische opwinding
 - ▶ tachycardie, hypertensie, delirium, (ernstige) agitatie, hallucinaties (auditief en visueel), convulsies en/of myoclonieën.
- ▶ Verhoogde lichaamstemperatuur, rhabdomyolyse, hypo- en hyperkaliëmie en acute nierinsufficiëntie zijn beschreven.
- ▶ Zeer ernstig verloop en kan dodelijk zijn als het niet behandeld wordt.
- ▶ Late presentatie: vaak een ernstiger verloop.

Ernst

- ▶ Klinisch onderzoek
 - ▶ Teken en van sympathomimetisch syndroom
- ▶ Geen gevalideerde, specifieke schaal
- ▶ CIWA-Ar kan worden toegepast

Behandeling

1. Ondersteunende zorg volgens het ABCDE-principe.
2. Probeer (indien mogelijk) een rustige omgeving te creëren - blijf zelf kalm
3. Symptoomonderdrukking en preventie van complicaties.

Er wordt gestart met medicamenteuze therapie (zowel baclofen als benzodiazepinen) zodra er beperkte symptomen aanwezig zijn.

en wordt niet uitgesteld tot een ernstig ontwenningssyndroom effectief aanwezig is.

Alternatieve therapie: substitutietherapie met Xyrem®

Behandeling

Baclofen: 10-20 mg 4x/dag.

- ▶ Langwerkende GABA_B receptoragonist
- ▶ Frequente herevaluatie met overweging van extra dosis(sen).
- ▶ Bij het bereiken van een gunstige onderdrukking is het de bedoeling om de dosis baclofen om de twee dagen te halveren.
- ▶ Baclofen wordt idealiter gelijktijdig met diazepam gestart, maar de behandeling van acute ontwenningsverschijnselen met diazepam mag niet worden uitgesteld totdat baclofen beschikbaar is.
- ▶ IV Baclofen kan worden overwogen bij ernstige agitatie (off-label gebruik)

Behandeling

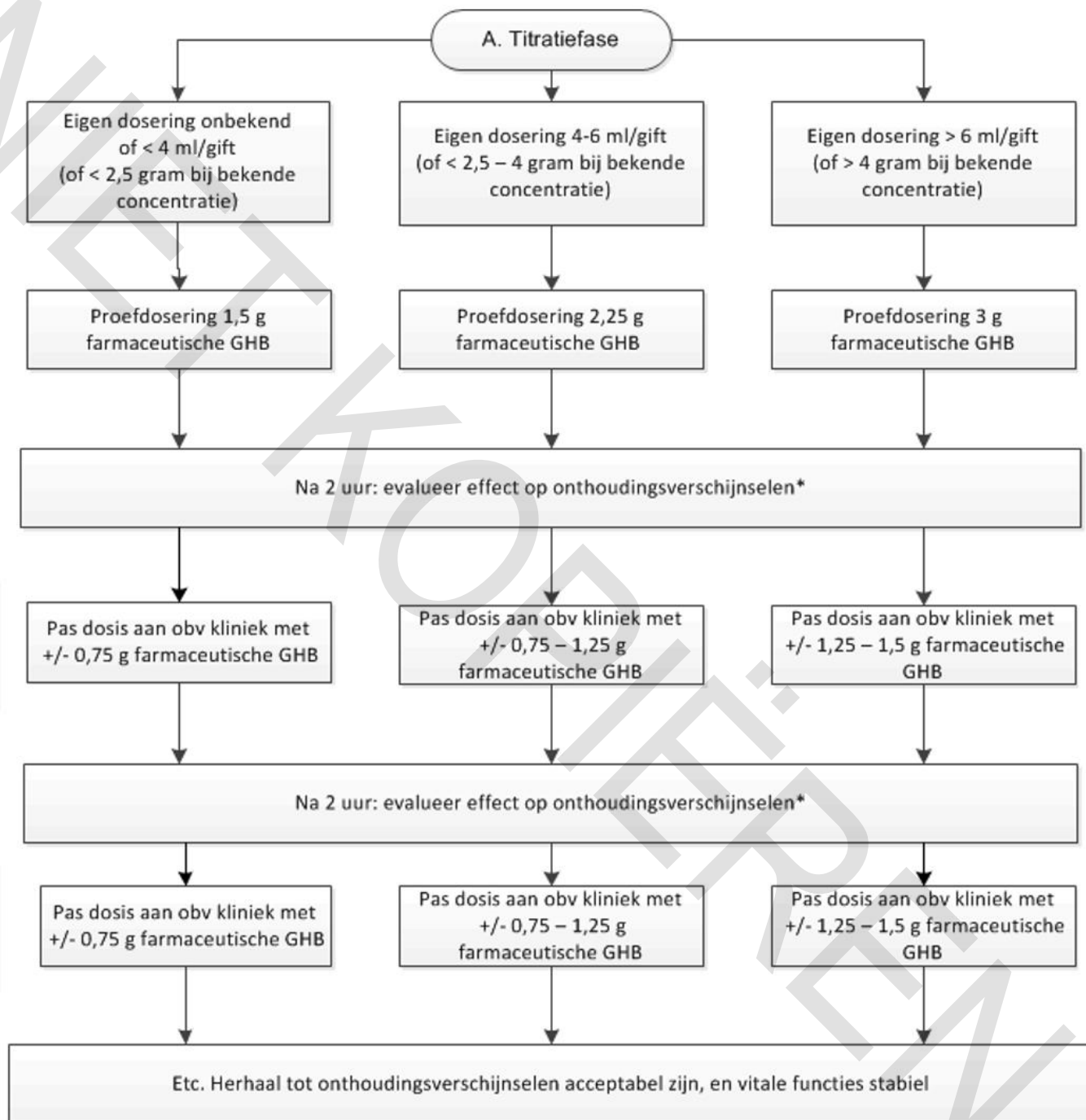
Benzodiazepinen:

- ▶ GABA_A receptoragonist
- ▶ Diazepam wordt toegediend volgens de CIWA-AR:
 - ▶ 10-20 mg PO met een interval van 2-4 uur.
- ▶ Bij ernstige agitatie kan IV midazolam per 2,5-5 mg of diazepam per 5-10 mg worden toegediend (diazepam verdund met 10 ml NaCl 0,9%).
- ▶ De behoefte aan midazolam in continue infusie is een opname-indicatie voor intensieve zorgen.
- ▶ Let op: Haloperidol en andere neuroleptica worden niet aanbevolen bij de behandeling.

1,5 à 2 uur na
laatste eigen
gift

Na 2 – 3 uur

Na 2 – 3 uur



Behandeling

IV/perorale vloeistofvervanging

- Bij coöperatieve patiënten met normale vitale parameters wordt 2-3 liter water per dag PO aangeboden, vooral in de eerste paar dagen.
- Bij niet-coöperatieve patiënten of bij optreden van sympathomimetisch syndroom met abnormale vitale parameters/rhabdomyolyse: IV vloeistofvervanging 3L/24u.
- Urineproductie controleren (doel: min 0,5ml/kg/h)

Andere behandeling: symptomatisch

- ▶ Diarree: Loperamide 2mg IN
- ▶ Misselijkheid en braken: Domperidon 10mg PO IN, litican 50mg IV IN
- ▶ Pijn: Paracetamol 1g PO/IV IN

Behandeling

Behandeling van complicaties

a. Convulsies

- ▶ Eenmalige, zeer korte (<1 min), zelfterminerende convulsie: geen aanvullende therapie.
- ▶ Langdurige of frequente convulsies: IV lorazepam/diazepam/midazolam volgens richtlijnen.
- ▶ Het gebruik van fenytoïne wordt afgeraden.

Benzodiazepinen

- ▶ Vanaf 3-6 weken regelmatig gebruik
- ▶ 20% van de BDZ-gebruikers: patroon van misbruik

Figure 2. Benzodiazepine Withdrawal Timeline

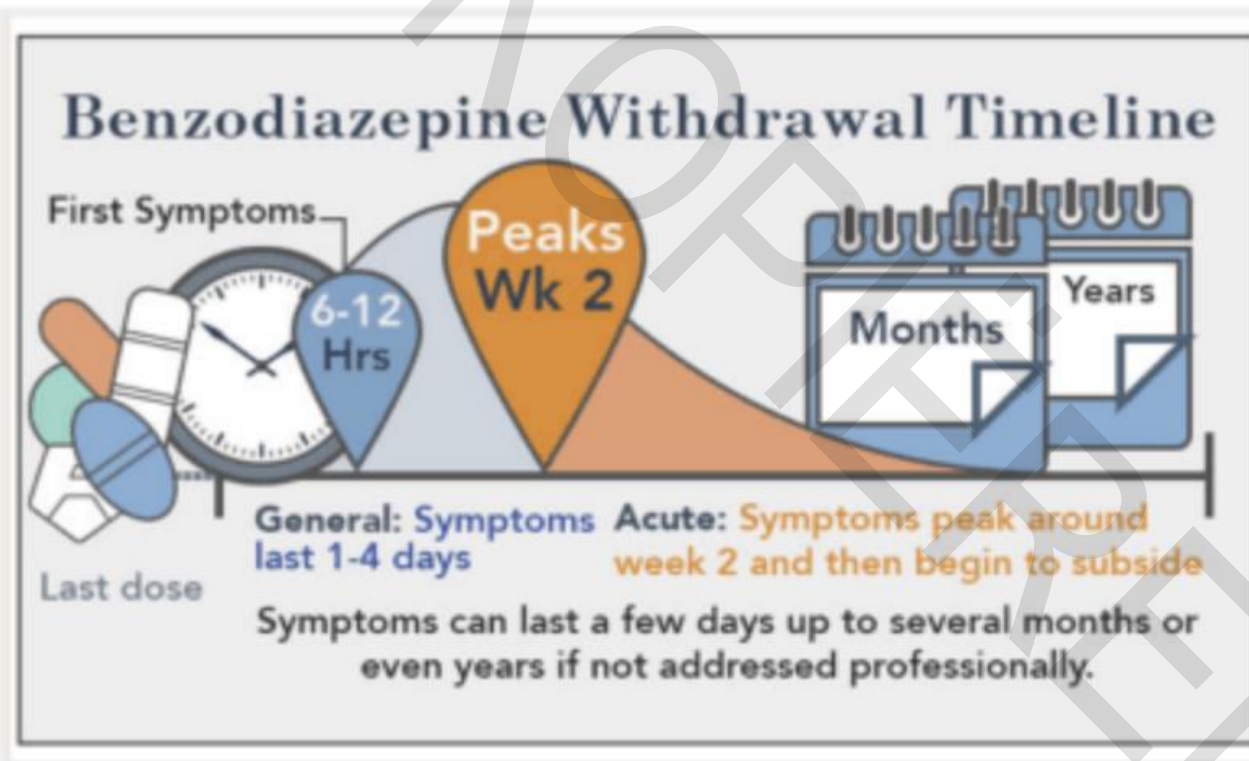


Table 1. Symptoms of Benzodiazepine Withdrawal

Psychologic	Neurologic	Physiologic
Anxiety	Seizures	Tachycardia
Depression	Delirium Tremens	Elevated Blood Pressure
Insomnia	Ataxia	Diaphoresis
Depersonalization	Parasthesias ⁸	Flu-Like Symptoms ^{5,8}
Panic Attacks	Perceptual Distortion	Muscle Stiffness
Agitation	Visual Disturbances	Headaches
Acute Psychosis	Memory/Other Cognitive Impairment	GI: Nausea/Vomiting/Diarrhea
Irritability	Weakness	Hyperpyrexia
Delirium	Tremors	Shortness of Breath
Agoraphobia ⁸	Hypersensitivity	Dysphagia ⁸

Behandeling

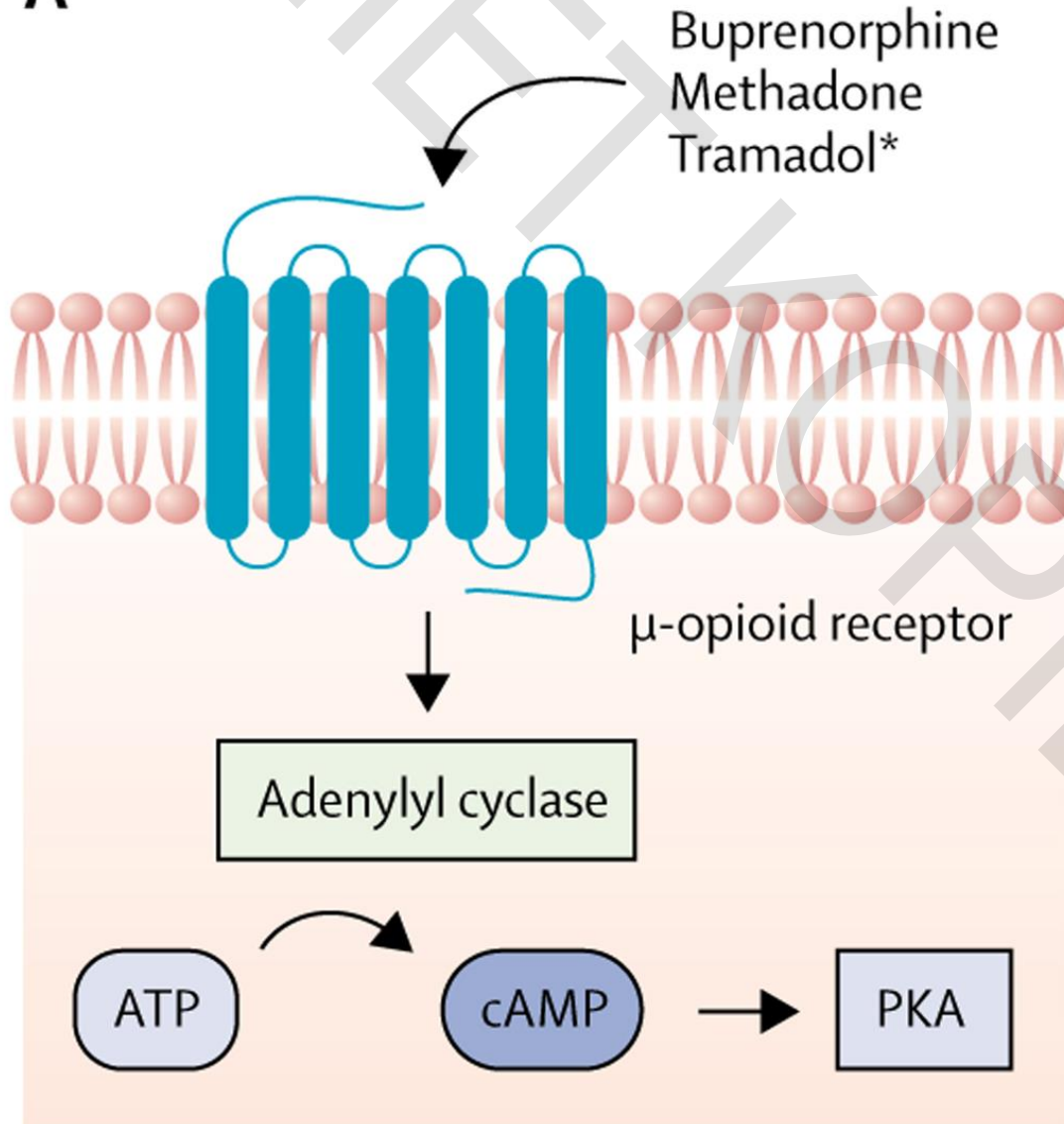
- ▶ CIWA-B (ernst) / BWSQ (zelfgerapporteerd)
- ▶ Geen consensus - symptoomgestuurd
- ▶ Langwerkende benzo en stabilisatie/tapering
- ▶ Fenobarbital in recidiverende gevallen
- ▶ Adjunct: neuroleptica (haloperidol, ...)
- ▶ Carbamazepine als stemmingsstabilisator

Barbituraten

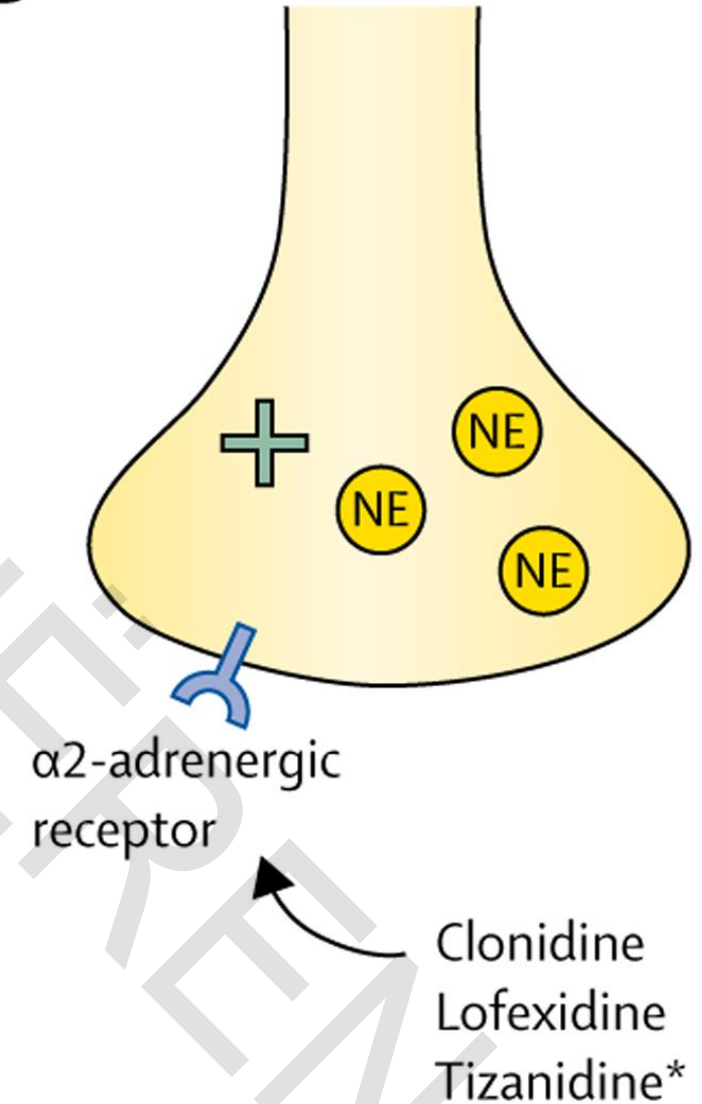
- ▶ Vergelijkbaar klinisch beeld met alcohol/BDZ-ontwenning
- ▶ Meer psychose
- ▶ Komt snel tevoorschijn
- ▶ Geleidelijke tapering (in opname)
- ▶ Benzodiazepines bij convulsies

Opioïden

A



B



Opiate Withdrawal

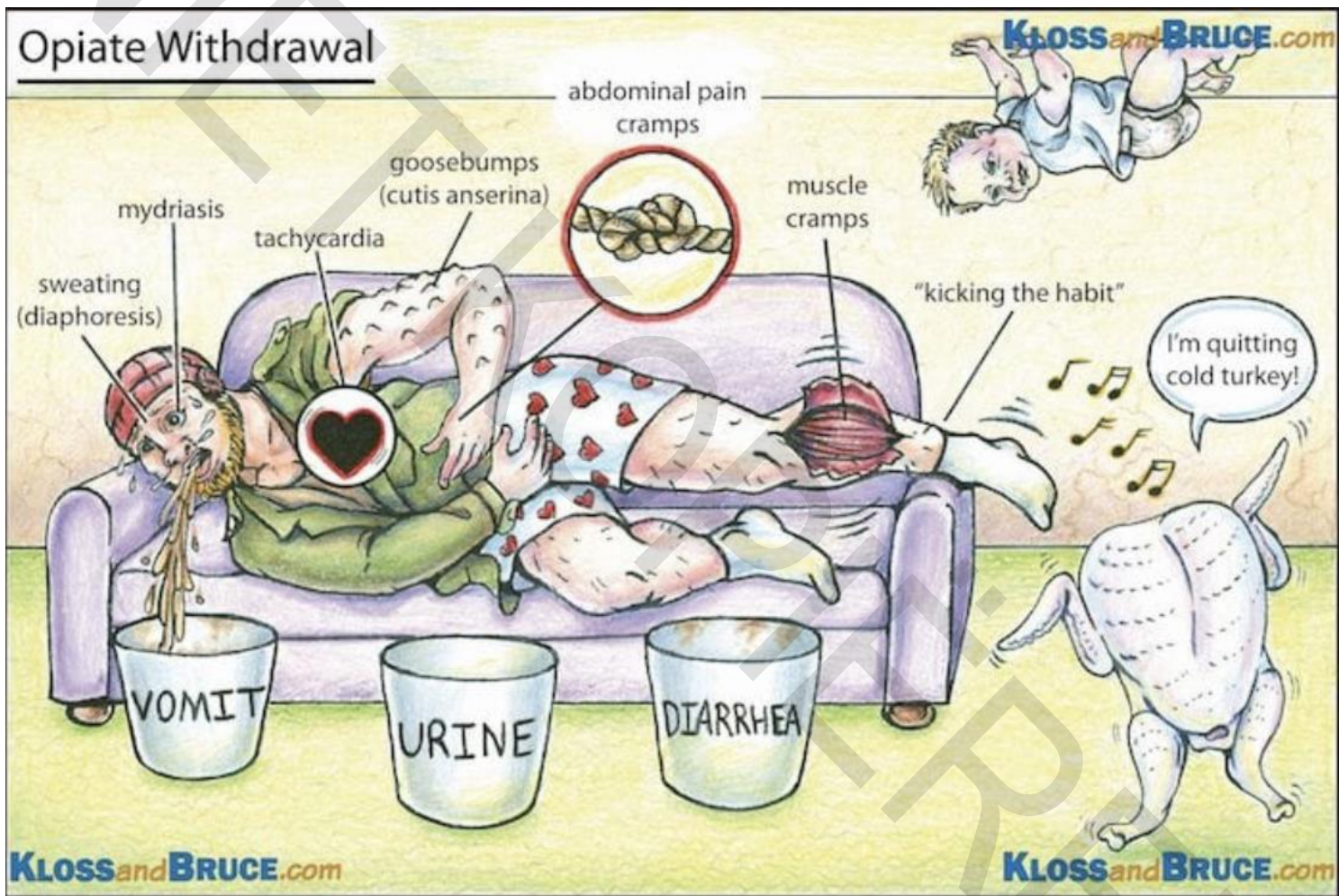
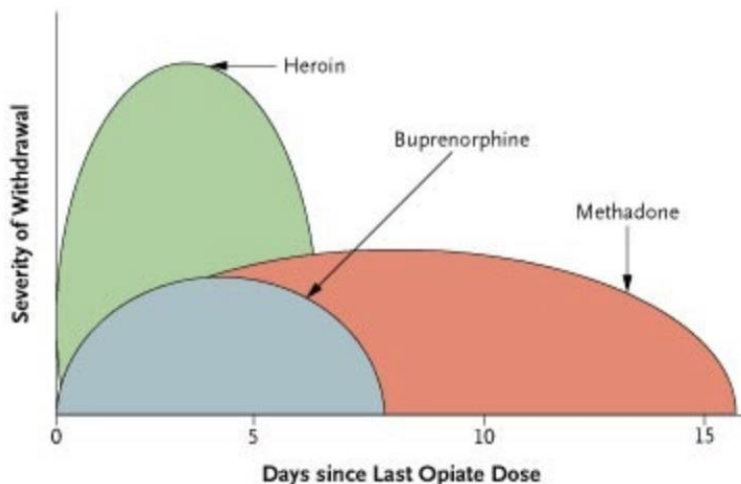


Table 2. Comparison of Opioid Withdrawal Profiles⁸

Comparison of Opioid Withdrawal Profiles					
Drug	Dose Equivalent to Methadone 1 mg	Time for Effects to Wear off	Onset of Withdrawal	Peak of Withdrawal	End of Withdrawal
Fentanyl	0.01 mg	1 h	3-5 h	8-12 h	4-5 days
Meperidine	20 mg	2-3 h	4-6 h	8-12 h	4-5 days
Oxycodone	1.5 mg	3-6 h	8-12 h	36-72 h	≈7-10 days
Hydromorphone	0.5 mg	4-5 h	4-5 h	36-72 h	≈7-10 days
Heroin	1-2 mg	4 h	8-12 h	36-72 h	7-10 days
Morphine	3-4 mg	4-5 h	8-12 h	36-72 h	7-10 days
Codeine	30 mg	4 h	8-12 h	36-72 h	≈7-10 days
Hydrocodone	0.5 mg	4-8 h	8-12 h	36-72 h	≈7-10 days
Methadone	NA	8-12 h	36-72 h	96-144 h	14-21 days

NA: not applicable.
Source: Reference 6.

From <https://www.uspharmacist.com/article/medications-used-in-opioid-maintenance-treatment>



- ▶ 36-punts klinische opiaat-ontwenningsschaal (COWS)
- ▶ 2-3 keer de halfwaardetijd van het opioïde
- ▶ Opioid-afhankelijk en patiënt afhankelijk
 - ▶ begin en einde van de ontwenning
 - ▶ de volgorde van de symptomen
 - ▶ welke symptomen het meest prominent zijn

Behandeling

- ▶ Symptomatisch (niet-opioïde behandeling)
 - ▶ Autonome S/ - pijn - GI symptomen - agitatie
- ▶ Opstart langwerkende (partiële) agonist
 - ▶ ~~Methadon~~
 - ▶ Buprenorfine

Management of Opioid Use Disorder in the Emergency Department: A White Paper Prepared for the American Academy of Emergency Medicine

Cannabis

Symptomen: minstens 3

- ▶ Prikkelbaarheid, woede of agressie
- ▶ Zenuwachtigheid of angst
- ▶ Slaapproblemen (slapeloosheid)
- ▶ Verminderde eetlust of gewichtsverlies
- ▶ Rusteloosheid
- ▶ Depressieve stemming
- ▶ Lichamelijke symptomen die aanzienlijk ongemak veroorzaken van ten minste een van de volgende: maagpijn, beven, zweten, koorts, rillingen, hoofdpijn.

Stimulerende middelen: cocaïne en amfetaminen

- ▶ Symptomen: psychologisch, zelden medisch relevant, 1-2 weken
 - ▶ Depressie
 - ▶ Angst
 - ▶ Vermoeidheid
 - ▶ Anhedonie
 - ▶ Craving
 - ▶ Toegenomen eetlust
 - ▶ Verstoorde slaap (hypo>hypersomnie en nachtmerries)
- ▶ Farmaceutische opties: dexamphetamine / methylphenidate

Methylxanthines

- ▶ Cafeïne, theobromine, theofylline
- ▶ Symptomen 12-24 uur na stoppen
 - ▶ Angst
 - ▶ Depressieve gevoelens
 - ▶ Vermoeidheid
 - ▶ Hoofdpijn
 - ▶ Prikkelbaarheid
- ▶ Observatie ;)
 - ▶ Piek 1-2d
 - ▶ Tot 1 week

Table 4. Caffeine Content of Selected Drinks⁴²

Drink	Serving Size (oz)	Caffeine (mg)
Brewed Coffee	8	133 (102-200)
Espresso	1	40 (30-90)
Brewed Tea	8	53 (40-120)
Coke, regular or diet	12	35-47
5 Hour Energy	2	215
Monster Energy	16	160
Red Bull	8.3	80

Niet-farmacologische overwegingen

- Regelmatig toezicht houden
- Beperkt omgevingsprikkels
- Geef regelmatig toelichting om de hallucinerende patiënt te heroriënteren (d.w.z. waar ze zijn, wanneer het is, wat er aan de hand is).
- De veiligheid van patiënten, personeel en medepatiënten waarborgen
- Kalm en geruststellend blijven tijdens interacties (zelfs als de patiënt vijandig wordt en de stem verheft)
- Luisteren naar de zorgen van de patiënt
- Zorg dat patiënt zich gerespecteerd voelt
- Wees niet uitdagend – neem niets persoonlijk
- Gebruik de naam van de persoon om de interactie te personaliseren

Belangrijkste boodschappen

- ▶ Het tijdsverloop van de ontwenning (startmoment en duur) is voornamelijk afhankelijk van de halfwaardetijd van de gebruikte drug.
- ▶ Vervangen van een product met korte halfwaarde tijd naar product met lange halfwaardetijd, waarna geleidelijke afbouw of stabilisatie op lage dosis.
- ▶ Over het algemeen veroorzaken drugs met een kortere halfwaardetijd sneller ontwenningssymptomen na het stoppen en zijn de symptomen meestal ernstiger.
- ▶ Primaire behandeling = gericht op patiëntveiligheid
- ▶ Samenwerken met psychiatrische dienst/ambulante zorg

CATHELIJNE LYPHOUT

MD, FEBEM

MSc EM & Clin Tox & Hospital Mgmt

PG Maj Inc Plan

Universitair Ziekenhuis Gent

C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent

T +32 (0)9 332 21 11

E info@uzgent.be

www.uzgent.be

Volg ons op

