

5.1. VRAAGSTELLINGEN

Voor dit hoofdstuk heeft de werkgroep gezocht naar het antwoord op de volgende uitgangsvragen:

- Welke medicamenteuze behandeling van het delirium is (het meest) werkzaam?
- Wat zijn klinisch belangrijke bijwerkingen van medicamenteus werkzame behandelingen van het delirium?

De medicamenteuze behandeling van het delirium bij premorbide parkinsonisme waarbij het in het merendeel van de gevallen gaat om de ziekte van Parkinson, multisysteem atrofie (MSA) en Lewy-lichaampjes dementie wordt in hoofdstuk 8 van deze richtlijn besproken, aangezien parkinsonisme een relatieve contra-indicatie is voor het gebruik van klassieke antipsychotica.

5.2. ZOEKSTRATEGIE

De volgende zoektermen zijn gehanteerd:

- *delirium, treatment, drug therapy, haloperidol, cholinesterase inhibitor, physostigmine, mianserine, trazodone, olanzapine, risperidon, quetiapine, antipsychotics, benzodiazepines, tacrine, vitamins, morphine, thiamine, folic acid, vitamin B12, electroconvulsive therapy* in ‘title/abstract’, en als ‘MESH-heading’, ‘word’ of ‘trade name’.

5.3. SELECTIECRITERIA LITERATUUR

Inclusiecriteria waren:

- focus van het artikel is (medicamenteuze) behandeling van delirium;
- focus van het artikel is bijwerkingen van medicamenteuze behandeling delirium (ook casuïstiek).

Exclusiecriteria waren:

- delirium als complicatie van medicatie (zie hoofdstuk 6);
- alcoholonttrekkingsdelirium (zie hoofdstuk 7);
- delirium bij dementie (zie hoofdstuk 8 en 9);
- focus van het artikel is niet primair de (medicamenteuze) behandeling van het delirium.

5.4. WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING

Er zijn in totaal 672 artikelen gevonden. Op basis van de abstracts werden 48 artikelen volgens genoemde in- en exclusiecriteria geselecteerd en onderzocht. Hiervan bleken bij nadere beschouwing 6 onderzoeken (APA 1999; Cole 1999; Conn & Lieff 2001; Kaneko e.a. 1999; Christensen e.a. 1998; Sharma e.a. 1998) van voldoende

methodologische kwaliteit en relevant voor de beantwoording van onze vraagstellingen (zie bijlage VII). Aangezien de systematische onderzoeken van Cole (1999) en Conn en Lief (2001) voor de medicamenteuze behandeling van het delirium bij somatisch zieke patiënten geen wezenlijke aanvulling bieden, wordt bij de huidige aanbevelingen uitgegaan van de *Practice guideline for the treatment of patients with delirium* (APA 1999).

Voor de aanbevelingen wordt, bij gebrek aan betere onderbouwing, ook gebruikgemaakt van de drie gevonden open onderzoeken (Bayindir e.a. 2000; Sipahimalani & Masand 1998; Kwang-Soo e.a. 2001) omdat hierin eventuele alternatieve medicamenteuze behandelingen werden onderzocht. Daarnaast werd gebruikgemaakt van case series/studies die rapporteerden over aanvullende alternatieve medicamenteuze behandelingen (Ravona-Springer e.a. 1998; Okamoto e.a. 1999; Anand 1999; Passik & Cooper 1999; Wengels e.a. 1998; Torres e.a. 2001; Kim e.a. 2003) of over bijwerkingen van medicatie gebruikt voor de behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten (Douglas & Block 2000; Perrault e.a. 2000; Tanaka e.a. 1998; Still e.a. 1998; O'Brien e.a. 1999). Ook is een overzicht van risicofactoren van QT_c-verlenging betrokken bij de aanbevelingen (Wilde 2002).

Sinds de verschijning van de *Practice guideline for the treatment of patients with delirium* (APA 1999), die het uitgangspunt vormde voor de huidige richtlijn, is er nauwelijks methodologisch goed onderzoek verricht naar de medicamenteuze behandeling van het delirium. De richtlijnen voor de farmacologische behandeling van het delirium zoals geformuleerd in de *Practice guideline for the treatment of patients with delirium* blijken anno 2003 nog van toepassing. Zo is haloperidol is nog steeds het middel van eerste keuze voor de behandeling van het delirium bij somatisch zieke patiënten (APA 1999), wat bevestigd is in twee later verschenen systematische reviews (Cole 1999; Conn & Lief 2001).

Mogelijk werkt haloperidol ook preventief voor het optreden van een delirium na (gastro-intestinale) chirurgie (Kaneko e.a. 1999). Wat betreft medicamenteuze behandelingen anders dan haloperidol is er sinds 1997 slechts één RCT (Christensen e.a. 1998) gepubliceerd, waarin alprazolam een vergelijkbaar effect vertoonde met dat van een lage dosering haloperidol in het verminderen van perioden van gedragsstoornissen door een delirium, dementie of amnestisch syndroom bij oudere patiënten (> 65 jaar). Dit onderzoek vertoont echter nogal wat methodologische tekortkomingen en betreft niet zozeer de behandeling van specifieke delirante verschijnselen.

In open onderzoek en in case series/studies wordt gemeld dat olanzapine (Kwang-Soo e.a. 2001; Anand 1999; Passik & Cooper 1999), risperidon (bij ouderen) (Ravona-Springer e.a. 1998), trazodon (Okamoto e.a. 1999) en quetiapine (Torres e.a. 2001; Kim e.a. 2003) werkzaam en veilig zijn voor de behandeling van delirium in verschillende patiëntenpopulaties. Ook van de cholinesteraseremmer donepezil wordt een gunstig effect gerappor-

teerd bij de behandeling van een lang bestaand delirium bij een 65-jarige demente man (Wengel e.a. 1998). In open onderzoek (Baynadir 2000) blijkt de 5-HT₃-receptor antagonist ondansetron werkzaam en veilig bij de behandeling van het postoperatieve delirium na een CABG-operatie.

Er is nauwelijks onderzoek verschenen over klinisch belangrijke bijwerkingen van medicamenteus werkzame behandelingen van het delirium bij somatisch zieke patiënten. In een retrospectief gecontroleerd ('case-control') onderzoek (Sharma e.a. 1998) werd de incidentie van QT_c-intervalverlenging en torsade de pointes (ventrikeltachycardiën) als complicatie van intraveneus toegediende haloperidol onderzocht bij ernstig zieke patiënten opgenomen op een IC. De kans op deze ernstige ritmestoornis bleek significant groter bij: a) een dosering van > 35 mg haloperidol i.v. per 24 uur en/of b) bij die patiënten die een QT_c-interval > 500 ms vertoonden. Deze bevinding wordt ook in een aantal case series/studies gerapporteerd (Douglas & Block 2000; Perrault e.a. 2000; Still e.a. 1998). Verder zijn er 2 meldingen van het optreden van een maligne neuroleptisch syndroom tijdens behandeling met haloperidol voor een delirium bij ernstig zieke patiënten (Tanaka e.a. 1998; Still e.a. 1998).

5.5. CONCLUSIES

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van haloperidol voor delirium bij somatisch zieke patiënten de belangrijkste bijwerkingen, behalve de extrapiramidale, zijn: hartritmestoornissen met verlenging van het QT _c -interval en torsade de pointes op het ECG.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de nieuwere antipsychotica risperidon, olanzapine, en waarschijnlijk quetiapine; en verder trazodon, ondansetron (postoperatief na CABG), en de cholinesteraseremmer donezepil (delirium bij dementie, anticholinerg delirium) een zinvolle alternatieve behandeling zouden kunnen vormen voor somatisch zieke patiënten met delirium.
Niveau 4	Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema (zie 5.8.) berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

5.6. OVERIGE OVERWEGINGEN

Haloperidol wordt het meest gebruikt, omdat de halfwaardetijd relatief kort is (ongeveer 24 uur), het geen actieve metabolieten heeft, het in gebruikelijke doseringen nauwelijks anticholinerge effecten heeft, en een matig sedatief effect laat zien in vergelijking met andere antipsychotica. Bovendien kan haloperidol zowel oraal (tablet- of druppelvorm), intramusculair als intraveneus worden toegediend. Continue infusie van haloperidol is een alternatief voor patiënten die meerdere toedieningen nodig gehad hebben. Voor oudere patiënten worden lagere startdoseringen en maximale doseringen aangeraden. Een dosering van meer dan 20-30 mg per 24

uur is theoretisch in ieder geval niet rationeel, omdat de cerebrale D₂-receptoren onder normale omstandigheden al bij lagere doseringen bezet zijn. De klinische ervaring leert echter dat bij somatisch zieke patiënten deze doseringen haloperidol nodig kunnen zijn. Voor sedatie kan een benzodiazepine aan de haloperidol worden toegevoegd.

Voor patiënten (vooral vrouwen) die zeer ernstig ziek zijn (gestoorde nier- of leverfunctie, linkerventrikelhypertrofie, hartfalen, laag kaliumgehalte), die meer dan 35 mg haloperidol per 24 uur krijgen toegediend – en andere (genees)middelen die invloed kunnen hebben op het QT_c-interval – kan een cardiologisch consult nodig zijn. Dat geldt ook voor patiënten die voor de start van de haloperidol op het ECG een QT_c-interval \geq 500 msec vertoonden, of bij wie het interval meer dan 25% is toegenomen tijdens de haloperidoltoediening. Stoppen van de haloperidol kan nodig zijn. Benzodiazepines hebben geen plaats als monotherapie voor de behandeling van delirium. Benzodiazepines, vooral lorazepam, dat een korte halfwaardetijd en geen actieve metabolieten heeft, worden wel gecombineerd met haloperidol bij de behandeling van delirium, als patiënten hogere doses haloperidol niet verdragen of sedatie gewenst is.

Bij zeer geagiteerde delirante patiënten die ernstig katabool zijn (hyperdynamisch hartfalen, Adult Respiratory Distress Syndrome, ernstige hyperthyreoïdie) kan anesthesie en beademing nodig zijn.

Behandeling met een opiaat kan geïndiceerd zijn bij patiënten met pijn die ook een delirium vertonen dat mogelijk verergerd wordt door de pijn. Men moet zich realiseren dat opiaten anticholinerge effecten hebben en daardoor delirogeen zijn, maar soms noodzakelijk zijn voor een adequate behandeling van de pijn. Behandeling van het delirium gebeurt met haloperidol. Elektroconvulsietherapie (ECT) is te overwegen bij delirium door medicatieresistentie dan wel bij contra-indicatie voor behandeling met antipsychotica (of bij specifieke oorzaken zoals het maligne neuroleptisch syndroom, zie ook hoofdstuk 6). De risico's van ECT dienen te worden afgewogen tegen het mogelijke effect.

Bij iedere patiënt met delirium bij wie er een verdenking bestaat op deficiëntie van B-vitamines moeten deze adequaat gesuppleerd worden (zie ook hoofdstuk 7).

Haloperidol is het middel van eerste keus voor behandeling van (de meeste gevallen van) een delirium bij somatisch zieke patiënten behalve voor delirante patiënten met een hypokinetisch rigide syndroom en bij patiënten met een Lewy-lichaampjes dementie.

De werkgroep adviseert om haloperidol te doseren volgens het doseringsschema in 5.8. Voor oudere patiënten worden lagere startdoseringen en lagere maximale doseringen aangeraden.

De werkgroep is van mening dat de nieuwe, atypische antipsychotica overwogen kunnen worden als alternatief voor haloperidol, in geval van bijwerkingen van haloperidol of contra-indicatie voor behandeling met haloperidol behalve bij patiënten met premorbide cognitieve achteruitgang.

De werkgroep is van mening dat bij iedere patiënt met een delirium bij wie er een verdenking bestaat op deficiëntie van B-vitamines deze adequaat moeten worden gesuppleerd.

De werkgroep is van mening dat overwogen moet worden een internist en/of een cardioloog te consulteren en behandeling met haloperidol te staken bij delirante patiënten die zeer ernstig ziek zijn (gestoorde nier- of leverfunctie, linkerventrikelhypertrofie, hartfalen, laag kaliumgehalte), en/of meer dan 35 mg haloperidol (intraveneus) per 24 uur krijgen toegediend – en andere (genees)middelen die invloed kunnen hebben op het QT_c-interval –, en/of voor de start van de haloperidol een QT_c-interval \geq 500 msec vertoonden, en/of bij wie het QT-interval meer dan 25% is toegenomen tijdens de haloperidoltoediening.

De werkgroep is van mening dat bij delirante patiënten die in verband met pijn een opiaat nodig hebben, overwogen moet worden of de pijnstilling adequaat is en of tevens behandeling met haloperidol nodig is.

De werkgroep is van mening dat bij zeer geagiteerde delirante patiënten die ernstig katabool zijn (hyperdynamisch hartfalen, Adult Respiratory Distress Syndrome, ernstige hyperthyreoïdie) anesthesie en beademing nodig kan zijn.

De werkgroep is van mening dat elektroconvulsietherapie (ECT) overwogen moet worden bij medicatieresistentie van het delirium dan wel een dwingende contra-indicatie voor behandeling met antipsychotica.

5.8. DOSERINGSSHEMA HALOPERIDOL VOOR BEHANDELING VAN HET DELIRIUM

<i>Ernst delirium / specifieke omstandigheden</i>	<i>Dosering haloperidol per 24 uur</i>	<i>Co-medicatie</i>
Licht tot matig ernstig delirium	0,5-5,0 mg per os, 1-2x daags	Bij onvoldoende sedatie kan lorazepam (oraal, i.m. of i.v., 0,5 tot 2 mg per dag) worden bijgegeven.
Ernstig delirium, malabsorptie, of indien snelle werking gewenst is	5-20 mg intramusculair (pijnlijk!) of intraveneus, 1-2x daags doseren maximaal 20 mg per dag	
Delirium met extreme angst en onrust, interfererend met de medische behandeling.	5 mg haloperidol intraveneus (in 5 minuten toedienen in NaCl 0,9% oplossing) iedere 30 minuten herhalen tot maximaal 20 mg per dag.	
Bij onvoldoende resultaat van bovenstaande behandeling (alleen bij goede IC-bewakingsmogelijkheden, vooral ECG registratie!)	Continue infusie met haloperidol (100 mg haloperidol in 200 ml NaCl 0,9%) in een dosering van 3-20 mg per uur, afhankelijk van het klinische beeld	

Uitzondering voor behandeling met haloperidol is: centraal anticholinerg delirium (zie hoofdstuk 6).

Contra-indicaties voor behandeling met haloperidol zijn: Ziekte van Parkinson en Lewy-lichaampjes dementie (zie hoofdstuk 8).

Bij ouderen met lagere doseringen starten en lagere maximale doseringen gebruiken.

Bijwerkingen van haloperidol zijn: extrapiramidale verschijnselen: parkinsonisme, akathisie (bewegingsonrust) en acute dystonie; hyperthermie en maligne neuroleptisch syndroom; bronchiale hypersecretie; en vooral in hoge doseringen: verlenging QT_c-interval met torsade de points, ventriculaire tachycardie en aritmie.

