

Diagnostiek en behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium

7.1. VRAAGSTELLINGEN

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

- Valt het delirium ten gevolge van alcoholonthouding op klinische gronden te onderscheiden van het delirium ten gevolge van andere oorzaken?
- Welke wetenschappelijke onderbouwing is voorhanden voor een andere farmacotherapeutische behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium dan van het delirium ten gevolge van andere oorzaken?
- Wat is dan de meest werkzame behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium?

7.2. ZOEKSTRATEGIE

Artikelen zijn gezocht met de volgende zoektermen:

- *delirium tremens, alcohol withdrawal delirium, severe alcohol withdrawal syndrome, diagnosis, prevention, treatment, drug therapy* in ‘title/abstract’, of ‘MeSH- heading’.

7.3. SELECTIECRITERIA LITERATUUR

De inclusiecriteria waren:

- focus van het artikel is het differentiaaldiagnostisch onderscheid van het alcoholonthoudingsdelirium versus het delirium ten gevolge van andere oorzaken;
- focus van het artikel is de (medicamenteuze) behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium en/of alcoholonthoudingssyndroom.

Exclusiecriteria waren:

- delirium zonder relatie met alcoholmisbruik/onthouding.

7.4. WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING

Er zijn in totaal 450 artikelen gevonden. Op basis van de abstracts werden er 21 artikelen volgens genoemde in- en exclusiecriteria geselecteerd. (Zie bijlage VIII voor beoordeling van de 13 artikelen die over onderzoek gaan.) Twee daarvan waren niet in Nederlandse bibliotheken beschikbaar. Het eerste artikel betrof een overzicht over de behandeling van het alcoholonthoudingssyndroom, het tweede een open studie naar het effect van acupunctuur bij delirium tremens. Volgens de samenvatting van laatstgenoemd artikel verminderde acupunctuur de benodigde (niet nader omschreven) medicatie voor delirium. Besloten werd dat het verantwoord was

deze artikelen buiten beschouwing te laten. De overige 19 artikelen werden nader bestudeerd. Toegevoegd werd een hoofdstuk uit een (Nederlands) leerboek over de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium uit 1999, omdat daarin de literatuur betreffende het alcoholonthoudingsdelirium tot 1998 werd samengevat (Klijn 1999). Dit werd noodzakelijk geacht omdat de lijst van literatuurreferenties van de *Practice guideline for the treatment of patients with delirium* (APA 1999), die uitgangspunt vormde voor de literatuurschets, slechts 1 artikel omvatte dat specifiek betrekking had op de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium, namelijk een artikel uit 1972 over de behandeling van delirium tremens met elektroconvulsie therapie.

7.5. DIAGNOSTIEK

Over de klinische differentiatie tussen het alcoholonthoudingsdelirium en het delirium ten gevolge van andere oorzaken is in de onderzochte periode geen enkel artikel verschenen.

Het alcoholonthoudingsdelirium staat van oudsher bekend onder de naam 'delirium tremens'. In die naam komt tot uitdrukking dat het alcoholonthoudingsdelirium twee symptomencomplexen omvat: het symptomencomplex van het delirium en het symptomencomplex van de autonome hyperactivatie, dat ook kenmerkend is voor lichtere alcoholonthoudingsverschijnselen. Vanaf de invoering van de DSM-III-classificatie wordt het alcoholonthoudingsdelirium alleen nog op grond van de vermoedelijke etiologie, namelijk alcoholonthouding, onderscheiden van delirium ten gevolge van andere oorzaken.

Ook vóór 1998 is geen onderzoek beschreven naar klinische criteria die kunnen differentiëren tussen delirium door alcoholonthouding en delirium ten gevolge van andere oorzaken. Ook een delirium ten gevolge van andere oorzaken kan immers gepaard gaan met autonome hyperactiviteit. Onderscheid op grond van EEG (vertraagde achtergrondactiviteit voor het gewone delirium versus versnelde achtergrondactiviteit voor het alcoholonthoudingsdelirium) (Klijn 1999) is in de klinische praktijk zelden bruikbaar. Het onderscheid wordt wel vergemakkelijkt als het delirium optreedt in de setting van klinische of ambulante alcoholdetoxificatieprogramma's. Buiten de setting van de detoxificatieprogramma's en zeker in de setting van het algemeen ziekenhuis bestaat het risico van overschatting van de factor 'alcoholonthouding' als oorzaak van het delirium, boven andere oorzaken. Het simpele feit dat de somatisch zieke patiënt alcoholverslaafd is en zelfs alcoholonthoudingsverschijnselen vertoont, wil immers nog niet zeggen dat zijn eventuele delirium door alcoholonthouding wordt veroorzaakt. De prevalentie van het alcoholonthoudingsdelirium bedraagt immers slechts 5% van alle alcoholonthoudingssyndromen op een bepaald moment (Klijn 1999; Hersh e.a. 1997).

De ernst van alcoholonthoudingsverschijnselen wordt in onderzoek gemeten met behulp van de CIWA-Ar (Clinical Institute

Withdrawal Assessment for Alcohol-revised; Sullivan e.a. 1989) waarin ook psychotische verschijnselen, passend bij een alcoholonthoudingsdelirium zijn opgenomen.

7.6. CONCLUSIE VOOR DE DIAGNOSTIEK

Niveau 3 Het is niet aangetoond dat het delirium door alcoholonthouding goed te onderscheiden is van delirium door andere oorzaken.

7.7. BEHANDELING

Er zijn in de onderzochte periode geen studies verschenen die specifiek gericht waren op behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Van de 19 artikelen die de behandeling van het alcoholonthoudingssyndroom al dan niet inclusief alcoholonthoudingsdelirium als onderwerp hadden, betroffen er 12 onderzoek, te weten 1 systematische review (Williams & McBride 1998), 2 meta-analyses (Mayo-Smith 1997; Holbrook e.a. 1999), 5 RCT's (Geretsegger e.a. 1998; Jauhar & Anderson 2000; Lenzenhuber e.a. 1999; Silpakit e.a. 1999; Stuppaeck 1998), en 4 open studies (Geretsegger & Fartasek 1998; Moncini e.a. 2000; Myrick e.a. 1998; Wiseman e.a. 1998). Verder werden 1 gevalsbeschrijving (Hersh e.a. 1997) met 2 separaat gepubliceerde commentaren (Maany e.a. 1999; Kranzler e.a. 1998) onderzocht en 4 overzichtsartikelen/tutorials (Klijn 1999; Myrick & Anton 2000; Olmedo & Hoffman 2000; Rodgers & Crouch 1999), de laatste om bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing tenminste een eensluidende klinische opinie over behandeling te kunnen destilleren.

De systematische review (Williams & McBride 1998) en de twee meta-analyses (Mayo-Smith 1997; Holbrook e.a. 1999) naar de beste behandeling van het alcoholonthoudingssyndroom lichten het alcoholonthoudingsdelirium er niet specifiek uit. De auteur van een van beide meta-analyses (Mayo-Smith 1997) stelt zelfs expliciet dat de resulterende practice-guideline niet van toepassing is als reeds een onthoudingsdelirium bestaat. Wel wordt in deze drie onderzoeken geconcludeerd dat benzodiazepinen, meer dan placebo en fenothiazines, het risico van optreden van een onthoudingsdelirium kunnen verkleinen, hoewel deze conclusie is terug te voeren op de resultaten van één enkel onderzoek. Tevens wordt geconcludeerd dat om meerdere redenen benzodiazepinen vooralsnog gelden als eerstekeusbehandeling van ongecompliceerde alcoholonthoudingsverschijnselen.

De gevonden RCT's en de open studies naar de beste behandeling van het alcoholonthoudingssyndroom spitsen zich evenmin toe op het onthoudingsdelirium (Geretsegger e.a. 1998; Geretsegger & Fartasek 1998; Jauhar & Anderson 2000; Lenzenhuber e.a. 1999; Moncini e.a. 2000; Myrick e.a. 1998; Silpakit e.a. 1999; Stuppaeck 1998; Wiseman e.a. 1998). Als patiënten met een ont-

6. Ook in een recent verschenen richtlijn voor de behandeling van alcoholonthoudingsdelirium bij alcoholafhankelijke patiënten die zijn opgenomen in het algemene ziekenhuis wordt, op basis van systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse van de resultaten, de aanbeveling gedaan om het alcoholonthoudingsdelirium primair te behandelen met benzodiazepines, omdat 'these drugs reduce mortality, reduce the duration of symptoms, and are associated with fewer complications compared with neuroleptic agents in controlled trials' (Mayo-Smith e.a. 2004). Bij somatisch zieke patiënten die zijn opgenomen in het algemene ziekenhuis is het echter onmogelijk om te beslissen of het delirium wordt veroorzaakt door de alcoholonthouding en/of medische ziekte(n). Ook ontwikkelt slechts 5% van de patiënten die stopt met alcohol een alcoholonthoudingsdelirium. Bovendien dateert de literatuur waarop deze richtlijn is gebaseerd van de periode 1959-1978 toen diagnostische criteria minder scherp waren en, nog belangrijker, fenothiazines als neuroleptica werden gebruikt. Fenothiazines worden echter wegens hun ernstige anticholinerge en anti- α 1-adrenerge bijwerkingen al lang niet meer toegepast voor de behandeling van het (alcoholonthoudings)delirium (Klijn & Van der Mast 2005).

houdingsdelirium al niet van inclusie worden uitgesloten, dan blijft het in alle gevallen volstrekt onduidelijk hoeveel delirante patiënten werden geïncludeerd, en hoe zij reageerden op de aangeboden behandelmodaliteiten.

Placebogecontroleerde onderzoeken, specifiek gericht op de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium, zijn ook vóór 1998 nooit gepubliceerd. Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waarin twee behandelmodaliteiten worden vergeleken bij het alcoholonthoudingsdelirium zijn uiterst schaars, en alleen in de oudere literatuur te vinden.

Zo is het effect van paraldehyde vergeleken met benzodiazepines, van fenothiazines met benzodiazepines, en van barbituraten met benzodiazepines (Mayo-Smith 1997; Williams & McBride 1998). Benzodiazepines deden het beter dan paraldehyde en fenothiazines, maar slechter dan barbituraten op verschillende uitkomstmaten.

Haloperidol is nooit systematisch onderzocht voor de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Toch bestaat vrij algemeen de opinie dat, in sterke afwijking van de aanbevolen behandeling bij delirium ten gevolge van andere oorzaken, benzodiazepine-monotherapie de behandeling van eerste keuze is voor het alcoholonthoudingsdelirium, al wordt daar in de praktijk lang niet altijd naar gehandeld. In de vier geïncludeerde overzichtsartikelen zijn de meningen verdeeld: Myrick en Anton (2000) stellen dat de optimale behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium een punt van controverse is. Olmedo en Hoffman (2000) noemen benzodiazepines als eerste keus, met barbituraten als adjuvans voor de behandeling van alcoholonthoudingsdelirium en baseren zich op enkele gevalbeschrijvingen over nadelige effecten van haloperidol om gebruik daarvan te ontmoedigen. Rodgers en Crouch (1999) evalueren de rol van barbituraten bij de behandeling van het alcoholonthoudingssyndroom en halen een oudere RCT aan met beperkte blindering, waarin phenobarbital effectiever bleek dan diazepam bij de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Weinfeld e.a (2000) stellen onomwonden dat het alcoholonthoudingsdelirium met benzodiazepine-monotherapie moet worden behandeld. Dezelfde mening wordt gegeven in de APA Practice guideline uit 1999 voor de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium, overigens zonder wetenschappelijke onderbouwing.⁶

Wetenschappelijk gezien staat wel vast dat benzodiazepines voornog de beste behandeling vormen van lichtere alcoholonthoudingssyndromen. Er zijn ook aanwijzingen dat benzodiazepines meer dan placebo en fenothiazines de kans op het alsnog optreden van een alcoholonthoudingsdelirium kunnen verkleinen. Maar dat benzodiazepines effectief zijn in de behandeling van een eenmaal ontstaan onthoudingsdelirium wordt in talloze gevalbeschrijvingen weersproken, waarvan er één in de onderzochte periode is gepubliceerd (Hersh e.a. 1997). Alcoholsuppletie per os of i.v. heeft

geen plaats in de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium: alcoholsuppletie blijkt niet effectief bij een eenmaal ontstaan onthoudingsdelirium (Klijn 1999; Mayo-Smith 1997). Uiteraard geldt daarbij ook de schadelijkheid van alcohol.

In de literatuur zijn enkele gevalsbeschrijvingen te vinden van succesvolle sedatie met propofol bij patiënten bij wie andere medicamenteuze sedatiepogingen faalden (Klijn 1999; Rodgers & Crouch 1999).

Bij een delirium bij patiënten die bekend zijn met alcoholmisbruik, is adequate, parenterale, suppletie van B-vitamines vereist, ter preventie van de ziekte van Wernicke-Korsakoff (Klijn 1999; Myrick & Anton 2000; Olmedo & Hoffman 2000; Rodgers & Crouch 1999; Weinfeld e.a. 2000).

7.8. CONCLUSIES VOOR DE BEHANDELING

Niveau 1	Het is aangetoond dat benzodiazepines de meest werkzame behandeling zijn van de autonome hyperactiviteit als onderdeel van het alcoholonthoudingsdelirium en van het ongecompliceerde alcoholonthoudingsyndroom.
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat benzodiazepines als monotherapie onvoldoende werkzaam zijn bij het alcoholonthoudingsdelirium. Er zijn aanwijzingen dat haloperidol werkzaam is bij de behandeling van (aspecten van) het alcoholonthoudingsdelirium. Er zijn aanwijzingen dat adequate suppletie van B-vitamines vereist is bij personen met delirium en een alcoholonthoudingsyndroom ter preventie van een Wernicke-Korsakoffsyndroom.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat benzodiazepines de kans op het ontstaan van een alcoholonthoudingsdelirium verkleinen. Er zijn aanwijzingen dat barbituraten effectiever zijn dan benzodiazepines bij de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Er zijn aanwijzingen dat propofol tot succesvolle sedatie kan leiden, als andere medicamenten hebben gefaald. Er zijn aanwijzingen dat benzodiazepine-oplaadtherapie tot een snellere sedatie leidt bij het alcoholonthoudingsdelirium dan conventioneel doseren van de benzodiazepines.
Niveau 4	Het is onbekend op welke klinische gronden het alcoholonthoudingsdelirium kan worden onderscheiden van delirium ten gevolge van andere oorzaken. Het is niet aangetoond dat het alcoholonthoudingsdelirium op een andere wijze moet worden behandeld dan het delirium door andere oorzaken.
Niveau 4	Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol en benzodiazepines bij de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Het doseringsschema (zie 5.8.) berust op klinische ervaring en consensus.

7.9. OVERIGE OVERWEGINGEN

Het alcoholonthoudingsdelirium is een ernstige aandoening met nog steeds substantiële mortaliteit. Behandeling daarvan vergt de setting van een algemeen ziekenhuis, meestal een afdeling voor intensieve zorg, door de noodzaak tot diagnostiek en medebehandeling van verstoorde water- en elektrolythuishouding en bijkomende aandoeningen als, onder andere, hypoglycaemie, infecties of subduraal hematoom.

De slechte afgrensbaarheid van het alcoholonthoudingsdelirium ten opzichte van het delirium door andere oorzaken bij somatisch zieke patiënten is op zich voldoende reden om bij de behandeling van het delirium bij somatisch zieke alcoholisten dezelfde richtlijnen te hanteren als bij de behandeling van het delirium bij overige somatische zieken.

Behandeling van een delirium bij somatisch zieke alcoholisten volgens dezelfde richtlijnen als behandeling van delieren door andere oorzaken laat onverlet dat eventuele autonome hyperactiviteit, passend bij een alcoholonthoudingssyndroom, moet worden behandeld met benzodiazepines. Alle benzodiazepines zijn daarbij even effectief, al wordt voor de behandeling van het alcoholonthoudingssyndroom gepleit voor het gebruik van langwerkende benzodiazepines, omdat langwerkende middelen hun eigen onttrekking tegengaan. Bij een gestoorde leverfunctie worden echter kortwerkende benzodiazepines zonder actieve metabolieten gebruikt. Verschillende doseringsschema's zijn onderzocht voor alcoholonthoudingssyndromen in het algemeen. Voor het alcoholonthoudingssyndroom in combinatie met een delirium lijkt de keuze voor een zogenaamd oplaadschema het meest aangewezen (zie 7.11.).

7. Zie ook 7.11.

7.10. AANBEVELINGEN⁷

De werkgroep is van mening dat het alcoholonthoudingsdelirium bij een somatisch zieke patiënt klinisch niet goed kan worden onderscheiden van het delirium door andere oorzaken en daarom op eendere wijze moet worden behandeld (zie hoofdstuk 5).

De werkgroep adviseert om bij somatisch zieke delirante patiënten bij wie tevens sprake is van een alcoholonthoudingssyndroom naast de gebruikelijke behandeling voor het delirium benzodiazepinen toe te dienen ter behandeling van de autonome hyperactiviteit als uiting van het alcoholonthoudingssyndroom.

De werkgroep is van mening dat bij iedere patiënt met een delirium en een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik thiamine moet worden gesuppleerd in een dosering van 100 mg parenteraal per dag in de vorm van een vitamine-B-combinatiepreparaat, gedurende de tijd dat het delirium aanhoudt. Nadien kan worden overgegaan op orale suppletie met ten minste 35 mg thiamine per dag.

7.II. DOSERINGSSHEMA MEDICATIE VOOR
BEHANDELING VAN SOMATISCH ZIEKE ALCOHOLISTEN

<i>Specifieke omstandigheden</i>	<i>Dosering primaire behandeling</i>	<i>Comedicatie</i>
delirium bij somatisch zieke alcoholisten		
zonder leverfunctiestoornis	haloperidol volgens doseringsschema (5.8.)	diazepam-loading: 10 mg diazepam i.v. of per rectiole, per 1/2 uur, tot sedatie is bereikt (max. 100 mg); of
met leverfunctiestoornis	haloperidol volgens doseringsschema (5.8.)	lorazepam-loading 2 mg i.m. of i.v., per 1/2 uur, tot sedatie is bereikt (max. 20 mg) n.b. bij onvoldoende sedatie: overweeg propofol i.v. dan wel toevoeging van fenobarbital, in overleg met anesthesist,
onthoudingsdelirium, ontstaan in alcohol detoxificatiesetting		
zonder leverfunctiestoornis	diazepam loading: 10 mg diazepam i.v. of per rectiole, per 1/2 uur, tot sedatie is bereikt (max. 100 mg)	haloperidol volgens doseringsschema (5.8.)
met leverfunctiestoornis	lorazepam 2 mg i.m. of i.v., per 1/2 uur, tot sedatie is bereikt (max 20 mg)	