

# **Farmacologische behandeling van het delirium. Literatuuronderzoek.**

(Pharmacologic treatment of delirium. Review of the literature)

Masterproef voorgedragen tot het behalen van de graad van Master in de geneeskunde door

**Jeroen MAES**

Afdeling: Geriatrie en Gerontologie

Departement: Inwendige Ziekten

Promotor: Prof. dr. Etienne JOOSTEN

Leuven, 2016-2017

*“Dit proefschrift is een examendocument dat na verdediging niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. In publicaties mag naar dit werk gerefereerd worden, mits schriftelijke toelating van de promotor(en) die met naam vermeld zijn op de titelpagina.”*

# **Farmacologische behandeling van het delirium. Literatuuronderzoek**

(Pharmacologic treatment of delirium. Review of the literature)

Masterproef voorgedragen tot het behalen van de graad van Master in de geneeskunde door

**Jeroen MAES**

Afdeling: Geriatrie en Gerontologie

Departement: Inwendige Ziekten

Promotor: Prof. dr. Etienne JOOSTEN

## Begeleidende brief

Beste

Ik stuur u met graagte onderstaand artikel door. Aangezien het delirium een veelvoorkomend probleem is onder de oudere populatie, delirium kan leiden tot een slechtere ziekteprognose en heel wat sociale en financiële problemen met zich meebrengt, is het belangrijk deze aandoening zo adequaat mogelijk aan te pakken als ze zich voordoet. De huidige richtlijnen staan vol onduidelijkheden en er is tot mijn kennis nog geen studie geweest die probeert na te gaan welke farmacologische behandeling het meest adequaat is. Er zijn onderzoeken gebeurd naar bijvoorbeeld de effectiviteit van antipsychotica, maar er is nog geen overkoepelende studie geweest over alle klassen van medicatie heen.

Daarom presenteer ik u graag dit artikel dat tracht alle recente en relevante artikels te verzamelen en te bekijken welke farmacologische behandeling de meest aangewezen keuze blijkt te zijn.

Ik hoor graag uw feedback over onderstaand artikel en hoop snel van u te horen.

Vriendelijke groet

Jeroen Maes

## Abstract

### Inleiding

Delirium is een psycho-organische aandoening die vaak voorkomt bij ouderen. Het delirium kan door verschillende factoren uitgelokt worden en zorgt voor onder meer een verhoogde kans op overlijden, het verhoogt het valrisico, zorgt voor verhoogde morbiditeit en zorgt voor een sterke meerkost aan de maatschappij. Een correcte behandeling is bijgevolg noodzakelijk, maar er is veel onduidelijkheid in de literatuur welke medicatie het meest aangewezen is. Dit artikel heeft als doel door middel van een literatuuronderzoek te onderzoeken welke medicatie het meest aangewezen is voor de behandeling van een delirium.

### Methoden

We doorzochten Pubmed naar artikels gepubliceerd tussen 01/01/1992 en 17/03/2017. Als zoektermen werden delirium, behandeling, antipsychotica, antidepressiva en synoniemen gebruikt. Enkel studies die over de farmacologische behandeling gingen kwamen in aanmerking. Aangezien de focus meer op ouderen lag werden kinderen en zwangere vrouwen geëxcludeerd.

### Resultaten

We includeerden 31 artikels. Hiervan gebruikten 21 artikels een antipsychoticum als farmacologische interventie. De 10 overige artikels gebruikten medicatie uit verschillende klassen als interventie. Geen enkel artikel toonde een voorkeur voor een bepaald antipsychoticum ten opzichte van de andere. Quetiapine gaf in 3 artikels een verkorting van de deliriumduur. Twee artikels concludeerden dat Ramelteon de deliriumscore deed afnemen en de deliriumduur verkortte.

### Discussie

De huidige literatuur toont geen voordeel aan voor antipsychoticagebruik in de behandeling van delirium. Andere medicatie toonde evenmin een meerwaarde, tenzij voor Ramelteon, dat niet op de Belgische markt verkrijgbaar is. Nieuw onderzoek naar deliriumbehandeling dient op een meer gestandaardiseerde wijze te gebeuren.

## Abstract

### Introduction

Delirium is a psycho-organic condition, frequently seen in elderly patients. The delirium can be caused by many different factors. It causes an increased risk of death and falls during hospital admission, higher morbidity and it is a large cost to society. A correct treatment is necessary, but there is a lot of unclarity in the literature regarding which treatment should be used. This article tries to formulate an answer to the question which drugs should be used for the treatment of delirium.

### Methods

We searched Pubmed for articles published between 01/01/1992 and 17/03/2017. As search terms we used delirium, treatment, antipsychotics, antidepressants and synonyms. Only articles that discuss the pharmacological treatment of delirium were considered for this paper. Articles discussing children and pregnant women were excluded, because the focus of this paper is on elderly patients.

### Results

We included 31 articles. Of the 31 included articles, 21 articles used an antipsychotic as the intervention. The 10 other articles used medication from diverse classes as intervention. None of the articles showed a difference between the antipsychotics. Quetiapine decreased the duration of the delirium in 3 articles. Two articles showed a decrease in delirium score and duration for Ramelteon.

### Discussion

The current evidence does not show an advantage for antipsychotics in the treatment of the delirium. Other medications do not show an advantage either, unless for Ramelteon, which is not available on the Belgian market. Additional research has to be done in a more standardised way.

**Wat er al gekend is over dit onderwerp:**

Het delirium is een veel voorkomende aandoening, die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en kost aan de gezondheidszorg. Er is veel onduidelijkheid over de correcte behandeling van delirium. Er is tot nu nog geen overkoepelde studie geweest naar alle klassen van medicatie.

**Wat deze studie toevoegt:**

Dit is het eerste artikel dat alle klassen van medicatie bekijkt. Het biedt een overzicht van de huidige wetenschap over de farmacologische behandeling van delirium en toont een voordeel voor Ramelteon.

## Inleiding

Delirium is een psycho-organische aandoening. De aandoening gaat volgens de laatste versie van het Diagnostic en Statistical manual of Mental disorders (DSM-V) gepaard met enerzijds een stoornis van de aandacht en cognitie en anderzijds een verminderde oriëntatie die acuut kan ontstaan<sup>1</sup>. Het is een aandoening die vaak voorkomt bij ouderen. Gedurende een opname in een algemeen ziekenhuis komt delirium voor bij 11 tot 42 procent van de oudere patiënten<sup>2,3</sup>. Bij personen opgenomen in een rust- en verzorgingstehuis ligt de prevalentie tussen 1.4 en 70.3 procent<sup>4</sup>. De jaarlijkse kost aan de gezondheidszorg van delirium is bijgevolg aanzienlijk. In de VS bedraagt de extra kost aan de gezondheidszorg per patiënt die een deliriumepisode doormaakt \$16 303 tot \$64 421, wat neerkomt op een totale kost aan de Amerikaanse gezondheidszorg van 38 tot 152 miljard dollar<sup>5</sup> per jaar.

De pathofysiologie van het ontstaan van delirium is nog onduidelijk, mede door de heterogeniteit van de aandoening en de grote verscheidenheid aan uitlokkende en voorbeschikkende factoren<sup>6</sup>, zoals onder meer urine-incontinentie, uitdroging en dementie<sup>4</sup>. Aangezien het krijgen van een delirium het risico op latere cognitieve beperkingen verhoogt, de hospitalisatieduur verlengt, het valrisico verhoogt en de kans op overlijden doet toenemen<sup>2,3,7</sup>, is naast de preventie van delirium ook een snelle en goede behandeling noodzakelijk. Over de correcte behandeling en de rol van medicatie in deze behandeling is door de heterogeniteit van de aandoening nog veel onduidelijkheid<sup>8,9</sup>. Een ander element dat een belangrijke rol speelt bij het onderzoek naar de passende behandeling en bijbehorende medicatie, zijn de subtypes van patiënten.

Dit artikel probeert aan de hand een literatuuronderzoek te onderzoeken welke medicatie het meest aangewezen is in de behandeling van delirium, rekening houdend met de verschillende subtypes van patiënten bij wie delirium optreedt.

## Methoden

Het literatuuronderzoek wordt gedaan via Pubmed. Als zoektermen worden "delirium" en synoniemen gecombineerd met synoniemen voor "behandeling", "antipsychotica" en "antidepressiva" en meer specifiek "olanzapine", "quetiapine", "risperidone", "melatonine", "ramelteon", "citalopram", "amitryptiline", "nortryptiline" en "trazodone". Enkel studies over de farmacologische behandeling van delirium worden opgenomen. Artikels over elektroconvulsie therapie, lichttherapie of andere niet-farmacologische behandelingswijzen, zoals bloedtransfusies

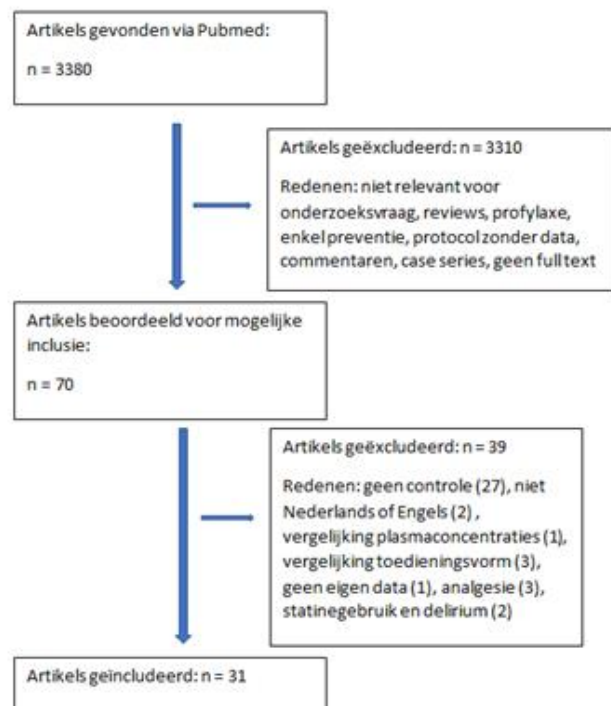
worden niet geïncludeerd. Artikels die uitsluitend preventie of profylaxe bekijken, komen niet in aanmerking. Aangezien de focus van dit artikel op oudere patiënten ligt zijn “Alcohol onttrekkingsdelier” en “delirium tremens” exclusiecriteria, net als “kinderen” en “zwangere vrouwen”. Daarnaast is ook “schizofrenie” een exclusie criterium. Verder werden volgende exclusiecriteria toegepast: Alleen artikels tussen 01/01/1992 en 17/03/2017, enkel artikels die in het Engels of Nederlands geschreven zijn, en referenties waarbij het volledige artikel beschikbaar is.

## Resultaten

Het literatuuronderzoek, uitgevoerd volgens bovenstaande methode, leverde 3380 artikels op. Zoals weergegeven in het CONSORT-flowdiagram op figuur 1, hebben we van deze 3380 artikels na het lezen van de abstracts 3310 artikels geëxcludeerd om verschillende reden, zoals enkel gaande over preventie, reviews, niet relevant voor de onderzoeksvraag. Zeventig artikels werden volledig gelezen. Hiervan hebben we 39 artikels geëxcludeerd, wegens verschillende redenen waaronder geen controlegroep, niet in het Nederlands of Engels en enkel vergelijking van het effect van verschillende toedieningsvormen voor hetzelfde product op de resolutie van het delier. We hebben uiteindelijk 31 artikels kunnen weerhouden voor dit onderzoek. Deze artikels worden weergegeven in tabel 1. In tabel 1 worden ook de karakteristieken van de geïncludeerde artikels weergegeven, de gekozen patiëntenpopulaties, de kenmerken van deze populaties en de gekozen geneesmiddelen voor de interventiegroep en de controlegroep en de wijze van delirium diagnose en scoring.

**Figuur 1:**

CONSORT Flow-diagram voor de selectie van de artikels





Alle artikels vergelijken farmacologische behandelingswijzen voor delirium. Het gekozen product varieert tussen de verschillende artikels, net als de gekozen patiëntenpopulatie.

**Tabel 1:**

Lijst van de bekomen artikels met de respectievelijk artikel- en populatie eigenschappen.

Auteur, jaar	Studie design	Populatie	Steekproefgrootte: Tot (I+C)	Gemiddelde leeftijd	Interventie	Controle	Delirium diagnostiek
Breitbard, 1996	RCT	AIDS patiënten	49 (30+13+6)	39	Chlorpromazine, lorazepam 1-9mg/d	Haloperidol 1-9mg/d	DSM-III-R, DRS
Nakamura, 1997	RCT	Consultatie liaison in ziekenhuis	40 (23+17)	65	Mianserine (10-60 mg/d)	Haloperidol (2-6 mg/d)	DSM-IV
Sipahimalani, 1998	RCT	ICU, ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	22 (11+11)	63.5	Olanzapine 5mg/d	Haloperidol 1,5mg/d	DRS
Schwartz, 2000	Retrospectieve controled trial	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	22 (11+11)	57.6	Quetiapine 211,4mg/d	Haloperidol 3,4mg/d	DRS
Dumont, 2004	Prospective randomised trial	ICU, ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	73 (45+28)	63.26	Olanzapine 5mg/d	Haloperidol 2,5-5mg/8u	ICU-DSC, DI, DSM-IV
Han, 2004	RCT	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	24 (12+12)	66.5	Risperidone 0,5mg/d	Haloperidol 0,75mg/d	DRS, MDAS
Naber, 2007	RCT	Ziekenhuis	815 (612+203)	76	Risperidone 0,5mg/d	Placebo	PANSS, MMSE
Devlin, 2010	RCT	ICU, ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	36 (18+18)	62,4	Quetiapine (50-200mg/12u)	Placebo	ICDSC
Overschott, 2010	RCT	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	15 (8+7)	82.5	Rivastigmine 1,5mg	Placebo	CAM
Kim, 2010	RCT	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	32 (17+15)	70	Risperidone 0,25-2mg/d	Olanzapine 1,25-7,5mg/d	DRS-R-98, MMSE
Van Eijk, 2010	RCT	ICU	104 (54+50)	68	Rivastigmine + haloperidol	Placebo + haloperidol	Deliriumduur
Tahir, 2010	RCT	Ziekenhuis, medische diensten	42 (21+21)	84,2	Quetiapine 25-175mg/d	Placebo	DSM-IV, DSR-R-98
Girard, 2010	RCT	ICU, ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	101 (35+30+36)	54	Haloperidol 5mg/6u, Ziprasidone 40mg/6u	Placebo	CAM-ICU
Boettger, 2011	prospective controled trial	Oncologisch ziekenhuis	42 (21+21)	69,6	Aripiprazol	Haloperidol	MDAS
Devlin, 2011	prospective controled trial	ICU, ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	36 (18+18)	62,4	Quetiapine 50mg/12u	Placebo	Deliriumduur
Grover, 2011	RCT	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	64 (20+21+23)	45,39	Risperidone 0,25-4mg/d, Olanzapine 1,25-20mg/d	Haloperidol 1,25-2,5mg, 2)3x/d	CAM, DRS-R98
Tagarakis, 2012	RCT	Cardiale heelkunde	80 (40+40)	70,1	Ondasetron 8mg	Haloperidol 5mg	Eigen schaal
Hakim, 2012	RCT	Cardiale heelkunde	101 (51+50)	65+	Risperidone 0,5mg/12u	Placebo	DSM-IV
Atalan, 2013	Prospective controled trial	Cardiale heelkunde, hyperactief delirium	53 (26+27)	66	Morphine 5mg	Haloperidol 5mg	CAM-ICU, RASS
Yoon, 2013	Prospective controled trial	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	80 (23+21+18+18)	71,8	Haloperidol 0,5-10mg/d ; Risperidone 0,25-4mg/d	Olanzapine 1-20mg/d ; Quetiapine 25-200 mg/d	DSM-IV, DRS-R-98
Ohta, 2013	Retrospectieve controled trial	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	28 (7+21)	76	Ramelteon	Andere	CAM-ICU, RASS
Maneeton, 2013	RCT	Ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	52 (24+28)	56,8	Quetiapine 25-100mg/d	Haloperidol 0,5-2,0mg/d	DRS-R-98
Page, 2013	RCT	ICU, ziekenhuis, medisch en chirurgische diensten	142 (71+71)	67,9	Haloperidol 2,5mg/8u	Placebo	CAM-ICU
Boettger, 2015	RCT	Psychiatrische dienst in oncologisch ziekenhuis	42 (21+21)	64	risperidone, aripiprazole, olanzapine	Haloperidol	MDAS
Michaud, 2015	Retrospectieve analyse	ICU, hypoactief delirium	113 (52+61)	63	Quetiapine	Geen farmacologische behandeling	CAM-ICU, RASS
Furuya, 2015	Retrospectieve analyse	Liaison psychiatrie	32 (19+13)	78,1	Ramelteon 8mg bovenop andere therapie	Andere therapie	DSM-IV, DSR-R-98
Grover, 2016	RCT	Tertiair ziekenhuis	63 (31+32)	46,42	Quetiapine (12,5mg-75mg)	Haloperidol (0,25mg - 1,25mg)	DRS-R-98, MMSE
Tanimukai, 2016	RCT	Ziekenhuis, kanker	27 (3+11+6+7)	72,17	Olanzapine, Quetiapine, Risperdone	Haloperidol (2-6 mg/d)	MDAS
Carrasco, 2016	Non randomised CT	ICU	132 (46+86)	70,3	Dexmedetomidine	Haloperidol	PRE-DELIRIC, RASS
Ferraz Gonçálver, 2016	RCT	Oncologische dienst	195 (121 + 74)	64,7	Haloperidol + midazolam	Haloperidol	Eigen schaal
Agar, 2017	RCT	Palliatieve zorgen	247 (82+81+84)	74,9	Risperidone, Haloperidol	Placebo	DSM-IV, MDAS

Legende: Tot (I+C): Totaal (Interventiegroep + Controlegroep), RCT: Randomised controled trial, ct: controled trial, ICU: intensive care unit, DRS: Delirium Rating Scale, ICU-DSC: Intensive care unit delirium screening checklist, MDAS: Memorial delirium assessment scale, PANSS: positive and negative symptoms scale, MMSE: Mini mental state examination, DSM-III-R: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3 revised version, DSM IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ICDSC: Intensive care delirium screening checklist, CAM-ICU: confusion assessment method in the intensive care unit, DRS-R-98: delirium rating scale revised 98, Pre-Deliric: prediction of delirium in the intensive care patients, RASS: Richmond agitation-sedation scale, DI: Delirium index

### Delirium diagnose en scoring

De verschillende studies gebruikten ook verschillende schalen voor de diagnose en scoring van delirium. De meeste studies gebruikten meerdere schalen om de diagnose van delirium te stellen: DSM criteria in acht studies<sup>11-13,17,23,28,33,37</sup>, de memorial delirium assessment scale (MDAS) vijf keer<sup>10,13,18,19,29</sup>, de delirium rating scale (DRS) in tien studies<sup>12,17,24,26,27,31,33,35-37</sup>, intensive care delirium rating scale (ICDRS) een keer<sup>25</sup>, de confusion assessment methode (CAM-ICU) in zeven studies<sup>15,21,30,34,36,38,39</sup>, de Richmond Agitation-Sedation scale in vier studies<sup>15,16,21,34</sup>, de mini-mental state examination (MMSE) in drie studies<sup>24,31,40</sup> en twee studies<sup>20,22</sup> hadden een eigen schaal ontwikkeld.

### Deliriumernst score

Van de 31 studies gebruikten er 11<sup>12,17,24,26,27,29,31,33,35-37</sup> de Delirium Rating Scale of een afgeleide hiervan om het effect van de behandeling op de ernst van het delirium in te schatten. De andere studies gebruikten een schaal voor de bepaling van de aan-, of afwezigheid van het delirium, maar deden niet aan een ernstevaluatie.

Van deze 11 studies die de DRS gebruikten om het effect van de behandeling op de ernst van het delirium in te schatten, was er slecht een artikel<sup>33</sup> waarbij er een significant verschil was, namelijk bij toediening van Quetiapine ten opzichte van placebo.

### Farmacologische interventies

#### Antipsychotica als interventie

Van de 31 studies gebruikten er 20 een antipsychoticum als farmacologische interventie. Veertien studies keken naar de afname in deliriumernstscore en zes keken naar de deliriumduur als eindpunt. Van de 20 studies met een antipsychoticum als interventie gebruikten er 2 Olanzapine als interventie, 6 Quetiapine, 4 Risperidone, 1 Aripiprazol, 1 Haloperidol en in 6 werd een combinatie van verschillende antipsychotica als interventie gebruikt.

Van de 20 bovenstaande artikels met een antipsychoticum als behandeling in de interventiegroep, werd in 11 studies Haloperidol als behandeling in de controlegroep gebruikt, in 7 studies placebo, in 1 Olanzapine en in 1 studie werd geen farmacologische behandeling aan de controlegroep aangeboden.

In tabel 2 staan de 14 studies weergegeven waarin een antipsychoticum als interventie werd gebruikt en als eindpunt gekeken werd naar de afname in de deliriumernstscore. Dertien van deze 14 studies concludeerden geen significant verschil tussen de verschillende antipsychotica. Een studie<sup>13</sup> vond geen verschil tussen de antipsychotica Risperidone en Haloperidol, maar merkte wel dat antipsychoticagebruik bij palliatieve patiënten tot meer deliriumsymptomen leidde en raadde bijgevolg antipsychoticagebruik bij deze patiëntenpopulatie af.

In tabel 3 staan de 6 studies weergegeven waarin een antipsychoticum als interventie werd gebruikt en als eindpunt gekeken werd naar de afname van de deliriumduur. Van deze 6 studies vonden er 3<sup>15,25,33</sup> een significante verkorting van de duur van het delier na toediening van een antipsychoticum, namelijk Quetiapine. Drie van de 6 studies vonden geen merkbaar verschil in de duur tussen de groep die een antipsychoticum, namelijk Risperidone<sup>23</sup>, Haloperidol<sup>38</sup> of Ziprasidone<sup>39</sup>, kreeg en de placebogroep.

Tabel 2:

Artikels met een antipsychoticum als interventie en afname deliriumscore als uitkomstmaat. Resultaat afname van deliriumscore tussen de interventiegroep en de controlegroep volgens de respectievelijke schaal.

Afname deliriumscore na antipsychotica						
Studie	DS schaal	Interventie		Controle		Verskil
		Antipsychoticum	Afname DS	Product	Afname DS	
Sipahilamani 1998	DRS	Olanzapine	-7,6 P	Haloperidol	-10 P	
Schwartz 2000	DRS	Quetiapine	-18,2 P	Haloperidol	-15,4 P	Niet significant
Han 2004	DRS	Risperidone	-9 P	Haloperidol	-10,5 P	Niet significant
Dumont 2004	ICU-DSC	Olanzapine	-1,8 P	Haloperidol	-2,4 P	Niet significant
Naber 2007	PANSS	Risperidone	-8,2 P	Placebo	-8,2 P	Niet significant
Kim 2010	DRS-R-98	Risperidone	-19 P	Olanzapine	-17 P	Niet significant
Boettger 2011	MDAS	Aripiprazol	-9,8 P	Haloperidol	-13,1 P	Niet significant
Grover 2011	DRS-R-98	Risperidone	-15,8 P	Haloperidol	-15,76 P	Niet significant
		Olanzapine	-13,39 P			
Maneeton 2013	DRS-R-98	Quetiapine	-22,9 P	Haloperidol	-21,7 P	Niet significant
Yoon 2013	DRS-R-98	Haloperidol	-9 P	Olanzapine	-9 P	Niet significant
		Risperidone	-11 P	Quetiapine	-10P	

Boettger 2015	MDAS	Risperidone	-11,5 P	Haloperidol	-13,1 P	Niet significant
		Olanzapine	-7,7 P			
		Aripiprazol	-9,7 P			
Tanimukai 2016	MDAS	Quetiapine	-2,803 P	Olanzapine, Risperdone, Haloperidol	-1,965 P	
Grover 2016	DRS-R-98	Quetiapine	-1,14 P	Haloperidol	-2,4 P	Niet significant
Agar 2017	DSM-IV	Risperidone	n.v.	Placebo	n.v.	Antipsychoticagebruik in palliatieve patiënten zorgt voor meer deliriumsymptomen
		Haloperidol				

**Legende:** DS: deliriumscore, P: punten op de respectievelijke schaal, n.v.: niet vermeld

**Tabel 3:**

Artikels met een antipsychoticum als interventie en deliriumduur als uitkomstmaat. De duur van het delirium onder de respectievelijke behandeling wordt weergegeven. Resultaat in totale deliriumduur tussen de interventiegroep en de controlegroep.

Duur delirium na antipsychotica					
	Interventie	DD	Controle	DD	Vershil
Studie	Antipsychoticum		Product		
Devlin 2010	Quetiapine	1d	Placebo	4,5d	Significant
Girard 2010	Haloperidol	14d	Placebo	12,5d	Niet significant
	Ziprasidone	15d			
Tahir 2010	Quetiapine	n.v.	Placebo	n.v.	82% snellere verbetering van symptomen
Devlin 2011	Quetiapine	4d	Placebo	14d	Significant
Hakim 2012	Risperidone	2/6d	Placebo	3/6d	Niet significant
Page 2013	Haloperidol	5d	Placebo	6d	Niet significant
Michaud 2015	Quetiapine	1,5d	Geen behandeling	2d	Significant

**Legende:** DD : deliriumduur, d: dag, n.v.: niet vermeld

**Andere geneesmiddelen dan antipsychotica als interventie**

Elf studies gebruikten een ander geneesmiddel dan een antipsychoticum als interventie. Van deze elf studies gebruikten er twee mianserine als interventie, een ondaserton, een morphine, een ramelteon, een artikel rivastigmine, een dexmedetomidine en 4 voor een combinatie van geneesmiddelen.

Voor de bovenvermelde elf studies met een ander geneesmiddel dan een antipsychoticum als interventie, werd bij zeven studies Haloperidol als controle gebruikt, bij 1 artikel de combinatie van Haloperidol en placebo, bij 1 artikel enkel placebo en bij 2 studies een ander product.

In tabel 4 staan de 6 studies met een ander geneesmiddel dan een antipsychoticum als interventie en afname deliriumernstscore als eindpunt. Vijf hiervan vergeleken de afname van deliriumscore na toediening van een ander product dan een antipsychoticum met de toediening van haloperidol. Een studie concludeerde dat Lorazepam <sup>17</sup> het slechter doet dan Haloperidol. De overige 4 studies vonden geen significant verschil tussen het door hen gekozen interventieproduct (Mianserine, Morphine, Chloorpromazine, Ondasertan) en Haloperidol. Het zesde artikel <sup>34</sup> concludeerde dat Ramelteon het beter deed dan de andere producten aangeboden in hun ziekenhuis voor de behandeling van delirium.

In tabel 5 staan de 5 studies met een ander geneesmiddel dan een antipsychoticum als interventie weergegeven en waarbij als eindpunt gekeken werd naar de afname van de deliriumduur. Twee studies van deze 5 <sup>14,30</sup> concludeerden geen significant verschil tussen Rivastigmine en placebo, 1 studie <sup>16</sup> kwam tot het besluit dat Dexmedetomidine toediening leidde tot een sneller ontslag uit een intensieve zorgen afdeling in vergelijking met Haloperidol, een studie <sup>12</sup> concludeerde dat toevoeging van Ramelteon aan de behandeling voor het delier met antipsychotica leidde tot een significante verkorting van de duur en de laatste studie <sup>20</sup> kwam tot het besluit dat bij patiënten op een palliatieve zorgen eenheid de toediening van Midazolam bovenop de behandeling met haloperidol de duur van het delier significant verkortte.

Tabel 4:

Artikels met een ander geneesmiddel dan een antipsychoticum als interventie en afname deliriumscore als uitkomstmaat. Resultaat afname van deliriumscore tussen de interventiegroep en de controlegroep volgens de respectievelijke schaal.

Afname deliriumscore andere						
		Interventie		Controle		Vershil
Studie	Schaal	Product	Afname DS	Product	Afname DS	
Breitbard 1996	DRS	Chloorpromazine	n.v.	Haloperidol	n.v.	Niet significant
		Lorazepam	n.v.			Haloperidol beter
Nakamura 1997	DSM-IV	Mianserine	-11 P	Haloperidol	-14,4 P	Niet significant
Tagarakis 2012	Eigen schaal	Ondasetron	-1,9 P	Haloperidol	-1,9 P	Niet significant
Ohta 2013	CAM-ICU	Ramelteon	-10,6 P	Andere	-0,38 P	Ramelteon beter
Atalan 2013	CAM-ICU	Morphine	-3 P	Haloperidol	-2,88 P	Niet significant
<u>Legende:</u> DS : deliriumscore, n.v.: niet vermeld						

**Tabel 5:**

Artikels met een ander geneesmiddel dan een antipsychoticum als interventie en deliriumduur als uitkomstmaat. De duur van het delirium onder de respectievelijke behandeling wordt weergegeven Resultaat totale deliriumduur tussen de interventiegroep en de controlecontrolegroep.

Duur delirium na andere					
	Interventie	DD	Controle	DD	Vershil
Studie	Product		Product		
Overschott 2010	Rivastigmine	6,3d	Placebo	9,9d	Niet significant
Van Eijck 2010	Rivastigmine + Haloperidol	5d	Placebo + Haloperidol	3d	Niet significant
Furuya 2015	Ramelteon + antipsychoticum	6,6d	Antipsychoticum	9,9d	Significant
Ferraz Gonçalves 2016	Midazolam + Haloperidol	15 min	Haloperidol	60 min	
Carrasco 2016	Dexmedetomidine	3,1d	Haloperidol	6,4d	Sneller verlaten van intensieve zorgen afdeling

Legende: DD: deliriumduur, d: dag, min: minuten

### Patiëntenpopulaties

Aangezien delirium een aandoening is die bij veel verschillende patiëntengroepen voorkomt, is er ook een verscheidenheid aan patiëntenpopulaties tussen de verschillende 31 studies. De gemiddelde leeftijd van de patiënten varieert van 39 tot 84.4 jaar. De steekproefgroottes variëren van 15 tot 815 patiënten.

De onderzochte patiëntenpopulaties in de 31 studies zagen er als volgt uit: 3 studies met patiënten uit een psychiatrische afdeling <sup>10-12</sup>, 1 artikel met patiënten vanop een palliatieve zorg afdeling <sup>13</sup>, 3 met patiënten vanop een intensieve zorgafdeling <sup>14-16</sup>, 1 met gehospitaliseerde Aidspatiënten <sup>17</sup>, 3 met oncologische patiënten <sup>18-20</sup>, 3 met patiënten op de dienst cardiale heelkunde <sup>21-23</sup> en 17 studies maakten geen onderscheid, ze onderzochten patiënten over alle diensten binnen een algemeen ziekenhuis.

Van de 31 studies was er 1 artikel die specifiek patiënten met hypo-actief delirium <sup>26</sup> selecteerde en 1 artikel dat specifiek patiënten met een hyperactief delirium <sup>31</sup> had geselecteerd. De overige 29 studies maakten geen onderscheid in het soort delirium.

## Discussie

Deze studie toont geen duidelijke voorkeur voor een specifiek antipsychoticum in de behandeling van het delirium ten opzichte van de andere. Quetiapine geeft een verkorting van de deliriumduur ten opzichte van placebo en is bijgevolg het enige antipsychoticum dat aan te raden is.

Het feit dat veel van de gevonden artikels geen significante voordelen vonden voor antipsychotica komt overeen met de uitkomsten van voorgaande systematische reviews rond antipsychotica in de behandeling van delirium<sup>41</sup>. Men dient als arts de beperkte voordelen af te wegen tegenover de grote potentiële nevenwerkingen van antipsychoticagebruik.

Voor de medicatie die niet in de groep van de antipsychotica vallen zijn de resultaten eveneens pover. De bevinding dat acetyl-cholinesterase remmers als rivastigmine geen significante verbetering brengen in de behandeling van een delier komt overeen met bevindingen van eerder onderzoek<sup>42</sup>. Enkel voor Ramelteon waren de resultaten positief. Ramelteon is echter niet beschikbaar op de Belgische markt.

Gezien de grote verscheidenheid aan patiëntenpopulaties en wijzen van onderzoek is er geen consequent verschil te merken tussen de effecten van bepaald producten op de resolutie van het delirium voor een bepaald subtype patiënten.

Uit deze studie is gebleken dat er een grote heterogeniteit bestaat tussen de verschillende aanbevelingen voor de behandeling van delirium. De gekozen eindpunten voor de effectiviteit van een product verschilde ook tussen de verschillende artikels. In de toekomst dient er op een meer systematische manier onderzoek te gebeuren naar de mogelijke behandelingswijzen van delirium. Zo kunnen resultaten van verschillende artikels beter met elkaar vergeleken worden.

Aangezien dit artikel geen meta-analyse bevat is het niet mogelijk om sluitende uitspraken te doen over welke behandeling uiteindelijk de beste keuze is. Een meta-analyse van de gevonden resultaten dient te gebeuren.

De sterkte van dit artikel ligt in het feit dat het geen beperkingen stelt in de klassen van medicatie. Op deze manier biedt het een overzicht van alle literatuur en alle gekende farmacologische behandelingswijzen voor het delirium. Als mindere punten aan dit onderzoek dient vermeld te worden dat de literatuurstudie zich beperkte tot artikels vindbaar via Pubmed en de beperking in tijdsperiode en taal.

**Belangenverstrengeling**

De auteurs stellen geen belangenconflicten te hebben bij dit artikel.

**Financieel voordeel**

Geen.

**Financiering**

Geen

**Erkenningen**

Geen



## Appendix

### Zoekstring:

(((((delirium[Title/Abstract]) OR deliri\*[Title/Abstract]) OR acute psychoorganic syndrome[Title/Abstract]) OR acute confus\*[Title/Abstract]) OR acute organic psychosyndrome[Title/Abstract]) OR organic brain syndrome[Title/Abstract]) OR acute brain syndrome[Title/Abstract]))

AND

(((((antipsychotic agents[Title/Abstract]) OR antipsychotic\*[Title/Abstract]) OR olanzapin\*[Title/Abstract]) OR quetiapin\*[Title/Abstract]) OR risperidon\*[Title/Abstract]) OR melatonin\*[Title/Abstract]) OR ramelteon[Title/Abstract]) OR antidepressive agents[Title/Abstract]) OR antidepress\*[Title/Abstract]) OR citalopram[Title/Abstract]) OR escitalopram[Title/Abstract]) OR trazodon\*[Title/Abstract]) OR mianserin\*[Title/Abstract]) OR amitriptylin\*[Title/Abstract]) OR nortriptylin[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR therapeutics[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug therapy[Title/Abstract]))

NOT child\*)

NOT pregnan\*)

NOT gestation\*)

NOT alcohol\*)

NOT delirium tremens\*)

NOT schizofren\*)

NOT schizophren\*

## Referenties:

- 1: European Delirium Association and American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine* 2014 12:141
- 2: Siddiqi N., House A., Holmes J. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* (2006) 35 (4): 350-364
- 3: Salluh J., Wang H, Schneider E, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h2538
- 4: E. de Lange, P. F. M. Verhaak, K. van der Meer. Prevalence, presentation and prognosis of delirium in older people in the population, at home and in long term care: a review. *International journal of geriatric psychiatry*. Volume 28, Issue 2 February 2013 Pages 127–134
- 5: Leslie D., Marcantonio E., Zhang Y., et al. One-Year Health Care Costs Associated With Delirium in the Elderly Population. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):27-32

6: Harwood R, Teale E. Where next for delirium research?. *International journal of geriatric psychiatry*. 8 March 2017

7: Kukreja D., Gunther U , Popp J. Delirium in the elderly: current problems with increasing geriatric age. *Indian Journal of Medical Research*. 2015 Dec; 142(6): 655–662.

8: Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgraduate medical journal*. 2009 vol: 85 (1006) pp: 405-13

9: Sharon K. Inouye. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65

10: Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects Palliative and Supportive Care, 2015 vol: 13 (04) pp: 1079-1085

11: Nakamura J, Uchimura N, Yamada S, Nakazawa Y. Does plasma free-3-methoxy-4-hydroxyphenyl(ethylene)glycol increase in the delirious state? A comparison of the effects of mianserin and haloperidol on delirium. *International clinical psychopharmacology*. 1997 vol: 12 (3) pp: 147-52

12: Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, Wake R, Hashioka S, Miura S, Nagahama M, Araki T, Horiguchi J. Ramelteon as adjunctive therapy for delirium referred to a consultation-liaison psychiatry service: a retrospective analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Sep;30(9):994-5

13: Agar M, Lawlor P, Quinn S, Draper B, Caplan G, Rowett D. et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care. *JAMA Internal Medicine*. 2017 vol: 177 (1) pp: 34

14: Van Eijk M, Roes M, Honing M et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010

15: Michaud C, Bullard H, Harris S et al. Impact of Quetiapine Treatment on Duration of Hypoactive Delirium in Critically Ill Adults: A Retrospective Analysis. *Pharmacotherapy: the journal of human pharmacology and drug therapy* 2015 vol 35

16: Carrasco G, Baeza N, Cabré L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, Calizaya M. Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016 Jul;44(7):1295-306

17: Breitbart W., Marotta R, Platt MM et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients *Am J Psychiatry* 1996

18: Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, Tokoro A, Kanemura S et al. Novel therapeutic strategies for delirium in patients with cancer: a preliminary study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 2016 vol:33 (5) pp: 456-462

19: Boettger S, Friedlander M, Breitbart W et al. Aripiprazole and Haloperidol in the Treatment of Delirium. *Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2011 vol 45

20: Ferraz Gonçalves JA, Almeida A, Costa I, Silva P, Carneiro R. Comparison of Haloperidol Alone and in Combination with Midazolam for the Treatment of Acute Agitation in an Inpatient Palliative Care Service. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2016 Dec;30(4):284-288

21: Atalan N., Efe Sevim M, Akgün S, Fazlıoğulları O, Başaran C. Morphine is a reasonable alternative to haloperidol in the treatment of postoperative hyperactive-type delirium after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2013 vol: 27 (5) pp: 933-8

22: Tagarakis G, Voucharas C, Tsolaki F et al. Ondasetron versus haloperidol for the treatment of postcardiotomy delirium: a prospective, randomized, double-blinded study. *Journal of cardiothoracic surgery* 2012 vol 7

23: Hakim S, Othman A, Naoum D. Early Treatment with Risperidone for Subsyndromal Delirium after On-pump Cardiac Surgery in the Elderly. *Anesthesiology* 2012 vol 116

24: Grover S, Mahajan S, Chakrabarti S, Avasthi A. Comparative effectiveness of quetiapine and hperidol in delirium: A single blind randomized controlled study. *World Journal of Psychiatry.* 2016 vol: 6 (3) pp: 365

25: Devlin J, Roberts R, Fong J, Skrobik Y, Riker R, Hill N et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Critical Care Medicine* 2010 vol: 38 (2) pp: 419-427

26: Schwartz T, Masand P. Treatment of Delirium With Quetiapine. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry.* 2000 vol: 2 (1) pp: 10-12

27: Sipahimalani A, Masand P. Olanzapine in the Treatment of Delirium. *Psychosomatics* 1998 vol 39

28: Dumont M, Gottfried S, Skorbik Y et al Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive care medicine* 2004 vol 30

29: Han C, Kim Y, Gray G et al. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium *Psychosomatics* 2004

30: Overschott R, Vernon M, Morris J et al. Rivastigmine in the treatment of delirium in older people: a pilot study. *International psychogeriatrics* 2010 vol 22

31: Kim S, Yoo J, Lee S et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium *Human psychopharmacology: clinical and experimental* 2010 vol 25

32: Devlin J, Skrobik Y, Riker R et al. Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study *Critical care* 2011 vol 15

33: Tahir T, Eeles E, Karapareddy V et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *Journal of Psychosomatic Research* 2010 vol: 69 (5) pp: 485-490

34: Ohta T, Murao K, Miyake K et al. Melatonin Receptor Agonists for Treating Delirium in Elderly Patients with Acute Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases* 2013 vol 2

35: Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M et al. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug design, development and therapy* 2013 vol 7

36: Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of Psychosomatic Research*. 2011 vol: 71

37: Yoon H, Park K, Choi W et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC psychiatry* 2013 vol 13

38: Page V, Ely E, Gates S et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet* 2013 vol 1

39: Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):428-37.

40: Naber D, Greenspan A, Schreiner A. Efficacy and safety of risperidone in the treatment of elderly patients suffering from organic brain disease (organic brain syndrome): results from a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 May;191(4):1027-9.

41: Karin J. Neufeld, Jirong Yue, Thomas N. Robinson et al. Antipsychotics for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr; 64(4): 705–714.

42: Tampi RR, Tampi DJ, Ghori AK. Acetylcholinesterase Inhibitors for Delirium in Older Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016 Jun;31(4):305-10.