

# Pharmacologische behandeling delirium

Etienne Joosten  
UZ GHB

# Wat is een delirium ? CAM

## 1. **Acuut** begin en **wisselend** verloop

- a) acute veranderingen gaande van enkele uren tot dagen tov aanvankelijke toestand
- b) gedragsveranderingen in de loop van de dag

## 2. Onoplettendheid/**aandachts**stoornis

- Concentratiemoeilijkheden/gemakkelijk afgeleid/moeilijk volgen conversatie

## 3. Verward **denken**

- Onsamenhangend-onlogisch-onvoorspelbare gedachtengang

## 4. Veranderde mate van **bewustzijn**

- Hyperalert-lethargisch-stupor-coma

- + direct gevolg van een organische oorzaak

➔ Delirium zo 1(a) + 1(b) en 2 en (3 of 4) positief gescoord worden

# Wanneer delirium farmacologisch behandelen ?

- farmacologisch behandelen indien symptomen (agressie, delusies, hallucinaties)
  - gevaar voor veiligheid patiënt
  - gevaar veiligheid anderen
  - gevaar voor onderbreken (levens)-noodzakelijke therapie
    - beademing, centrale katheters, maagsonde
- alternatieven uitgeput
- afhankelijk van visie arts

# pharmaca

- neuroleptica
- benzodiazepines
- antidepressiva
  
- PubMed (1/09/2011)
  - delirium and therapy: 8269 artikels
  - delirium/therapy (Mesh): 1576 artikels

# Benzodiazepines for delirium

At this time, benzodiazepines cannot be recommended for the treatment of non-alcohol related delirium

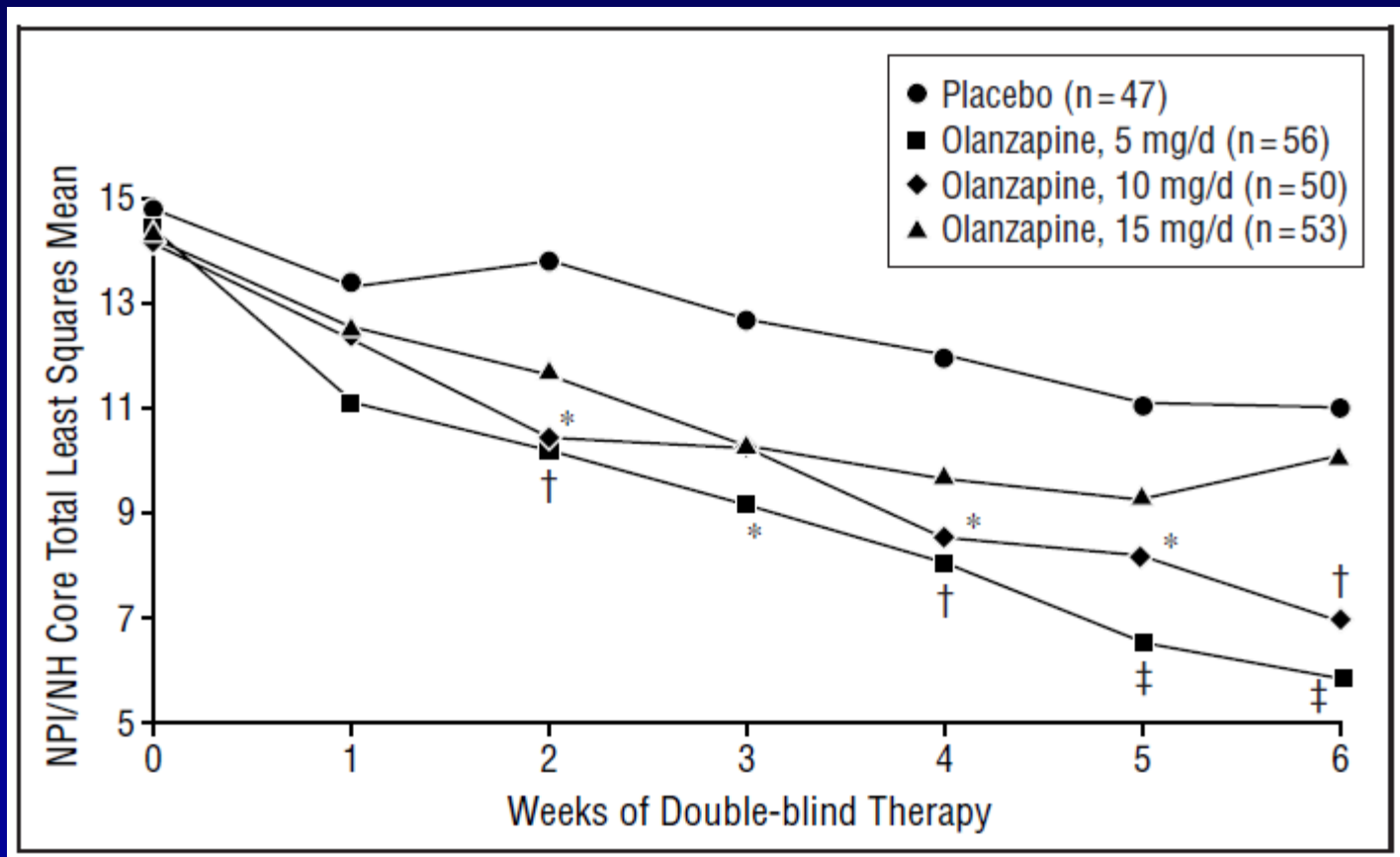
# Treatment of agitation in AD outpatients

a randomized, placebo-controlled clinical trial (16 weeks)

outcome	Behavior management	haloperidol	trazodone	placebo	overall
	n=41	n=34	n=37	n=36	n=148
Improved	13 (32%)	11 (32%)	15 (41%)	11 (31%)	50 (34%)
No change	8 (20%)	7 (21%)	5 (14%)	10 (28%)	30 (20%)
worse	20 (49%)	16 (47%)	17 (46%)	15 (42%)	68 (46%)

# NPI score (agitation/agresion, hallucinations, delusions) in NH residents with AD and psychotic/behavioral symptoms

Olanzapine 5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, placebo



# Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with AD

CATIE-AD Study Group

- RCT met 421 ambulante en thuiswonende AD patiënten met psychose, agressie of agitatie
- Vergelijking ZYP (▲ 5.5 mg/d), RIS (▲ 1 mg/d), SER (▲ 57 mg/d) en PLAC
- SER en PLAC vroeger gestopt wegens gebrek aan effectiviteit dan ZYP en RIS
- ZYP, RIS, SER frequenter gestopt dan PLAC wegens nevenwerkingen



Zijn atypische neuroleptica veiliger dan  
typische neuroleptica ?

# Nevenwerkingen (in %) CATIE-AD Study Group

	Olanza (n=100)	Quetia (n=94)	Risp (n=85)	Plac (n=142)	P
Parkinson / EPS	12	2	12	1	<0.001
gangproblemen	4	3	1	2	0.66
sedatie	24	22	15	5	<0.001
agitatie/agressie	7	12	6	10	0.30
verward	18	6	11	5	0.03
vallen/fractuur	17	7	12	15	0.16
'any severe adverse event'	17	26	14	15	0.11
CVA/TIA	2	1	1	1	0.92

# Nevenwerkingen (in %) CATIE-AD Study Group

	Olanza (n=100)	Quetia (n=94)	Risp (n=85)	Plac (n=142)	P
gewicht $\Delta$ per maand R)	+0.45kg	+0.18 kg	+0.32 kg	-0.41 kg	0.003
glucose $\Delta$ tot laatste observatie (mg/dl)	+11.2 mg	+2.5 mg	+5.6 mg	-1.2 mg	0.28
cholesterol $\Delta$ tot laatste observatie (mg/dl)	-11.3 mg	-1.9 mg	-7.5 mg	-7.5 mg	0.67
$\Delta$ QTm tot laatste observatie	-6.1 msec	-0.1 msec	+5.1 msec	+4.8 msec	0.27

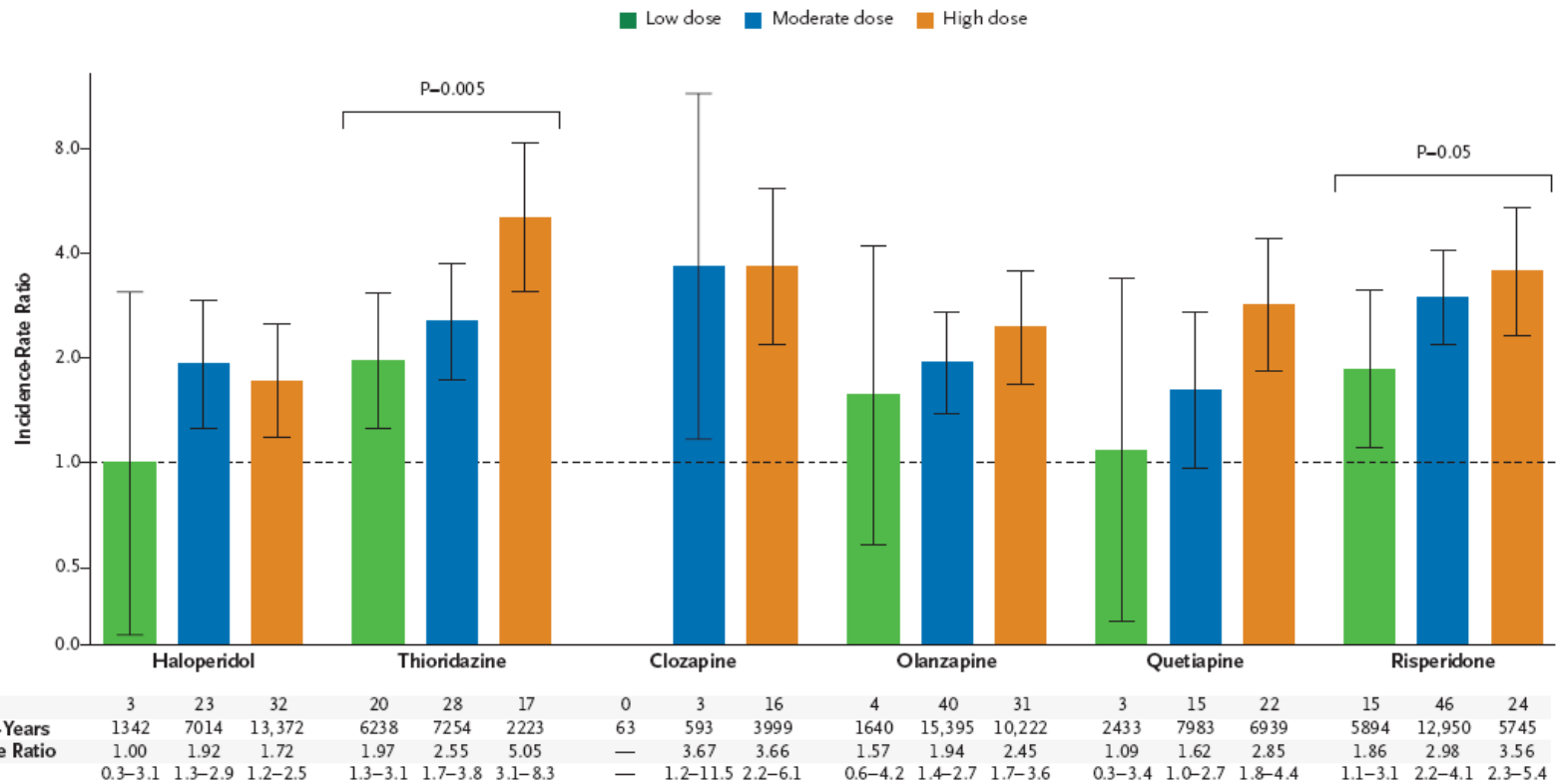


Table 1. Incidence of reported CVAEs in 4 placebo-controlled, dementia trials in elderly patients taking RISPERDAL, within the approved dosage range, for 4 to 12 weeks.

	RISPERDAL	PLACEBO
Study No.	Patients with CVAEs	Patients with CVAEs
AUS-5	9% (15/167)	2% (3/170)
INT-24	8% (9/115)	2% (2/114)
USA-63	1% (5/462)	1% (2/163)
BEL-14	0% (0/20)	0% (0/19)
Total	4% (29/764)	2% (7/466)

Four patients died in the RISPERDAL group versus 1 patient in the placebo group.

# Antipsychotic drugs and sudden cardiac death

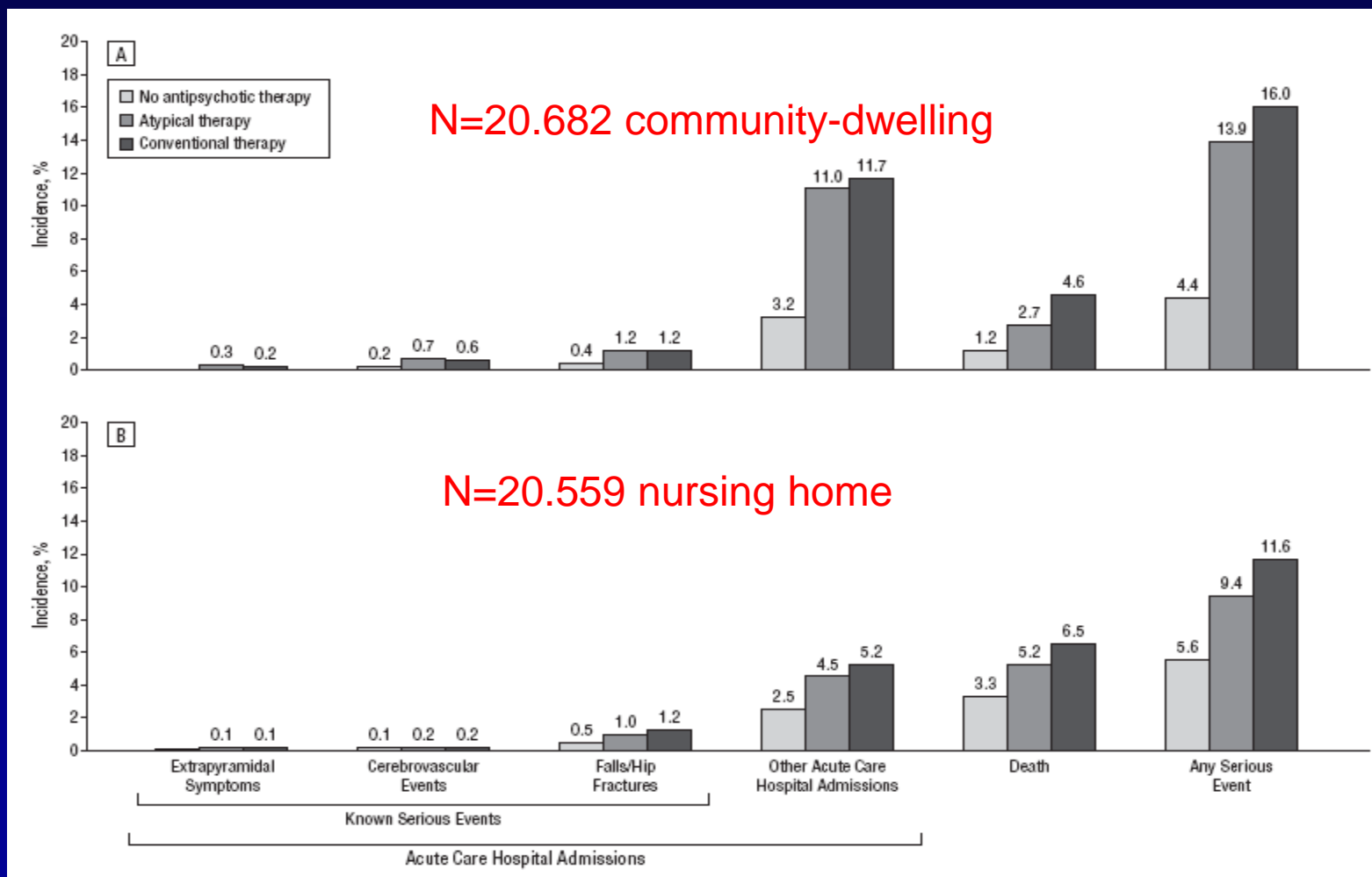


**Figure 2. Adjusted Incidence-Rate Ratios for Sudden Cardiac Death among Current Users of Six Frequently Prescribed Antipsychotic Drugs, According to Dose.**

Doses are shown as chlorpromazine equivalents: low dose, <100 mg; moderate dose, 100 to 299 mg; high dose, 300 mg or more. The reference category is nonusers of any antipsychotic drug. P values are for a dose-response relationship. I bars indicate 95% confidence intervals.

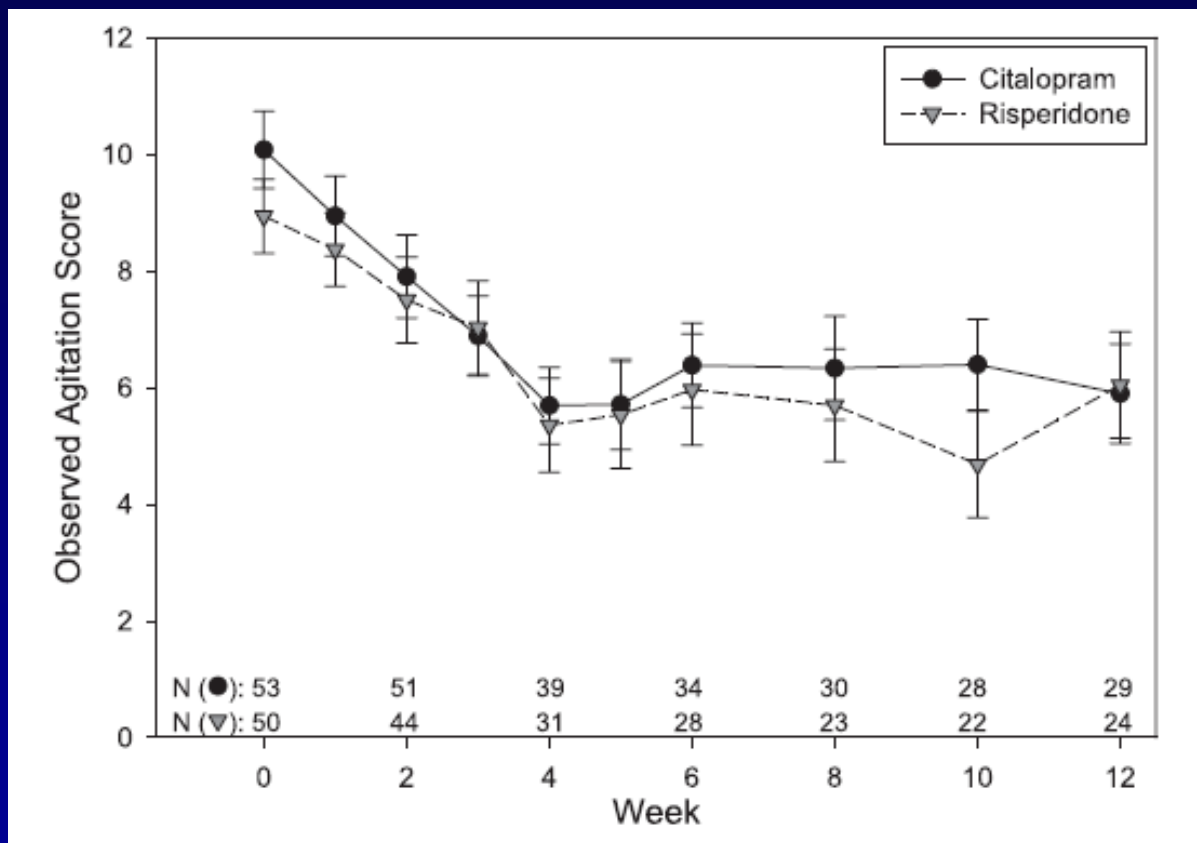
Low dose: haloperidol < 2 mg, olanzapine < 5 mg, quetiapine < 75 mg, risperidone < 2 mg

# Antipsychotic therapy and short-term (< 30d) serious events in older adults with dementia



Low dose: haloperidol < 2 mg, olanzapine < 5 mg, quetiapine < 75 mg, risperidone < 2 mg

# A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia



Neurobehavioral rating scale (1 not present => 7 extremely severe)

8: DISINHIBITION: socially inappropriate comments and/or actions, including aggressive/sexual content, outbursts of temper,...)

11: AGITATION: motor manifestations of overactivation ( eg kicking, arm flailing, picking, roaming, ...)

14: HOSTILITY/UNCOOPERATIVENESS: animosity, irritability, disdain for others, belligerence,...)

# Antidepressants for agitation and psychosis in dementia (review)

There is some evidence to support the use of certain antidepressants for agitation and psychosis in dementia and further studies are required to determine the effectiveness and safety of SSRIs and trazodone in managing these symptoms



# Behandeling delirium effectiviteit

- Typische AP > placebo
- Atypische AP > placebo
- Typische AP vs atypische AP ?
- Atypische AP1 vs atypische AP2 vs atypische AP3 ?
- Evidentie dat antidepressiva > placebo
- Antidepressiva vs AP ?
- Antidepressiva1 vs 2 vs 3 ?

# Behandeling delirium nevenwerkingen

- Typische AP > = < atypische AP ?
- Antidepressiva beter profiel dan AP
- Prijs/kwaliteit ?

# Behandeling delirium

Eerst somatische oorzaak diagnosticeren en behandelen

produkt	dosis	max dosis	bijsluiter België delirium
haldol	1 tot 2 mg PO 2x/d	3 mg	Agitatie, agressie, delirium
haldol	2.5 mg I.M.	10 mg	
<i>Eerste keuze in richtlijnen door expert opinie, niet door kwaliteit RCT's</i>			
zyprexa	2.5 tot 5mg/d PO	10 mg	Off-label
seroquel	25 tot 50 mg PO 2x/d	200 mg	Off-label
risperdal	0.5 tot 1 mg PO 2x/d	3 mg	Agressie+dementie
temesta	1 mg PO	4 mg	Angst bij psychose
trazolan ?	25 mg/d 's avonds	?	Off-label
cipramil ?	10 mg/d	?	Off-label
serlain ?	25 mg/d	?	Off-label