Farmakologisk behandling af patienter med delirium

Version 1.2

GODKENDT
Faglig godkendelse
15. juli 2013 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
29. marts 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. august 2024

INDEKSERING
Psykosociale forhold, delirium, farmakologisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
    Symptomatisk farmakologisk behandling 2
    Specifik dosering 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 9
    Symptomatisk farmakologisk behandling 9
    Specifik dosering 12
4. Referencer 14
5. Metode 16
6. Monitorering 19
7. Bilag 20
8. Om denne kliniske retningslinje 52

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Anbefalinger er pr. 7. marts 2023 fortsat vurderet gældende og revisionsdatoen er udsat til august 2024.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Symptomatisk farmakologisk behandling

1. **Haloperidol, olanzapin eller risperidon bør anvendes til symptomatisk, farmakologisk behandling af delirium. Da haloperidol er billigst anbefales det som førstevalgspræparat (A).**

2. **Olanzapin eller risperidon bør overvejes som alternativ til haloperidol til patienter som behøver højdosis haloperidol (4,5 mg/døgn) i symptomatisk behandling af delirium eller til patienter som udvikler ekstrapyramidale symptomer (A).**

3. **Benzodiazepiner bør ikke anvendes til behandling af delirium (A).**

Specifik dosering

4. **Da der ikke er fundet studier, der sammenligner effekten på delirium ved forskellige doser af ovennævnte farmaka bør dosering med de forskellige farmaka bero på lægens vurdering af patientens samlede situation (D) (se bilag 6a og 6b for doseringsforslag).**

2. Introduktion

Generel baggrund

Delirium er en tilstand karakteriseret ved akut indsætten af fluktuation i den mentale tilstand. De kliniske kendetegn på delirium omfatter nedsat evne til at fastholde opmærksomheden, forstyrret tankegang visende sig ved at patienten er usammenhængende i sin tankegang og tale, nedsat hukommelse samt ændret bevidsthedsniveau gående fra vågen til sløv, døsig eller ukontaktbar.
Tilstanden har altid en medicinsk, fysisk og / eller psykosocial årsag og er således en konsekvens af denne.

Definition
De diagnostiske kriterier beskrives i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised (DSM-III- R), fra the American
Psychiatric Association:

a. Nedsat evne til at fastholde opmærksomheden på ydre stimuli og straks at flytte opmærksomheden til nye eksterne stimuli.
b. Uorganiseret tankegang, som viser sig ved springende, irrelevant eller usammenhængende tale
c. Mindst to af følgende:

    1. reduceret bevidsthedsniveau (for eksempel ved at patienten har svært ved at holde sig vågen under undersøgelsen)
    2. forstyrret opfattelsesevne (illusioner eller hallucinationer)
    3. forstyrret søvnmønster
    4. øget eller mindsket psykomotorisk aktivitet
    5. desorienteret i tid, sted eller person
    6. nedsat hukommelse
    7. De kliniske kendetegn udvikles over en kort periode sædvanligvis timer til dage og har tendens til at fluktuere over døgnet.
    8. Der er holdepunkt fra anamnesen, den somatiske undersøgelse eller laboratorieundersøgelser for specifikke organiske faktorer som årsag til forstyrrelsen (1).

Der skelnes mellem tre forskellige typer af delirium. Den hyperaktive type, som er karakteriseret ved øget psykomotorisk aktivitet, urolig adfærd samt højtråben, mens den hypoaktive type er karakteriseret ved, at patienten er døsig, svarer langsomt på spørgsmål og sjældent tager initiativ til at foretage sig noget. Der er risiko for, at patienten med hypoaktivt delirium fejldiagnostiseres som depressiv.
Endelig kan delirium vise sig som en blanding mellem de to typer, kaldet blandet delirium (2).

Hyppighed
Delirium er en hyppigt forekommende tilstand. Der beskrives prævalenser fra 10–80% afhængigt af patientgruppen.

Prævalens af delirium (3)

Patientgruppe	**Hyppighed**
Hospitaliserede patienter*	10-30%
Hospitaliserede ældre patienter	10-40%
Hospitaliserede cancerpatienter	25%
Hospitaliserede AIDS-patienter	30-40%
Terminalt syge patienter	80%

*Fx patienter, der er hjerteopererede, hofteopererede, transplanterede, forbrændte, i dialyse og med læsioner på CNS

Den store variation i prævalensen kan forklares med, at der anvendes forskellige screeningsredskaber til vurdering af delirium eller at der slet ikke er anvendt et redskab, og at vurderingen er foretaget på forskellige tidspunkter i patientens forløb. Den store variation kan endvidere forklares ud fra, at der til grund for udviklingen af delirium altid foreligger en årsag, og at forekomsten stiger, jo mere syg eller tæt på døden patienten er (3-8).

Konsekvenser
Undersøgelser viser, at der er en signifikant sammenhæng mellem udvikling af delirium og øget indlæggelsestid, dårligere genoptræningsresultat samt øget dødelighed (3-7, 9). Endvidere dokumenteres der en sammenhæng mellem udvikling af delirium og øget risiko for fald (9, 10).
En longitudinel follow-up-undersøgelse dokumenterer øget udvikling af demens hos patienter med postoperativ delirium (11).

Risikofaktorer for udvikling af delirium
I litteraturen peges på mange risikofaktorer for udvikling af delirium.

Risikofaktorer	**OR/RR (95% sikkerhedsinterval)**
Nedsatte kognitive evner	4. 2 (2.4 - 7.3)
Høj alder	3.3 (1.9 - 5.9)
Nedsat funktionsniveau	2.5 (1.2 - 5.2)
Øget comorbiditet	3.5 (1.5 - 8.2)
Nedsat syn og hørelse	3.5 (1.2 - 10.7)

(4, 5, 7-9, 12-15)

Udløsende årsager
Delirium er sekundært til og eventuelt første symptom på akut sygdom. Årsagerne er mange, og tilstanden beskrives som en multifaktoriel patofysiologisk mekanisme, som endnu ikke kan forklares (13). Forskellige studier dokumenterer flere udløsende årsagsfaktorer, som bør indgå i udredningen hos delirøse patienter.

Udredningen retter sig dels mod generelle årsager, som ses hos alle patienter uanset diagnose, dels mod specifikke årsager, som er relateret til patientens grundmorbus.
Nedenfor beskrives mulige generelle årsager, som skal overvejes / undersøges hos patienter, der udvikler delirium.

Patofysiologiske årsager

- Infektion – især urinvejsinfektion og pneumoni (4,14,15)
- Medikanmenter som opioider, corticosteorider, benzodiazepiner og præparater med antocholinerg effekt (15)
- Smerter (16,17)
- Søvnmangel (12)
- Dehydrering (12,16)
- Urinretention (12,16)
- Obstipation (12,16)
- Ernæringsdeficit (12,16)
- Hypoxi (12,16)
- Polyfarmaci – er der fortsat indikation for patientens medicin og doser? (12,16)
- Biokemiske forstyrrelser (fx se-natrium eller calcium, hypo- og hyperglykæmi, se-albumin (12,16,18)
- Hurtigt indsættwnde sygdom (19)

Psykosociale årsager

- Angst (14)
- Nye omgivelser (20)
- Nedsat syn og hørelse (12)

Patient- og pårørendeperspektiv
Den delirøse tilstand er en belastning for patienten, de pårørende og personalet.
I et kvalitativt studie interviewede forskerne 50 patienter efter ophør af den delirøse tilstand. Patienterne oplevede en invasion af tanker i et virvar af fortid og nutid. Oplevelserne blev opfattet som virkelige eller uvirkelige og ukendte.
Oplevelserne kunne enten være angstfremkaldende, neutrale eller glædelige scenarier. Som konklusion foreslår forfatterne, at en mulig tilgang til patienten er at bekræfte og støtte patienten i at fortælle om sine oplevelser både under og efter den delirøse periode (21).

Et amerikansk studie havde til formål at bestemme, om patienten kan huske, at de har været delirøse, samt hvor stor lidelse patienten og dennes pårørende oplever i forbindelse med den delirøse tilstand. I undersøgelsen indgik 99 patienter, der havde været delirøse vurderet ud fra DSM-IV og disses pårørende. 73 patienter (74%) kunne huske, at de havde været delirøse. 59 patienter (81%) oplevede tilstanden som lidelsesfuld, mod 11 (42%) af de patienter, der ikke kunne huske, at de havde være delirøse.

De symptomer, patienter, pårørende og sygeplejersker kunne genkalde sig, var følgende:

Symptom	Patient	Pårørende	Sygeplejersker
Vrangforestillinger	33%	46%	15%
Desorienteret i tid	58%	80%	68%
Desorienteret i sted	53%	76%	58%
Øget psykomotorisk aktivitet	56%	83%	49%
Berøringshallucinationer	12%	26%	10%
Synshallucinationer	51%	56%	14%
Hørehallucinationer	18%	31%	3%

Forfatterne konkluderer, at erindring om symptomer efter den delirøse tilstand forekommer hos de fleste patienter, og at de også er kilde til lidelse hos de pårørende(16).

En spørgeskemaundersøgelse, hvori indgik 300 pårørende til afdøde cancerpatienter, spurgte ind til, hvor belastende de enkelte symptomer blev oplevet under patientens delirium- tilstand. 195 pårørende (65 %) besvarede spørgeskemaet. Mere end 2/3 af de pårørende oplevede alle symptomer undtagen somnolens som belastende eller meget belastende, når de opstod ofte eller meget ofte. Det var især symptomerne som øget agitation (som f.eks. øget motorisk uro) og kognitive symptomer (som f.eks. besværet kommunikation og svært ved at huske), de pårørende oplevede som særligt belastende (17).

Fagligt perspektiv
I et kvalitativt studie interviewede forskerne 44 sygeplejersker, som deltog i plejen af patienter med delirium. Sygeplejerskerne fandt det svært at nå ind til patienternes virkelighed, pga. at patienterne var i en anden verden. De oplevede, at patienterne enten søgte ensomhed eller et fællesskab. Patienterne holdt en distance eller var mistænksomme overfor sygeplejerskerne. Sygeplejerskerne forsøgte på forskellig vis at komme i kontakt med patienten. De handlede imødekommende og forsøgte at forstå patienten. Denne tilgang resulterede nogle gange i kontakt og var beroligende for patienten, andre gange resulterede den i en øget vrede eller irritation hos patienten (18).

Specifik baggrund

Inden opstarten af farmakologisk behandling er det vigtigt, at den rigtige diagnose er stillet (se ”Klinisk retningslinje for screening af patienter for delirium”) og, at man har vurderet om nonfarmakologiske tiltag er tilstrækkelig intervention (se ”Klinisk retningslinjer til forebyggelse af delirium hos patienter ≥ 65 år”).
Den primære kurative behandling af delirium er målrettet årsagen eller årsagerne. Hos patienten med svære somatiske sygdomme kan årsagen til delirium ofte være multifaktoriel. Det er imidlertid ikke altid muligt at undgå de udløsende årsager eller behandle dem. Hvis patienten er forpint af dette, kan det i disse tilfælde være nødvendigt at supplere med en kortsigtet, symptomatisk, lindrende farmakologisk behandling målrettet delirium(19, 20)

Psykofarmaka har i mange år været det primære valg til behandling af delirium.
De første år anvendtes 1. generations antipsykotica, hvor haloperidol har været det primære præparat. De senere år har 2. generations antipsykotica også vundet indpas, med risperidon og olanzapin som de primært anvendte præparater (21).
Den farmakologiske behandling er en afvejning mellem de forskellige præparaters effekt, bivirkninger og pris (22).
Ud over behandling med psykofarmaka er kolinesterasehæmmere (donepezil og rivastigmine) også forsøgt anvendt til behandling af delirium. Dette på baggrund af en hypotese om, at en forstyrrelse i neurotransmittersyntesen kunne være en af de udløsende årsager til delirium. I et Cochrane-review vurderes kolinesterasehæmmere imidlertid ikke at spille en rolle i behandlingen af delirium. Der findes derfor ikke aktuelt beviser for, at kolinesterasehæmmere har effekt i behandlingen af delirøse patienter (23).
Enkelte steder i Danmark anvendes dehydrobenzperidol (DHB) i den farmakologiske behandling af den delirøse patient. Ved søgning på dette præparat (maj 2012) fremkommer ingen relevante artikler i forhold til behandling af delirium.
Der ud over bliver benzodiazepiner anvendt i behandlingen af den delirøse patients uro (24).
Der findes flere udenlandske kliniske retningslinjer indenfor dette område. Følgende tre har relevans for den farmakologiske behandling af delirøse patienter:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(19)
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorg (25)
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(9)

I retningslinje nr. 1 og 2 er det vanskeligt at vurdere, hvilke anbefalinger, der er baseret på litteraturen og hvilke der er egne ekspertvurderinger mens retningslinje nr. 3 er tydeligere på dette område. Vi har derfor valgt at lade os inspirere af retningslinjernes søgestrategi, udvælgelse af litteratur og sammenholder kun NICE´s konklusioner med litteraturgennemgangens resultater.
Da der aktuelt ikke findes evidens for farmakologisk forebyggelse af delirium behandles dette ikke nærmere ligesom den kliniske retningslinje ikke omfatter patienter med abstinensudløst delirium, da det kræver en anden behandlingsstrategi (26).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Det specifikke formål er at opstille anbefalinger for symptomatisk, farmakologisk behandling af delirium, så den delirøse patients symptomer reduceres og/eller behandles.

Patientgruppe

Alle voksne (≥ 18 år) patienter med delirium (ikke abstinensudløst) indlagt på hospital, hospice og i primærsektor.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Mere specifikt er retningslinjen målrettet læger og sygeplejersker med ansvar for behandling af patienter med delirium på sygehus, hospice og i primærsektoren.

Anden relevant litteratur

Denne retningslinje er en del af fire retningslinjer om delirium. Se nedenstående algoritme for et overblik.

Identificere risikofaktorer

- Nedsatte kognitive evner
- Høj alder
- Nedsat funktionsniveau
- Høj grad af comorbiditet
- Nedsat syn og hørelse

Identifikation af delirium (se klinisk retningslinje om CAM)

1. Akut indsættende og fluktuerende forløb (er der tegn på en akut ændring i patientens mentale tilstand i forhold til den habituelle? Varierer tilstand over døgnet, dvs. kommer og går den?)
2. Uopmærksomhed (kan man svare ja til, at patienten har svært ved at fastholde opmærksomhed, er let at distrahere, har svært ved at holde styr på det der er sagt?)
3. Uorganiseret tankegang (kan man svare ja til, at patientens tankegang er usammenhængende med vrøvlende irrelevant tale, uklare og ulogiske tanker eller uforudsigelige skift fra et emne til et andet?)
4. Ændret bevidsthed (kan man svare ja til at, at patientens bevidsthedsniveau er ændret?)

Identificere og behandle udløsende årsager

Patofysiologiske årsager

- Infektion – især urinvejsinfektion og pneumoni
- Medicamenter som opioider, corticostereoider, benzodiazepiner og præparater med anticholinerg effekt
- Polyfarmaci. Vurdere nødvendigheden af ordineret medicin
- Smerter
- Søvnmangel
- Dehydrering
- Ernæringsdeficit
- Urinretention
- Obstipation
- Hypoxi
- Biokemiske forstyrrelser (f.eks. Na, Ca, glucose, albumin)
- Hurtigt indsættende sygdom

Psykosociale årsager:

- Angst
- Nye omgivelser

Forebyggelse (se klinisk retningslinje om forebyggelse)

- Uddannelse og rådgivning af sundhedsfagligt personale
- Enkel, rolig og anerkendende omgang med patienten
- God nattesøvn (Undgå støj, give varm te eller mælk, afslapningsmusik, massage)
- Opmuntre til væske- og ernæringsindtag
- Sikre mave/tarm- og blærefunktion, evt. seponere blærekateter
- Mobilisering
- Kontinuitet i plejen, genkendelig døgnrytme
- Rolige og veloplyste omgivelser
- Reducere forstyrrende stimuli, eks. TV/radio, mange besøgende
- Ur og kalender på stuen med jævnlig orientering i tid og sted
- Personlige velkendte ting omkring patienten
- Sikre at briller/ høreapparater fungerer og anvendes
- Geriatrisk konsultation

Information (se klinisk retningslinje om interventioner til pårørende)

- Informere og udlevere pjece til pårørende
- Undervisning af sundhedsfagligt personale
- Informere patienten hvis det er muligt

Farmakologisk behandling (se klinisk retningslinje om farmakologisk behandling)

- Haloperidol anvendes som første valg, hvis døgndosis overstiger 4,5 mg bør Olanzapin eller Risperidon overvejes
- Benzodiazepiner bør ikke anvendes til behandling af delirium

Doseringsforslag:

- Startsdosis af haloperidol peroralt eller subcutant kan være 0,5-2 mg x 2-3/døgn. Hvis det tolereres godt uden bivirkninger kan det overvejes at øge dosis
- Startdosis for olazapin, peroralt 1,25 – 2,5 mg x 1/døgn. Vedligeholdelsesdosis 1,25-20 mg x 1/døgn, peroralt
- Startdosis for risperdon, peroralt 0,5 mg x 2/døgn. Vedligeholdelsesdosis 0,5-2 mg x 1-2/døgn

3. Grundlag

Symptomatisk farmakologisk behandling

1. **Haloperidol, olanzapin eller risperidon bør anvendes til symptomatisk, farmakologisk behandling af delirium. Da haloperidol er billigst anbefales det som førstevalgspræparat (A).**

2. **Olanzapin eller risperidon bør overvejes som alternativ til haloperidol til patienter som behøver højdosis haloperidol (4,5 mg/døgn) i symptomatisk behandling af delirium eller til patienter som udvikler ekstrapyramidale symptomer (A).**

3. **Benzodiazepiner bør ikke anvendes til behandling af delirium (A).**

Det fokuserede spørgsmål

Hvilken evidens er der for, at symptomatisk, farmakologisk behandling med haloperidol, olanzapin, risperidon og benzodiazepiner har reduktion af og eller behandlende effekt på delirium hos voksne patienter indlagt på hospital, hospice og i den primære sektor?

Litteratur og evidensgennemgang

Et af de første skridt i forhold til at definere en standard for optimal behandling af delirøse, hospitaliserede patienter blev taget i 1996. 30 hospitaliserede AIDS- patienter indlagt på Roosevelt Hospital Center i New York deltog i en randomiseret, kontrolleret undersøgelse, hvor effektiviteten og forekomsten af bivirkninger ved behandling med haloperidol, chlorpromazin (begge antipsykotikum) og lorazepam (bezodiazepin) blev klarlagt. Patienterne blev randomiseret til tre grupper behandlet med henholdsvis: haloperidol(N=11), chlorpromazin (N=13) og lorazepam (N=6). Indenfor de første 24 timer var der signifikant fald i delirium-symptomer vurderet ud fra Delirium Rating Scale i haloperidol- og clorpromazingruppen, mens det var uændret for lorazepam-gruppen. Den gennemsnitlige dosis det første døgn var henholdsvis 2,8 mg haloperidol (SD=2,4, range 0,8-6,3), 50,0 mg chlorpromazin (SD=3,6, range 10-70), og 3,0 mg lorazepam (SD=3,6, range 0,5-10,0). Efter 2. dag var der kun en lille eller ingen yderligere forbedring. Efter stabilisering af deliriumsymptomer det første døgn blev der efterfølgende givet en vedligeholdelsesdosis x 2 dagligt. Den gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis var haloperidol 1,4 mg (SD=1,2, range 0,4-3,6) chlorpromazine 36,0 mg (SD=18,4, range 10,0-80,0) og lorazepam 4,6 mg (SD=4,7, range 1,3-7,9). Halvvejs gennem studiet blev gruppen, der blev behandlet med lorazepam, stoppet pga. forværring af symptomer og mange bivirkninger. Lorazepam blev fjernet fra protokollen. Ingen patienter i haloperidol- eller chlorpromazinegruppen udviklede ekstrapyramidale bivirkninger. Det blev konkluderet, at tidlig intervention med haloperidol og chlorpromazine i relativt lave doser er effektiv i behandling af delirøse AIDS-patienter, mens behandling med lorazepam alene er ineffektiv og forbundet med bivirkninger (20) [Ib].

I et prospektivt Quasi-eksperimentelt studie fra 2004 blev den kliniske anvendelighed af olanzapin, som et alternativ til haloperidol i behandlingen af delirium, evalueret. I studiet indgik 73 patienter indlagt på en intensiv afdeling i Montreal. 45 delirøse patienter blev behandlet med en gennemsnitlig daglig dosis på 6,5 mg haloperidol (fra 1- 28 mg) mens 28 delirøse patienter blev behandlet med en gennemsnitlig daglig dosis på 4,54 mg olanzepine (fra 2,5 – 13,5 mg). Der blev dagligt foretaget en lang række vurderinger af patienterne. Heriblandt sværhedsgraden af delirium (Delirium Index- DI) og forekomsten af ekstrapyramidale symptomer. Resultatet var en sammenlignelig reduktion i DI over tid og uden forskel de to grupper imellem. I haloperidol gruppen fik 6 patienter en lav score i forhold til ekstrapyramidale symptomer, mens ingen i olanzapingruppen udviste tegn på dette. Ud fra dette studie, blev det konkluderet, at olanzapin er et sikkert alternativ til haloperidol i behandlingen af delirøse, kritisk syge patienter. Det bemærkes, at haloperidol er et billigere præparat end olanzapin (27) [Ib].

I et randomiseret, kontrolleret studie fra 2004 med hospitaliserede patienter fra 8 medicinske, intensive og onkologiske afdelinger på Korea University Medical Center blev den kliniske effekt af haloperidol og risperidon sammenlignet i behandlingen af delirium. 24 delirøse patienter blev delt i to grupper. 12 patienter blev behandlet med haloperidol, startdosis var 0,75 mg x 2/døgn, gennemsnitsdosis var 1,71 mg på studiets sidste dag (SD= 0,84, range = 1,0- 3,0). De resterende 12 patienter blev behandlet med risperidon, startdosis var 0,5 mg x 2/døgn, gennemsnitsdosis på 1,02 mg (SD= 0,4, range =0.5-2.0). Studiet viste signifikant forbedring fra udgangspunktet i The delirium Rating Scale (DRS) og The Memorial Delirium Assesment Scale (MDAS) i begge grupper. Der sås ingen signifikant forskel i forbedringen af DRS- og MDAS score de to patientgrupper imellem. En enkelt patient fra haloperidol-gruppen udviste mild ataksi, men derudover udviklede ingen patienter signifikante bivirkninger. Konklusionen var derfor, at der ikke var signifikante forskelle i effekt og responsrate mellem behandling med haloperidol og risperidon.
Det bemærkes, at den lille gruppe af patienter i studiet udgør en risiko for 'type II error', ligesom dosis-problematikken diskuteres. Det beskrives:

- at der endnu ikke er konsensus om, hvilken dosis antipsykotisk medicin, der er sufficient til at behandle delirium.
- at en lille dosis på 1-10 mg/døgn haloperidol normalt forbedrer delirium-symptomer.
- at der endnu ikke er etableret en dosisstrategi for risperidon på grund af færre samlede erfaringer og data.

Derudover er der anekdotisk data, der tyder på, at der er farmakokinetiske forskelle mellem asiatiske og ikke- asiatiske befolkningsgrupper (28) [Ib].

I et randomiseret, kontrolleret studie fra 2006 blev effekten af olanzapin og haloperidol sammenlignet. I alt 175 delirøse, hospitaliserede patienter fra et kinesisk hospital blev delt i en olanzapin-, en haloperidol- og en kontrolgruppe. Patienterne modtog behandling i 7 dage. Der var 29 patienter i kontrolgruppen, 74 patienter blev behandlet med olanzapin: 4.52±4.16 mg (range 1,25- 20 mg) og 72 patienter blev behandlet med haloperidol: 7.08 ± 2.26 (range 2.50-10 mg). Vurderet ud fra Clinical Global Impression Scale (CGI-GI) viste studiet signifikant effekt af olanzapin og haloperidol i forhold til kontrolgruppen ($P<0.01$). Der sås ikke signifikant forskel mellem effekten af olanzapin og haloperidol ($P>0.05$). Det blev derfor konkluderet, at olanzapin og haloperidol er lige effektive i behandlingen af delirium (29) [Ib].

I et Cochrane-review fra 2007(revurderet i 2009 uden ændringer i konklusionen) klarlægges effektiviteten af antipsykotika i behandlingen af delirium. Reviewet bygger på tre randomiserede, kontrollerede undersøgelser, der sammenligner effekten og forekomsten af bivirkninger ved behandling med de antipsykotiske præparater: haloperidol, risperidon, olanzapin.
Det konkluderes, at der ikke findes evidens for at behandling med lavdosis haloperidol (< 3.0 mg/døgn) har forskellig effekt fra olanzapin og risperidon, ligesom forekomsten af bivirkninger ved behandling med haloperidol er sammenlignelig med forekomsten af bivirkningen ved behandling med 2. generations antipsykotikum (olanzapin og risperidon).
På baggrund af et studie, der viser, at højdosis haloperidol (> 4,5 mg/døgn) var forbundet med flere bivirkninger, anbefaler forfatterne, at olanzapin og risperidon overvejes som førstevalgs præparat til patienter som

- behøver højdosis haloperidol i behandling af delirium eller
- har større sandsynlighed for at udvikle ekstrapyramidale symptomer.

Dette til trods for at olanzapin og risperidon ikke har vist sig at være bedre end haloperidol i den samlede respons til behandling af delirium. Forfatteren anbefaler, at man tager med i betragtningen:

- at olanzapin og risperdon også har bivirkninger,
- at behandlingen skal baseres på et individuelt klinisk skøn og,
- at haloperidol er et væsentligt billigere præparat (21) I[a].

Lignende konklusioner når Campbell et al. (2008/2009) frem til i et systematisk review, der inkluderer 13 RCT- studier. På baggrund af dette review støtter forfatterne brugen af haloperidol som førstevalg til symptomatisk behandling af delirium. Det bemærkes, at studierne afslører, at delirøse patienter har forbedringer af deliriumsymptomer selv med lave doser haloperidol. En gennemsnitlig daglig dosis på 6,5 mg. Bivirkninger var sjældne på tværs af alle studier og der var ingen evidens for alvorlige ekstrapyramidale bivirkninger i nogen af behandlings-grupperne. Det konkluderes desuden, at benzodiazepiner ikke bør tages i betragtning i behandling af delirium på grund af dårlige resultater med disse. (30) [Ia].

I et Cochrane review fra 2009 vurderes benzodiazepiners effekt i behandling af delirium. Kun et randomiseret, kontrolleret studie (RCT) opfyldte selektionskriterierne.
Der findes i dette studie ingen tilstrækkelige beviser for brugen af benzodiazepiner i behandlingen af delirøse patienter.
Studiet viste også at benzodiazepin som bivirkning øgede varigheden af coma. Dette sammenholdes i reviewet med Breibart (1996), hvor gruppen, der blev behandlet med lorazepam, blev stoppet på grund af en forværring af symptomerne, der blandt andet omfattede kraftig sedering. De påpeger dette tyder på, at benzodiazepiner brugt til behandling af delirium, kan forværre deliriumsymptomerne.
På denne baggrund konkluderes, at brugen af benzodiazepiner på nuværende tidspunkt ikke kan anbefales til behandling af delirium hos hospitaliserede patienter (24) [Ia].

Litteraturgennemgangen viser:

- at studierne er rettet mod effekten af præparaterne og ikke mod en specifik dosering af de enkelte præparater.

- at haloperidol er effektiv til behandlingen af delirium.
- at olanzapin og risperidon er et sikkert og effektivt alternativ.
- at benzodiazepiner ikke viser sig egnet i behandlingen af delirium og at de derimod kan forværre symptomerne.
- at der generelt ses relative få bivirkninger ved behandling med lave doser af haloperidol, olanzapin og risperidon.
- at der er set flere ekstrapyramidale bivirkninger ved behandling med høj-dosis haloperidol (> 4,5mg/døgn).

Sammenfattet er haloperidol, olanzapin og risperidon lige effektive i behandlingen af delirium. Ved behandling med lave doser er der relativt få bivirkninger mens der er påvist flere bivirkninger forbundet med højdosis haloperidol.
Dette understøttes af NICE, der har undersøgt den bedste farmakologiske intervention for behandling af delirøse patienter i forhold til effektivitet, sikkerhed og økonomi.
De anbefaler en kortsigtet behandling med haloperidol eller olanzapine, hvor der startes med lavest klinisk passende dosis og titreres med opmærksomhed på symptomerne (9).

Specifik dosering

4. Da der ikke er fundet studier, der sammenligner effekten på delirium ved forskellige doser af ovennævnte farmaka bør dosering med de forskellige farmaka bero på lægens vurdering af patientens samlede situation (D) (se bilag 6a og 6b for doseringsforslag).

Det fokuserede spørgsmål

Hvilken evidens er der for specifik dosering af haloperidol, olanzapin, risperidon og benzodiazepiner i forhold til reduktion og/eller behandlende effekt af voksne patienter med delirium indlagt på hospital, hospice og i den primære sektor?

Litteratur og evidensgennemgang

I litteratursøgningen blev der ikke identificeret studier, der sammenlignede forskellige doseringer af haloperidol, olanzapin, risperidon eller benzodiazepiner med det formål at finde frem til, om der var en dosering af de enkelte farmaka, der var mest effektiv til at behandle delirium.

Rationale

Da der ikke er fundet studier, der besvarer ovenstående fokuserede spørgsmål er det valgt i formuleringen af anbefalingen at benytte formuleringen … *"bør dosering med de forskellige farmaka bero på lægens vurdering af patientens samlede situation".*

Bemærkninger og overvejelser

Generelt bør der udvises forsigtighed ved behandling med 1. og 2. generations antipsykoticum hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (31).

Da præparaterne er lige effektive i behandlingen af delirium, vil der blive taget omkostningshensyn i retningslinjens anbefalinger.

Dagsprisen er pr. 27. maj 2013:

Tbl. haloperidol á 2 mg:	0,6 kr./stk.
Tbl. olanzapin á 2,5 mg:	1,2 kr./stk.
Tbl. risperidon à 1 mg:	2,0 kr./stk.(31)

Vi mener derfor haloperidol skal være første valg i behandlingen af delirium.

Anbefalingerne i retningslinjerne er endnu ikke afprøvet på målgruppen.
Der kan yderligere spares mange indlæggelsesdage og dermed økonomiske ressourcer, hvis delirium opspores og forebygges (32, 33).

4. Referencer

1. Who. Organic Mental Syndromes and Disorders. DSM-III-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. 1987.WHO. The ICD- 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. World Health Organization, Geneva1992.
2. Hanley C. Delirium in the Acute Care Setting. MEDSURG Nursing. 2004;13(4):217-25.
3. Brown TM, Boyle MF. ABC of psychological medicine. BMJ. 2002;325:644-7.
4. Furlaneto ME, Garcez-Leme LE. Delirium in elderly individuals with hip fracture: causes, incidence, prevalence, and risk factors. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2006;61(1):35-40.
5. Olofsson B, Lundstrom M, Borssen B, Nyberg L, Gustafson Y. Delirium is associated with poor rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. Scandinavian Journal of Caring Sciences. 2005;19(2):119-27.
6. Lam PT. Delirium in a palliative care unit.11:126-33. Prog Palliative Care. 2003.
7. Ljubisavljevic V, Kelly B. Risk factors for developmentof delirium among oncology patient. General Hospital Psychiatry. 2003;25:345-52.
8. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. Cancer. 2000;89(5):1145-9.
9. NICE clinical guideline. Delirium: Diagnosis,prevention and management. National Institute for Health and Clinical Execellence. 2010.
10.Pautex S, Herrmann FR, Zulian GB. Factors associated with falls in patients with cancer hospitalized for palliative care. Journal of palliative medicine. 2008;11(6):878-84.
11.Lundstrom M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. Journal of the American Geriatrics Society. 2003;51(7):1002-6.
12.Holroyd-Leduce JM, Khandwala F, Sink KM. How can deliriumbest be prevented and managed in older patients in hospital. CMAJ 2010;182(5):465-470.
13.Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. Acta Orthopaedica Scandinavica. 2004;75(4):378-89.
14.Edlund A, Lundstrom M, Lundstrom G, Hedqvist B, Gustafson Y. Clinical profile of delirium in patients treated for femoral neck fractures. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999;10(5):325-9.
15.Moyer DD. Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life. The American Journal of Hospice & Palliative Care. 2011;28(1):44-51.
16.Bruera E, Bush SH, Willey J, Paraskevopoulos T, Li Z, Palmer JL, et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. Cancer. 2009;115(9):2004-12.
17.Morita T, Hirai K, Sakaguchi Y, Tsuneto S, Shima Y. Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients. Psychosomatics. 2004;45(2):107-13.
18.Andersson EM, Hallberg IR, Edberg AK. Nurses' experiences of the encounter with elderly patients in acute confusional state in orthopaedic care. International journal of nursing studies. 2003;40(4):437-48.
19.Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(4):436-73.

20.Breibart WM, R. Platt, MM. Weisman, H. Derevenco, M. Grau, C. Corbera, K. Raymond, S. Lund, S. Jacobsen, P. A Double-Blind trial of Haloperidol, Chlorpromazine and Lorazepam in the Treatment of Delirium in Hospitalized AIDA Patients. The American Journal of Psychiatry. 1996.
21.Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. Cochrane Database Syst Rev. 2007(2):CD005594.
22.Strickland J. Antipsychotic terapy: risks and benefits at end of life. Progress in Palliative Care. 2010;vol. 18 no. 3.
23.Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):CD005317.
24.Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD006379.
25.Heledirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon I kreftomsorg [Available from: http://www.helsedirektoratet.no/kreft/publikasjoner/.
26.Siddigi NH, R. Britton, AM. Holmes, J. Interventions for preventing delirium in hospitalized patients (review). The Cochrane Collaboration. 2009;the Cochrane Libary 2009.
27.Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive Care Med. 2004;30(3):444-9.
28.Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. Psychosomatics. 2004;45(4):297-301.
29.Hu HD, W. Yang, H. Liu, Y. . Olanzapin and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006;vol 10 no. 42.
30.Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults--a systematic evidence review. J Gen Intern Med. 2009;24(7):848-53.
31.medicin.dk. [Available from: http://www.medicin.dk.
32.Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. Journal of the American Geriatrics Society. 2008;56(5):823-30.
33.Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Annals of Internal Medicine. 1990;113(12):941-8.

5. Metode

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

Litteratursøgning

Til udarbejdelse af denne retningslinje er der søgt artikler i følgende databaser i maj 2011:

- Cochrane
- Cinahl
- Psychinfo
- Embase
- Pubmed

De anvendte MESH-termer og søgeord er: Delirium, drugtherapi, palliative care, terminal care, terminal ill, neoplasm, haloperidol, olanzapin, risperidon, neuroleptic drugs, benzodiazepines, sedatives, dose, hospitalization, primary Health Care
Se søgestreng bilag 3.

Desuden er der søgt efter eksisterende guidelines på NHS Health Information Resourses:

- National library of guidelines (includes NICE guidelines)
- NICE Guidance (only)
- Clinical Knowledge Summaries TRIPdatabase.com

Følgende limits har været anvendt:

- 2000-2011
- Engelsk, dansk, norsk, svensk

I Pubmed desuden:

- Clinical trial. Meta-analysis, practice guideline, Randomized controlled trial.

I Embase desuden:

- Evidence based medicine or meta-analysis or systematic review.

Desuden håndsøgt på referencer udvalgt i den systematiske litteratursøgning.

Udvælgelse af litteratur
Inklusionskriterier:
Der er primært udvalgt litteratur efter bedste evidensniveau. Dvs. metaanalyser, systematiske reviews eller randomiserede kontrollerede undersøgelser. Desuden er medtaget eksisterende kliniske retningslinjer.

Eksklusionskriterier:
Vi har ekskluderet artikler som primært

- omhandler abstinensudløst delirium
- omhandler forebyggelse af delirium
- indeholder oversigtsartikler og cases, pga. lav evidensniveau

Søgeprotokol fremgår af bilag 4.

Der blev som udgangspunkt søgt efter behandling af delirium hos patienter i palliativt forløb. Det viste sig at der i litteratursøgningen fremkom referencer, hvor en bred patientgruppe var repræsenteret (intensive, medicinske, kirurgiske og onkologiske patienter). Pga. der var studier på tværs af patientgrupper valgte vi, at retningslinjen skulle gælde bredt dvs. ikke kun for palliative patienter med delirium. Retningslinjen ønskede vi også skulle være gældende for primærsektoren og for at sikre at vi ikke havde overset noget litteratur fra primærsektoren blev der foretaget en søgning med de oprindelige søgeord i kombination med hospitalization og primary care (se bilag 3). Patientgruppen blev herefter udvidet til at gælde voksne patienter indlagt på hospital, hospice og i primær sektor.

I 2012 blev der foretaget en supplerende søgning på Droperidol pga. der ikke var søgt på denne type farmaka i den oprindelige søgning, men det gav ingen relevante artikler (se bilag 3).

Litteraturgennemgang

Litteratursøgningerne i databaserne gav 561 hits og 7 kliniske retningslinjer (se bilag 3 og 5). Efterfølgende håndsøgning i artiklernes referencelister resulterede i 3 artikler og 1 klinisk retningslinje. Litteratursøgningen resulterede således i sammenlagt 572 artikler og kliniske retningslinjer.

Abstracts og guidelines blev gennemgået af gruppens medlemmer. På baggrund af eksklusionskriterierne samt gengangere blev 518 abstracts og alle de kliniske retningslinjer frasorteret.

De resterende 46 artikler blev læst af gruppens medlemmer. Artiklerne blev læst ved brug af tjekliste udarbejdet af sekretariat for referenceprogrammer (10). Ved et fælles møde med gruppens medlemmer og med vejledning af overlæge Bodil Jespersen, bliver yderligere 37 artikler sorteret fra på grund af metodiske svagheder. Mange af disse var oversigtartikler baseret på samme studier.

Stillet op i mod det fokuserede spørgsmål, inklusionskriterierne, den høje validitet i studierne og ud fra konsensus i gruppen blev 7 artikler udvalgt. Se flowchart i bilag 5 og evidenstabel i bilag 6.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet, i konsensus af gruppens 3 medlemmer, ud fra de konklusioner de 7 artikler har bragt.

Interessentinvolvering

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidragsydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.
Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

Høring og godkendelse

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring inkluderende DMCG-PAL´s bestyrelse og derigennem de faglige og videnskabelige selskaber samt de specialiserede institutioner i palliativ indsats.
Bedømmelsesprocessen er beskrevet på:www.cfkr.dk
Godkendt af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer og DMCG-PALs bestyrelse, efter intern og ekstern bedømmelse. Den kliniske retningslinje er kvalitetsvurderet i henhold til retningslinjer fastlagt af centrets Videnskabelige Råd og vedtaget af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer.
(www.kliniskeretningslinjer.dk/godkendelsesprocedurer).

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne retningslinje udløser betydelig merudgift

Forfattere

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisering af det palliative område under DMCG.dk, der finansieres af Danske Regioner) www.dmcgpal.dk

- Mette Egelund Julin, sygeplejerske, Hospice Djursland.
- Charlotte Tambo Holm, sygeplejerske, Hospice Vendsyssel.
- Lis Lang, sygeplejerske, Hospice Søholm.

Kontaktperson:

- Mette Egelund Julin, sygeplejerske, Hospice Djursland, tlf.: 87773339, mail: mette.julin@hospicedjursland.dk

Konsulenter:

- Bodil Jespersen, overlæge, Det Palliative Team i Århus. Har været konsulent på udarbejdelsen af retningslinjen, herunder udvælgelse af relevant litteratur og udarbejdelse af doseringsforslag.
- Marianne Espenhain Nielsen, bibliotekar, Palliativt Videnscenter. Har foretaget systematisk litteratursøgning. Birgit Villadsen, MPH, oversygeplejerske Palliativ Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital. Har været overordnet tovholder og metodevejleder.
- Mathilde Rasmussen, cand.scient.san.publ. DMCG-PAL sekretariat. Har metodevurderet retningslinjen.
- Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ. DMCG-PAL sekretariat. Har metodevurderet retningslinjen.

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter.

6. Monitorering

Standard
95 % af de delirøse patienter, der har haft behov for farmakologisk behandling er blevet behandlet med enten haloperidol som førstevalg eller olanzapin/risperidon som alternativ til haloperidol ved behov for højdosis haloperidol.

Indikator
Andelen af delirøse patienter med behov for farmakologisk behandling, der behandles med haloperidol som førstevalg eller olanzapin/risperidon som alternativ til haloperidol ved behov for højdosis haloperidol.

Monitoring
I databaser spørges:

- Har den delirøse patient haft brug for farmakologisk behandling?
  - Ja □
  - Nej □ (besvar ikke mere)
- Er den delirøse patient blevet behandlet med haloperidol som førstevalg?
  - Ja □
  - Nej □
- Er den delirøse patient blevet behandlet med olanzapin eller risperdon som alternativ til haloperidol?
  - Ja □
  - Nej□

7. Bilag

Bilag 1:	Resume
Bilag 2:	Søgestreng
Bilag 3:	Søgeprotokol
Bilag 4:	Flowchart
Bilag 5:	Evidenstabel
Bilag 6a:	Oversigt over dosis
Bilag 6b:	Doseringsforslag

Bilag 1

RESUME **Klinisk retningslinje for farmakologisk behandling af patienter med delirium**			
Arbejds-gruppe	Mette Egelund Julin, sygeplejerske, Hospice Djursland Charlotte Tambo Holm, sygeplejerske, Hospice Vendsyssel Lis Lang, sygeplejerske, hospice Søholm Kontaktperson: Mette Egelund Julin, mette.julin@hospicedjursland.dk		
Godkendt af	Godkendt af Center for Kliniske retningslinjer, den 15.juli 2013	Dato for revision: 15.januar 2016	Ophørs dato: 14.juli 2016
Baggrund	Delirium er en hyppigt forekommende tilstand, som er en belastning for patienter, pårørende og personale. For at kunne afhjælpe symptomerne forudsættes det, at den rigtige diagnose stilles. Herefter opstartes en målrettet behandling mod årsagen eller årsagerne og det vurderes om nonfarmakologiske tiltag kan være tilstrækkelig. Hvis behandling ikke er mulig eller denne er for lang tid om at virke, er det nødvendigt at supplere med farmakologisk behandling målrettet delirium (2). Antipsykotika (1. generation) med haloperidol som det primære præparat har været anvendt. I de senere år har de atypiske antipsykotika (2. generation) præparater som risperidon og olanzepin vundet indpas (3). Derudover er præparater som kolonisterasehæmmere og benzodiazepiner blevet anvendt (5,6). Patientgruppen omfatter alle voksne patienter (≥18 år) indlagt på hospital, hospice og primær sektor.		
Formål	Formålet er at opstille anbefalinger for symptomatisk, farmakologisk behandling af delirium, så den delirøse patients symptomer reduceres og/eller behandles.		

Anbefalinger	1. Hvilken evidens er der for, at symptomatisk, farmakologisk behandling med haloperidol, olanzapin og benzodiazepiner har reduktion af og eller behandlende effekt på delirium hos voksne patienter indlagt på hospital, hospice og i den primære sektor? 1.1. Haloperidol, olanzapin eller risperidon bør anvendes til symptomatisk, farmakologisk behandling af delirium. Da haloperidol er billigst anbefales det som førstevalgspræparat. (3) (Ia) **A**. 1.2. Olabzapin eller risperidon bør overvejes som alternativ til haloperidol til patienter som behøver højdosis haloperidol (4,5 mg/døgn) i symptomatisk behandling af delirium eller til patienter som udvikler ekstrapyramidale symptomer (3) (Ia) **A**. 1.3. Benzodiazepiner bør ikke anvendes til behandling af delirium (6) (Ia) **A**. 2. Hvilken evidens er der for specifik dosering af haloperidol, olanzapin, risperidon og benzodiazepiner, i forhold til reduktion og/eller behandlende effekt af voksne patienter med delirium indlagt på hospital, hospice og i den primære sektor? 2.1. Der kan ikke opstilles anbefalinger om dosering af de forskellige farmaka, da der ikke er fundet studier, der sammenligner effekten på delirium ved forskellige doser af ovennævnte farmaka (se bilag 6a og 6b for doseringsforslag).

Bilag 2

Søgestreng, farmakologisk behandling af patienter med delirium

2. februar 2012

Dato	Database	Søgetermer	Limits	hits	Udvalgte
05.05.2011	Pubmed	• "Delirium/drug therapy"[Mesh] AND • "Palliative Care"[Majr] OR • "Terminal Care"[Mesh] OR • "Terminally Ill"[Majr])	English, Danish, Norwegian, Swedish	23	3
05.05.2011	Pubmed	• Delirium/drug therapy"[Mesh] AND • "Haloperidol/therapeutic use"[Mesh] OR • "olanzapine" [Supplementary Concept] OR • "Risperidone/therapeutic use"[Mesh] OR • "Benzodiazepines/therapeutic use"[Mesh]	Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish, published in the last 10 years	19	5
05.05.2011	Cochrane	• MeSH descriptor: [Delirium] explode all trees 1, 2 and 3 with qualifiers: [Drug therapy – DT]	From 2000 to 2011	29	15
17.05.2011	Cinahl	• "Neoplasms" AND • "Delirium" AND • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill Patients+" OR	01.01.2000 - 31.05.2011 Danish, English, Norwegian, Swedish	77	4

		• "Cancer Patients"			
17.05.2011	Cinahl	• "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill Patients+" AND • "Neoplasms" AND • "Delirium" AND • "Delirium/DT"		14	2
17.05.2011	Cinahl	• "Antipsychotic Agents" OR • "Sedation" OR • "Antianxiety Agents, Benzodiazepine" OR • "Risperidone" OR • "Olanzapine" OR • "Haloperidol" AND • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill Patients+" AND • "Delirium")		21	5
18.05.2011	PsycINFO	• DE "Neoplasms" AND • MM "Delirium" AND • DE "Drug Therapy" AND • Limiters - Published Date from: 20000101-20110531; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish Search modes - Boolean/Phrase		9	1

		NOT • DE "Palliative Care" OR • DE "Terminal Cancer" OR • DE "Terminally Ill Patients" OR • DE "Hospice"			
18.05.2011	PsycINFO	• "Delirium" AND • "Palliative Care" OR • DE "Terminal Cancer" OR • DE "Terminally Ill Patients" • OR "Hospice" AND • "Haloperidol" OR • "Olanzapine" OR • "Risperidone" OR • "Neuroleptic Drugs" OR • "Benzodiazepines" OR • "Sedatives"		13	1
Uge 17 2011	EMBASE	• delirium/dt [Drug Therapy] AND • haloperidol/dt [Drug Therapy] • olanzapine/dt [Drug Therapy] • risperidone/dt [Drug Therapy] • benzodiazepine derivative/dt [Drug Therapy]	evidence based medicine or meta analysis or "systematic review") danish or english or norwegian or Swedish 2000 - 2011	49	5
Uge 17 2011	EMBASE	• delirium/dt [Drug Therapy] AND • palliative therapy OR	evidence based medicine	9	2

		• terminal care OR • terminally ill patient	or meta analysis or "systematic review") danish or english or norwegian or Swedish 2000 - 2011		
Supplerende søgning I 2012 med primærsektoren					
10.09.2012	Pubmed	• "Hospitalization"[Mesh] OR • "Primary Health Care"[Mesh]) AND • "Delirium"[Mesh] AND • "Palliative Care"[Mesh] AND • haloperidol OR • olanzapine OR • risperidone OR • neuroleptic drugs OR • benzodiazepines OR • sedatives		1	0
10.09.2012	Cinahl	• "Hospitalization"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] AND • Delirium AND • Palliative care OR terminal Care OR terminal ill OR neoplasm AND • Drug therapy OR dose AND • haloperidol OR • olanzapin OR • risperidon OR • neroleptic drugs OR		0	0

		benzodiasepins OR • sedatives			
10.09.2012	EMBASE	• "Hospitalization"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] AND • Delirium AND • Palliative care OR terminal Care OR terminal ill OR neoplasm AND • Drug therapy OR dose AND • haloperidol OR • olanzapin OR • risperidon OR • neroleptic drugs OR benzodiasepins OR • sedatives		0	0
Søgninger på Droperidol					
10.05.2012	Cinahl	• "Droperidol"		290	0
09.05.2012	Cochrane	• MeSH descriptor Delirium explode all trees with qualifier: DT • AND • MeSH descriptor Palliative Care OR • MeSH descriptor Terminal Care OR • MeSH descriptor Terminally Ill • AND • MeSH descriptor Droperidol		0	0
09.05.2012	Pubmed	(• "Delirium/drug therapy"[Mesh] AND • "Droperidol"[Mesh]) OR (	English, Danish, Norwegian, Swedish, Publication Date from 2000/01/01 to	2	0

		• "Palliative Care"[Mesh] OR • "Terminal Care"[Mesh] OR • "Terminally Ill"[Mesh]) AND • "Droperidol"[Mesh])	2012/05/09		
09.05.2012	EMBASE	• delirium/dt [Drug Therapy AND • droperidol AND • palliative therapy • terminal care OR • terminally ill patient		4	0
09.05.2012	PsycINFO	• exp Delirium AND • droperidol.mp.	danish or english or norwegian or swedish) and "2000 - Current"	1	0
I alt				**561**	**43**

Bilag 3

Søgeprotokol, farmakologisk behandling af patienter med delirium

2. februar 2012

Søgeord

Patientgruppe : Delirium

AND

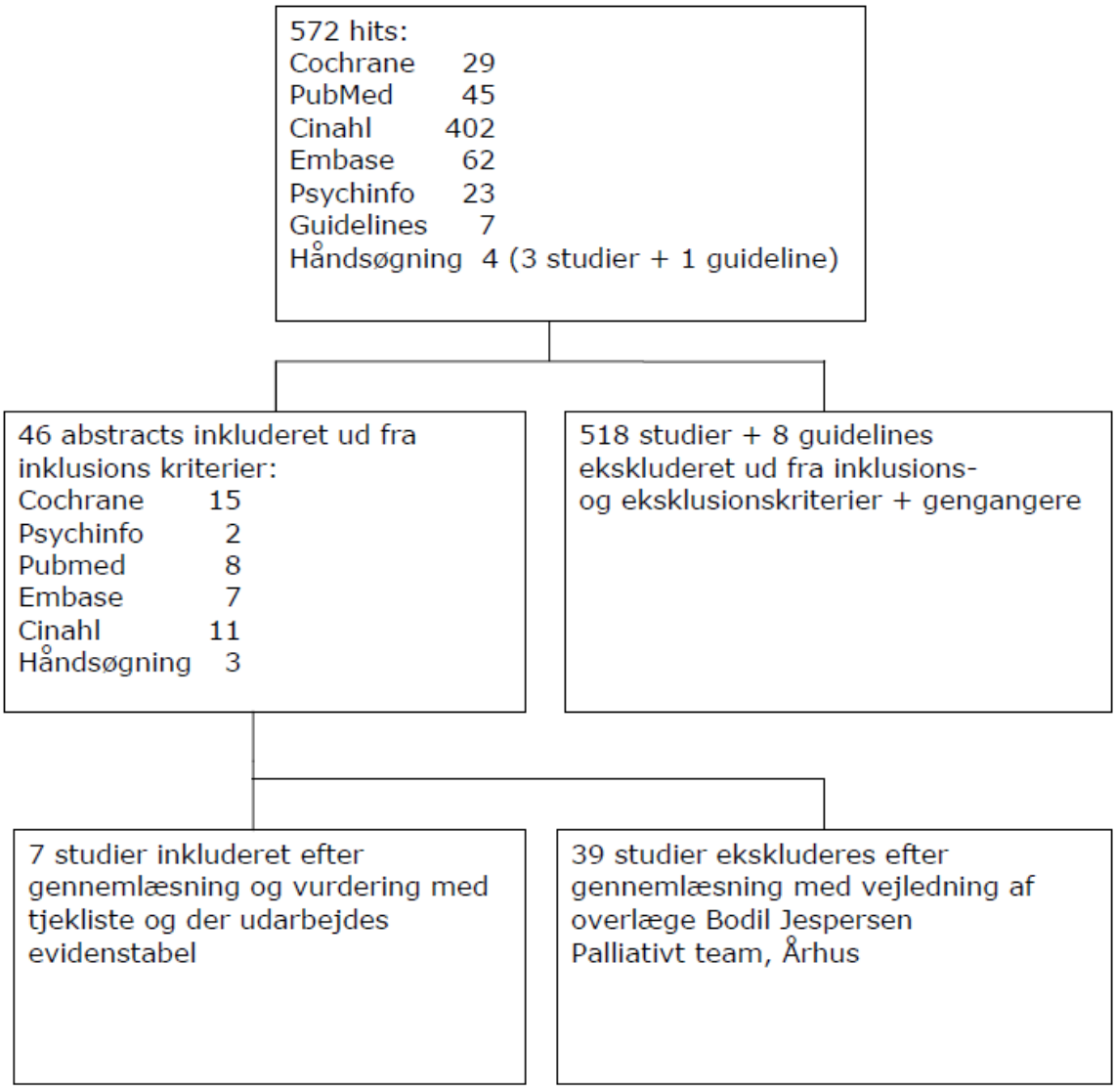
Emne : Palliative care OR terminal Care OR terminal ill OR neoplasm
Drug therapy OR dose OR hospitalization OR primary Health Care
AND

Områder der skal belyses i emnet : haloperidol OR olanzapin OR risperidon OR neroleptic drugs OR benzodiasepins OR sedatives

Udvælgelseskriterier		**Databaser**
Inklusion	**Eksklusion**	
Litteraturtype: Metaanalyse RCT Systematic reviews Guidelines **Limits:** Adults ≥ 18 år Sprog:engelsk, dansk, norsk, svensk Periode: 2000-2011 **Patientpopulation:** Voksne patienter ≥18 indlagt på hospital, hospice eller i primærsektoren	Abstinensudløst delirium Forebyggelse af delirium Cases Oversigtsartikler	**Databaser :** The Cochrane library PubMed Cinahl Embase Psychinfo NHS Health Information Resourses TRIPdatabase.com **Håndsøgning:** Ud fra referencelister

Bilag 4

Flowchart, farmakologisk behandling af patienter med delirium 1.februar 2012



Bilag 5

Evidenstabel over farmakologisk, symptomatisk behandling af delirium

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Breibart W et al (2)	1996	RCT	++	244 ikke delirøse aids patienter gav tilsagn om at deltage i studiet. 30 hospitaliserede aids patienter som havde delirium ifølge DSM-III-R kriterier og scorede 13 eller mere i delirium rating scale blev inkluderet i studiet over en 28 måneders data opsamlings periode 77 % (23) var mænd	Opstart haloperidol per oral eller i.m 0,25 mg/ 0,125 mg Chlorpromazin per oralt eller i.m 10 mg / 5 mg Lorazepam per oralt eller i.m 0,5 mg / 0,2 mg Vurderet hver time med delirium rating scale inkluderet Mini mental State og extra pyramidal sympton	Gennemsnitlig brug af haloperidol i de første 24 timer: 2,8 mg (0,8-6,3) Gennemsnitlig brug af Chlorpromazin i de første 24 timer 50 mg (10-70) Gennemsnitlig brug af lorazepam i de første 24 timer: 3,0 (0,5-10) Gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis	**Håndsøgning** Lorazepam gruppen blev stoppet undervejs og radomiseret til de to andre grupper. Svært at gennemskue hvorledes det påvirker resultatet i de to andre grupper. Det er ikke nævnt om man behandler de udløsende årsager til delirium samtidig (infektion). I denne undersøgelse har lavdosis neuroleptica

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
				23 % (7) var kvinder	rating scale. Hvis DSR > 13 øges dosis ifølge fastlagt skema. Ved stabilisation, som var når patienten sov, var rolig, ikke hallucineret eller havde DSR< 12 fik patienten en vedligeholdelses dosis, som startede dag 2 og frem til dag 6 i behandlingsprotokollen. Vedligeholdelsesdosis var lig med halvdelen af de første 24 timers ordinerede dosis, givet over 2 gange dagligt	fra dag 2 Haloperidol 1,4 mg (0,4-3,6) Chlorpromazin 36 mg (10-80) Lorazepam 4,6 mg (1,3-7,9) Alle 6 patienter, som modtog lorazepam udviklede behandlings begrænsende bivirkninger som oversedering, ataksi og øget konfusion. Lorazepam blev taget ud af protokol og de tilbageværende patienter blev randomiseret til endten haloperidol eller chlorpromazine.	været effektiv i modsætning til andre undersøgelser, hvor der er blevet brugt større doser. Der er set ved ældre, cancerpatienter og nu AIDS pt., men han skriver ikke nærmere om hvor han har det fra. De foreslår selv at det kan skyldes den tætte observation med øgning hver time ved mangel på effekt. De nævner også det evt. kan skyldes sygdomsspecificerede mekanismer. Rapporter foreslår at HIV effekter på subcortical struktur i hjernen resulterer i

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						Haloperiodol samt chlorpromazin i små doser gav signifikant forbedringer af delirium-symptomer. Forbedringer af delirium-symptomer blev set indenfor de første 24 timer Extrapyramidale bivirkninger: Ingen af patienterne udviklede dystoniske og dyskinetiske symptomer.	øget følsomhed overfor virkning af neuroleptica

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Skrobik YK et al (11)	2004	Prospektivt, quasi randomiseret RCT, ikke doubbel blind	++	73 patienter i aldersgruppen 18-75 år indlagt på intensiv afdeling på Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal. Patientgruppen der modtog haloperidol var på 45 personer mens der var 28 i olanzapingruppen. Der er et lidt lavere aldersgennemsnit i haloperidol gruppen (63,2) mod (67,50) i olanzapingruppen ellers ingen signifikant forskelle mellem de to grupper.	**Formål:** At evaluere sikkerhed og klinisk anvendelighed af olanzapin som et alternativ til haloperidol i behandlingen af delirium i en intensiv afdeling. **Interventionen:** Ud fra en randomisering fordelt på lige/ ulige dage blev henholdsvis haloperidol (med en begyndelses-dosis på 2,5 – 5 mg hver 8. time) og olanzapin (startdosis 5 mg/ døgn) ordineret og	Patienter i haloperidolgruppen fik en gennemsnitlig daglig dosis på 6,5 mg (fra 1mg – 28mg) sammenlignet med en gennemsnitlig daglig dosis på 4,54 mg (2,5 til 13,5 mg) for olanzapingruppen. Iv ”rescue haloperidol” blev primært anvendt den første dag: 19 ud af 45 i haloperidolgruppen (1-5mg) mod 10 ud af 28 i olanzapin gruppen. På dag 2 modtog 5 patienter rescue haloperidol (1-3 mg) (hvilke?) mens kun 1	Per oral administration blev valgt da olanzapin ikke på dette tidspunkt fandtes i en parenteral form. Det noteres at den enterale systemiske absorbtion kan være upålidelig hos intensive patienter og at biotilgænge-ligheden derfor kan være nedsat. Den mulige nedsatte biotilgængelighed må dog være ens gældende ved begge præparater. Brugen af rescue haloperiol i olanzapingruppen diskuteres. Set i forhold til haloperidols halveringstid og det lille

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					adm. oralt eller pr. sonde indenfor de to første timer efter diagnosticeringen af delirium. Patienter over 60 år modtog en lavere startdosis. Efterfølgende titrering blev baseret på kliniske bedømmelse. Ved patienter som blev agiterede under forsøget var det tilladt at bruge IV. haloperidol: "rescue haloperidol" Objektive evalueringer blev udført dagligt af en kliniker eller forsknings-sygeplejerske, der var	patient fra olanzapingruppen modtog haloperidol på dag 3. En sammenlignlig reduktion i DI over tid blev observeret i begge grupper uden forskel på haloperidolgruppen og olanzapingruppen. Dosis af "rescue haloperidol" opioider, sederende medikamenter (% benzodiazepiner) Ramsey score, vitale tegn og leverfuntions test var ikke forskellige de to	antal patienter der modtager rescue haloperidol efter den første dag vurderes det at det næppe er haloperidolen der er den generelle set fremmende behandling i denne gruppe. Det bemærkes at studiets største begrænsning er den ulige fordeling mellem de to behandlingsgrupper. Medicin-fordelings skulle idealt have været helt tilfældig og skjult. Den behandlende læge og sygeplejerske er ikke blindet til det

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					blindet til det udleverede medicin. Målingerne der dagligt blev indhentet fra dag et og op til max. fem dage var baseret på 10 vurderinger: 1. vitale tegn 2. leverfunktions test 3. daglig dosis af forsknings-medikamentet 4. daglig dosis af "rescue halopiridol" 5. daglig dosis af sedations-medikamenter hvis det blev anvendt til sedering	grupper i mellem. I forhold til ekstra-pyramidale bivirkninger fik 6 patienter i haloperidol-gruppen en lav score mens ingen i olanzapin-gruppen. Ingen patienter modtog antiparkinsonmidler profylaktisk eller behandlende. Der blev ikke observeret bivirkninger i olanzapingruppen. Olanzapin ser ud til at være et sikkert	behandlende stof. Randomiseringen (lige/ulige dage) kan være blevet gennemskuet af det behandlende team og det er derved en mulig bias for resultatet og er derfor vurderet som quasi randomiseret i NICE. Det noteres at Olanzapin er et dyrere præperat end Haloperidol OBS: Økonomisk støtte fra Zyprexa fund, Eli-Lilly

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					6. daglig dosis af antiparkinson-midler ordineret til ekstrapyramidale bivirkninger 7. Delirium index (DI) – baseret på en scala til vurdering af delirium sværhedsgraden Denne vurdering blev udført af én af tre særligt uddannede til dette (to forsknings-sygeplejersker og en læge) de var alle blindede	alternativ til Haloperidol i behandlingen af akut delirium hos intensive patienter. Dog begrænser den lille patientgruppe den statistiske evaluering af bivirkninger i begge grupper Konklusion: Dette indledende arbejde anser olanzapin som et sikkert og effektivt alternativ til haloperidol i behandlingen af patienter med intensivt delirium.	Er vurderet i NICE, brugt som artikel Brugt i Strickland 2010, Norske retningslinjer Er ekskluderet i Cochrane review (Antipsychotics for delirium 2009) pga.: Utilstrækkelig skjult tildeling. Randomisering ufuldstændig

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					til patientens behandling. 8. Ramsay score – vurderet ved mindst hver 8. timers skift 9. ekstrapyramidale tegn vurderet af en læge ud fra to forskellige skalaer	Det kan muligvis komme patienter med underliggende parkinson, forlænget QT-interval samt svælg-dysfunktioner som udelukker sikker adm. af haloperidol	
Han CS et al (12)	2004	RCT .	++	24 hospitaliserede patienter fra 8 forskellige afdelinger (4 medicinske, 2 intensive og 2 onkologiske) på Korea University Medical Center.	Forsøgsgruppen blev delt i to grupper med 12 patienter i hver gruppe. Den ene gruppe blev behandlet med haloperidol og den anden med risperidon.	Der ses signifikant forbedring fra udgangspunktet i DRS og MDAS scoren i begge grupper. Der ses ingen signifikant forskel i forbedringen af DRS	Metodemæssig i orden-dog usikker på ITT? Randomiseret af en psykiater uden kendskab til patienterne Forfattere beskriver 3 begrænsninger for

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
				Gennemsnitsalder på 66 år. 11 kvinder og 13 mænd. (demente og psykiatriske patienter ekskluderet samt patienter der allerede havde modtaget behandling med psykofarmaka eller bezodiazepiner)	Startdosis var 0,75 mg haloperidol og 0,5 mg risperidon x 2/døgn. Dosis blev de følgende 7 dage øget afhængig af deliriumstatus. På den syvende og sidste dag af studiet var gennemsnitsdosis 1,71 mg +/- 0, 84 pr. dag i haloperidolgruppen og 1,02 mg +/- 0,4 pr. dag. i risperidongruppen. "The Confusion Assessment Method" (CAM) blev anvendt til at diagnosticere	og MDAS score mellem patientgruppen behandlet med haloperidol og gruppen behandlet med risperidon. Ingen patienter udvikler signifikante bivirkninger – kun 1 patient fra haloperidol gruppen udviser mild ataksi	studiet: 1. Usikkerhed om den mest effektive dosis (Dosis lavere end den historisk anbefalede). Der er endnu ikke konsensus om hvilken dosis antipsykotika, der er sufficient til at løse deliriumsymptomer + der eksisterer mulige farmakokinetiske forskelle mellem asiatisk og ikke-asiatiske populationer). 2. Lille antal

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					patienter med delirium og The Delirium Rating Scale" (DRS) og "Memorial Delirium Assement Scale (MDAS) blev anvendt som et screeningsredskab. En psykiater blindet til behandlingsstatus målte vha. screeningsredskaberne " patienternes symptomer hver dag i 7 dage på den samme tid på dagen.		deltagere (24) kan være for få til at demonstrere en forskel i respons til behandlingen (Type II error) 3. Manglende objektiv vurdering af bivirkninger
Hu H et al (13)	2006 I Lonerga n 2007	RCT*	+	175 indlagte patienter med 'senile delirium' fra "Mental health center, the first	Olanzapin, haloperidol og en kontrol gruppe. Behandling i 7 dage, 74 patienter (29k,	Undersøgelsen viser, at der signifikant effekt af olanzapin og haloperidol i forhold til	Randomiseringsmetoden er ikke beskrevet og om grupperne er blindet for den der

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
	skriver han at denne undersøgelse er fra 2004? Færdig i 2004 og offentliggjort i 2006?			Affiliated Hospital of Chongquing University of Medical Sciences" i Kina. Gennemsnitsalder 74 år, (64 kvinder, 121 mænd). Dropout < 3 %. Der er brugt DRS og CGI skalaer. Alle modtager somatisk behandling for delirium.	45m) fik olanzapin startdosis (1,25 – 2,5 mg pr dag), vedligeholdelsesdosis (1,25-20 mg). 72 pt. (24k, 48m) fik haloperidol (2,5 – 10 mg pr. dag, ikke oplyst start- og vedligeholdelsesdosis), 29 pt. (11k, 18m) fik placebo.	kontrolgruppen.(p<0.01). Forskellen på effekten af olanzapin og haloperidol er ikke significant (p> 0,05). DRS viser at i olanzapingruppen er 72,2 % reduceret i symptomer på 7. dag, i haloperidol gruppen er det 70,4 % (p>0,05) og i kontrolgruppen 24,7 %. Bivirkninger er målt med TESS og ERPS. Døsighed viste sig i 18,8 % i olanzapingruppen og 22,2 % i haloperidolgr. (p>0,05) Tør mund i 2,7 % i	vurderer/scorer patienterne efterfølgende. Og hvem vurderer patienterne? Ikke baseret på ITT. Er brugt som artikel i NICE og i Lonergan 2009.. Der er ikke beskrevet noget om sponsorer, men efter olanzapin står der: (Zyprexa, produced by Eli Lilly and compagny, 5 mg/tablet) er nævnt specifikt et par gange, det er Serenase f.eks. ikke. Der skrives også at Zyprexa er et nyt præparat, så det er

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						olanzapingruppen. og 16,7 % i haloperidolgr. Dystoni i 2,7 % i olanzapingruppen. og 31,9 % i haloperidolgr.(p<0,01) Derudover at olanzapin ser ud til at virke hurtigere 1-3 dage. Fra 4. til 7 dag er der ikke længere forskel.	måske på det tidspunkt ukendt i Kina og nævnes derfor specifikt. At olanzapin virker hurtigere end haloperidol er kritiseret af GDG (NICE Guideline Development Group) til potentielt bias, da de bruger termen "time to take effekt", som ikke er anerkendt måleparameter. Er ikke taget med som anbefaling.(NICE side 521) CDG kritiserer også brugen af CGI-skalaen da det ikke er et direkte måleinstrument til graden af delirium.

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
							(NICE s. 521)
Lonergan E et al (3)	2007 Review 2009 – ingen ændringer i konklusion	Cochrane-review Metaanalyse	++	Dette review bygger på tre studier (Hu 2004, Han 2004, Kalisvart 2005) De inkluderede studier er 'unconfounded', randomiserede og med skjult fordeling af præp. Alle tre studier involverede hospitaliserede patienter.	I dette systematiske review gennemgår forfatterne 3 studier, der opfyldte inklusionskriterierne. 7 studier blev ekskluderet. **Formål:** At afgøre effektiviteten af antipsykotica i behandlingen af delirium - Sammenligner effekten af haloperidol, risperidon, quetiapin og	Forfatteren konkluderer at: Der er ikke beviser for at lavdosis haloperidol (< 3.0 mg/døgn) har forskellig effekt fra olanzapin og risperidon. Ligesom forekomsten af bivirkninger ved behandling med haloperidol var sammenlignlig med forekomsten af bivirkningen ved behandling med 2. generations antipsykotikum	

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					olanzapin. - Forekomsten og typer af bivirkninger - … osv Interventionen skulle inkludere behandling med haloperidol, chlorpromazin, risperidon olanzapin eller quetiapin af enhver dosering Patienter der fik mere end to psykofarmaka blev ekskluderet. Der var ingen krav om minimums behandlings-længde men pga. deliriums fluktuerende forløb	På bagrund af et studie der viser at højdosis haloperidol (> 4,5 mg/døgn) var forbundet med flere bivirkninger, anbefaler forfatterne at olanzapin og risperidon overvejes som førstevalgs præp. til patienter som behøver højdosis haloperidol i behandling af delirium. Eller som har større sandsynlighed for at udvikle ekstrapyramidale symptomer. Dette til trods for at	

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					skulle en gunstig respons på behandlingen mindst have varet i to dage.	olanzapin og risperidon ikke har vist sig at være bedre end haloperidol i den samlede respons til behandling af delirium	
Campbell N et al (14)	2008 -> 2009	Systematisk review	++	Dette review inkluderer 13 RCT-studier der evaluerer farmakologiske interventioner for enten symptomatisk kontrol eller forebyggelse af delirium. Studierne anvender enten placebo eller aktive kontrol sammenligningsstoffer.	At udføre et systematisk bevist review af det eksisterende litteratur for at opdatere litteraturgennem-gang og evaluere effekten og sikkerheden af forskellige famakologiske interventioner i enten forebyggelse eller behandling af delirium	Dette review kommer frem til at de støtter anbefalinger fra American Psychiatric Association (APA) og the Society of Critical Care Medicine (SCCM) om at bruge haloperidol som første valg til symptomatisk behandling af delirium. Denne støtte er baseret på lignende resultater opnået ved	Begrænsninger af dette review: Mange af de tilgængelige studier har manglede eller problematisk beskrivelse af metoder (radomisering, blinding teknik, potentielle confoundere) Flere af studierne er begrænset af få deltagere med risiko for

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
				Patienterne i de forskellige studier har en gennemsnitsalder fra 23- 75 år med forskellige medicinske eller kirurgiske problemstillinger. Generelt deltog flere mænd end kvinder i studierne, der strakte sig over 5 til 7 dage. Eksklusion: patienter < 18 år, patienter med psykiatriske lidelser, eller alkoholrelateret delirium	Den metodemæssige-kvalitet af hvert enkelt studie blev uafhængigt bedømt af 3 forskellige forfattere (ved hjælp af JADAD-scale (en skala fra 1996 til vurdering af RCT))	sammenligning af 1. og 2. generations antipsykotikum. De når frem til at brugen af bezodiazepiner ikke bør tages i betragtning i behandling af delirium pga. dårlige resultater med disse. På trods af at dosisbestemmende studier ikke har evalueret høje og lave doser af antipsykotika afslører resultater fra studier med delirøse patienter forbedringer i deliriumsymtomer selv med lave doser	”type II error” til følge.

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						antipsykotika. – gennemsnitlig daglig dosis på 6.5 mg Forekomsten af bivirkninger var sjælden på tværs af alle studier men ingen beviser på alvorlige ekstapyramidale bivirkninger i nogen af behandlingsgrupperne Ingen studier rapporterede om forandringer i EKG'er	
Lonergan E Et al (6)	2009 Der er søgt frem til dec.	Cochrane review Metaanalyse	++	De inkluderede studier er controllerede, ikke sammenblandede, randomiserede, placebo-controllerede	Benzodiazepiner til behandling af delirium, sammenlignet med placebo eller et andet	Der finder ingen beviser for at støtte brugen af benzodiazepiner i behandlinger af	Dette baseret på kun én brugbar undersøgelse. Alle andre undersøgelser forkastet.

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
	2005 – samt fra dec. 2005 til juni 2008. Sidst søgt 12. august 2009.			undersøgelser med skjult allokering af subjekter og før- og efterbehandling af delirium. Afbrudte studier er ekskluderede. Patienterne er voksne indlagte med delirium af andre årsager end alkoholdelirium, forgiftning af benzodiazepiner eller årsager som kan korrigeres (smerter, hypoxi). Behandling i mindst 3 dage. Diagnoseredskaberne er DSM IV og III. Et studium er accepteret, Pandharipande 2007 baseret på 106	medikament.	delirøse, hospitaliserede patienter. Pandharipanda 2007 og Breibart 1996 påpeger at brugen af lorazepam til delirøse patienter øger risikoen for sedation, forlængelse af coma og kan forværre symptomerne på delirium.	Undersøgelsen er i øvrigt ikke en undersøgelse af behandling af delirium.

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
				voksne, intensive respiratorpatienter			

Bilag 6a

Oversigt over dosis

Referencenummer	Præparat	Opstartsdosis	Gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis	Bemærkninger
2	haloperidol	2,8 mg/døgn	1,4 mg (0,4 - 3,6 mg)	Peroralt, subcutant eller intramuskullært
11	haloperidol	7,5 – 15 mg/døgn	6,5 mg (1 -28 mg)	Peroralt, subcutant eller intramuskullært
12	haloperidol	0,75 mg x 2/døgn	1,71 mg (1 – 3 mg)	Peroralt, subcutant eller intramuskullært
13	haloperidol	Startdosis ikke oplyst	7,08 mg (2,5 – 10 mg)	Peroralt, subcutant eller intramuskullært
3	haloperidol			Peroralt, subcutant eller intramuskullært Hvis haloperidol ≤ 3.0 mg/døgn samme effekt som olanzapin og resperidon
14	haloperidol		6,5 mg	Peroralt, subcutant eller intramuskullært Lave doser har effekt og haloperidol er bedst som 1. valg
11	olanzapin	5 mg/ døgn	4,54 mg (2,5 – 13,5 mg)	Peroralt
13	olanzapin	1,25 – 2,5 mg/døgn	4,52 mg (1,25 – 20 mg)	Peroralt
12	risperidon	0,5 mg x 2/døgn	1,02 mg (0,5 – 2 mg)	Peroralt

Bilag 6b

Doseringsforslag
8. januar 2013

Dosering af haloperidol, olanzapin og risperidon bør som udgangspunkt altid bygge på en individuel klinisk vurdering.

Følgende doseringsforslag er uddraget af studierne fra litteraturgennemgangen som vist i bilag 6a:

1. Opstartsdosis af haloperidol peroralt eller subcutant kan være 0,5-2 mg x 2- 3/døgn. Hvis det tolereres godt uden bivirkninger kan det om nødvendigt overvejes at øge dosis af haloperidol (2,11,12,13) (Ib).

2. Alternativt bør olanzapin eller risperidon anvendes (3) (Ia).

   2.1. Startdosis for olanzapin, peroralt 1,25 – 2,5mg x 1/døgn. Vedligeholdelsesdosis 1,25 - 20 mg x 1, peroralt (13) (Ib).

   2.2. Startdosis for risperdon, peroralt 0,5 mg x 2/døgn. Vedligeholdelsesdosis 0,5-2,0 mg x 1-2/døgn, peroralt (12) (Ib).

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.