

Bijlage 1. Module Alcoholonthoudingsdelirium (2014)

Bijlage 1A. Samenvatting Literatuur (2014)

Er zijn in totaal 450 artikelen gevonden. Op basis van de abstracts werden er 21 artikelen volgens genoemde in- en exclusiecriteria geselecteerd. Twee daarvan waren niet in Nederlandse bibliotheken beschikbaar. Het eerste artikel betrof een overzicht over de behandeling van het alcoholonthoudingssyndroom, het tweede een open studie naar het effect van acupunctuur bij delirium tremens. Volgens de samenvatting van laatstgenoemd artikel verminderde acupunctuur de benodigde (niet nader omschreven) medicatie voor delirium. Besloten werd dat het verantwoord was deze artikelen buiten beschouwing te laten. De overige 19 artikelen werden nader bestudeerd. Toegevoegd werd een hoofdstuk uit een (Nederlands) leerboek over de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium uit 1999, omdat daarin de literatuur betreffende het alcoholonthoudingsdelirium tot 1998 werd samengevat (Klijn 1998). Dit werd noodzakelijk geacht omdat de lijst van literatuurreferenties van de Practice guideline for the treatment of patients with delirium (APA 1999) die uitgangspunt vormde voor de literatuursearch, slechts 1 artikel omvatte dat specifiek betrekking had op de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium, namelijk een artikel uit 1972 over de behandeling van delirium tremens met elektroconvulsie therapie.

Diagnostiek

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

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

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

De ernst van alcoholonthoudingsverschijnselen wordt in onderzoek gemeten met behulp van de CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-revised; Sullivan e.a. 1989) waarin ook psychotische verschijnselen, passend bij een alcoholonthoudingsdelirium zijn opgenomen.

Behandeling

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

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

enkel onderzoek. Tevens wordt geconcludeerd dat om meerdere redenen benzodiazepinen vooralsnog gelden als eerstekeusbehandeling van ongecompliceerde alcoholonthoudingsverschijnselen.

De gevonden RCT's en de open studies naar de beste behandeling van het alcoholonthoudingsyndroom spitsen zich evenmin toe op het onthoudingsdelirium (Geretsegger e.a. 1998; Geretsegger & Fartasek 1998; Jauhar & Anderson 2000; Lenzenhuber e.a. 1999; Moncini e.a. 2000; Myrick e.a. 1998; Silpakit e.a. 1999; Stuppaeck 1998; Wiseman e.a. 1998). Als patiënten met een onthoudingsdelirium al niet van inclusie worden uitgesloten, dan blijft het in alle gevallen volstrekt onduidelijk hoeveel delirante patiënten werden geïncludeerd, en hoe zij reageerden op de aangeboden behandelmodaliteiten.

Placebogecontroleerde onderzoeken, specifiek gericht op de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium, zijn ook vóór 1998 nooit gepubliceerd. Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waarin twee behandelmodaliteiten worden vergeleken bij het alcoholonthoudingsdelirium zijn uiterst schaars, en alleen in de oudere literatuur te vinden. Zo is het effect van paraldehyde vergeleken met benzodiazepinen, van fenothiazines met benzodiazepines, en van barbituraten met benzodiazepines (Mayo-Smith 1997; Williams & McBride 1998). Benzodiazepines deden het beter dan paraldehyde en fenothiazines, maar slechter dan barbituraten op verschillende uitkomstmaten.

Haloperidol is nooit systematisch onderzocht voor de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Toch bestaat vrij algemeen de opinie dat, in sterke afwijking van de aanbevolen behandeling bij delirium ten gevolge van andere oorzaken, benzodiazepine-monotherapie de behandeling van eerste keuze is voor het alcoholonthoudingsdelirium, al wordt daar in de praktijk lang niet altijd naar gehandeld. In de vier geïncludeerde overzichtsartikelen zijn de meningen verdeeld: Myrick en Anton (2000) stellen dat de optimale behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium een punt van controverse is. Olmedo en Hoffman (2000) noemen benzodiazepinen als eerste keus, met barbituraten als adjuvans voor de behandeling van alcoholonthoudingsdelirium en baseren zich op enkele gevalbeschrijvingen over nadelige effecten van haloperidol om gebruik daarvan te ontmoedigen. Rodgers en Crouch (1999) evalueren de rol van barbituraten bij de behandeling van het alcoholonthoudingsyndroom en halen een oudere RCT aan met beperkte blinding, waarin phenobarbital effectiever bleek dan diazepam bij de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Weinfeld e.a (2000) stellen onomwonden dat het alcoholonthoudingsdelirium met benzodiazepine-monotherapie moet worden behandeld. Dezelfde mening wordt gegeven in de APA Practice guideline uit 1999 voor de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium, overigens zonder wetenschappelijke onderbouwing⁶.

Wetenschappelijk gezien staat wel vast dat benzodiazepines vooralsnog de beste behandeling vormen van lichtere alcoholonthoudingsyndromen. Er zijn ook aanwijzingen dat benzodiazepines meer dan placebo en fenothiazines de kans op het alsnog optreden van een alcoholonthoudingsdelirium kunnen verkleinen. Maar dat benzodiazepines effectief zijn in de behandeling van een eenmaal ontstaan onthoudingsdelirium wordt in talloze gevalbeschrijvingen weersproken, waarvan er één in de onderzochte periode is gepubliceerd (Hersh e.a. 1997). Alcoholsuppletie per os of i.v. heeft geen plaats in de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium: alcoholsuppletie blijkt niet effectief bij een eenmaal ontstaan onthoudingsdelirium (Klijn 1999; Mayo-Smith 1997). Uiteraard geldt daarbij ook de schadelijkheid van alcohol.

Ook in een recent verschenen richtlijn voor de behandeling van alcoholonthoudingsdelirium bij alcoholafhankelijke patiënten die zijn opgenomen in het algemene ziekenhuis wordt, op basis van systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse van de resultaten, de aanbeveling gedaan om het alcoholonthoudingsdelirium primair te behandelen met benzodiazepines, omdat 'these drugs reduce mortality, reduce the duration of symptoms, and are associated with fewer complications compared with neuroleptic agents in controlled trials' (Mayo-Smith e.a. 2004). Bij somatisch zieke patiënten die zijn opgenomen in het algemene ziekenhuis is het echter onmogelijk om te beslissen of het delirium wordt veroorzaakt door de alcoholonthouding en/of medische ziekte(n). Ook ontwikkelt slechts 20% van de patiënten die stopt met alcohol een alcoholonthoudingsdelirium. Bovendien dateert de literatuur waarop deze richtlijn is gebaseerd van de periode 1959-1978 toen diagnostische criteria minder scherp waren en, nog belangrijker, fenothiazines als neuroleptica werden gebruikt. Fenothiazines worden echter wegens hun ernstige anticholinerge en antialfa1-adrenerge bijwerkingen al lang niet meer toegepast voor de behandeling van het (alcoholonthoudings)delirium (Klijn & Van der Mast 2005).

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

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

Bijlage 1B. Conclusies (2014)

Diagnostiek

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

Behandeling

Niveau 1	Het is aangetoond dat benzodiazepines de meest werkzame behandeling zijn van de autonome hyperactiviteit als onderdeel van het alcoholonthoudingsdelirium en van het ongecompliceerde alcoholonthoudingssyndroom.
----------	---

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat benzodiazepines als monotherapie onvoldoende werkzaam zijn bij het alcoholonthoudingsdelirium.
	Er zijn aanwijzingen dat haloperidol werkzaam is bij de behandeling van (aspecten van) het alcoholonthoudingsdelirium.
	Er zijn aanwijzingen dat adequate suppletie van B-vitamines vereist is bij personen met delirium en een alcoholonthoudingssyndroom ter preventie van een Wernicke-Korsakoffsyndroom.

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat benzodiazepines de kans op het ontstaan van een alcoholonthoudingsdelirium verkleinen.
	Er zijn aanwijzingen dat barbituraten effectiever zijn dan benzodiazepines bij de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium.
	Er zijn aanwijzingen dat propofol tot succesvolle sedatie kan leiden, als andere medicamenten hebben gefaald.
	Er zijn aanwijzingen dat benzodiazepine-oplaadtherapie tot een snellere sedatie leidt bij het alcoholonthoudingsdelirium dan conventioneel doseren van de benzodiazepines.

Niveau 4	Het is onbekend op welke klinische gronden het alcoholonthoudingsdelirium kan worden onderscheiden van delirium ten gevolge van andere oorzaken. Het is niet aangetoond dat het alcoholonthoudingsdelirium op een andere wijze moet worden behandeld dan het delirium door andere oorzaken.
----------	---

Niveau 4	Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol en benzodiazepines bij de behandeling van het alcoholonthoudingsdelirium. Het doseringsschema berust op klinische ervaring en consensus.
----------	--