

Legemidler i praksis

Medikamentell behandling av delirium hos eldre

Delirium, eller akutt forvirring, ses særlig hos eldre ved akutte sykdommer og skader eller som følge av toksisk eller farmakologisk påvirkning. Medikamentell behandling av delirium kan være aktuelt for symptomatisk behandling slik at plagene reduseres og omgivelsene ikke sjeneres unødig, og for å påvirke forløpet for å redusere mortalitet, demensutvikling og funksjonstap som er vanlige konsekvenser av delirium. Til tross for mange aktuelle medikamenter, mangler gode randomiserte, kontrollerte behandlingsstudier ved delirium.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapsprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Anette Hysten Ranhoff

ahranhoff@yahoo.no
Forskergruppen i geriatri
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Delirium kjennetegnes ved redusert bevissthetsnivå med oppmerksomhetssvikt, redusert hukommelse og desorientering, psykomotoriske forstyrrelser og søvnforstyrrelser. Symptomene kommer akutt og forløpet er svingende. Delirium er en vanlig og kompliserende tilstand hos eldre i sykehus og sykehjem, og særlig i forbindelse med hoftebrudd, hjerneslag, infeksjoner, akutte hjertesykdommer og metabolske forstyrrelser (1). De viktigste predisponerende faktorene er kognitiv svikt, høy alder, høyt alkoholforbruk, syns- og hørselsnedsettelse, høy komorbiditet og polyfarmasi (2), mens utløsende faktorer er knyttet til den akutte hendelsen og inkluderer bruk av tvangsmidler og blærekateter (3).

Patofysiologien ved delirium er kompleks og dårlig kartlagt, men trolig har svekket kolinerg neurotransmisjon i sentralnervesys-

temet betydning. Andre transmittersystemer kan også være involvert. En hypotese er at overaktivitet i dopaminerge baner, eller muligens en ulikevekt mellom kolinerge og dopaminerge systemer, kan utløse delirium (4). Forhold som påvirker nivået av neurotransmittere, slik som inflammasjon, metabolisme, blodgjennomstrømning i hjernen, medikamenter og toksiske substanser, har trolig betydning i årsaksmekanismene ved delirium og kan være gjenstand for forbyggende og behandlingsmessige tiltak.

Delirium hos ulike individer og med ulike årsaker kan vise store variasjoner i symptomatologi og alvorlighetsgrad. Man skiller ofte mellom hypoaktivt og hyperaktivt delirium (1). Ved hypoaktivt delirium er pasienten stille, tilbaketrukket og apatisk, mens en pasient med et hyperaktivt delirium er psykomotorisk urolig, ofte vandrende, drar ut katetre og venekanyler, og kan ha paranoide hallusinasjoner. De hyperaktive pasientene lager uro, står i fare for å skade seg selv og sjenerer og kan skade medpasienter og personale. Det er særlig da det blir reist spørsmål om medisinerings.

Pasienter som får delirium, har dårlig prognose med henblikk på overlevelse og funksjon, og demensutvikling inntreffer hos en femdel det første året etter gjennomgått delirium (5). Mekanismene for dette er uavklart og hvorvidt delirium er markør for subklinisk demens eller om delirium setter i gang eller påskynder demensutvikling, er ukjent. Behandlingsstudier med medikamenter i den hensikt å bedre prognosen etter delirium, og spesielt hindre demensutvikling, er ikke publisert.

Utredning og behandling

Første punkt er alltid å finne den utløsende årsaken til delirium og sette inn effektiv behandling. Oksygenering og hjernepperfusjon må optimaliseres, elektrolyttnivået og metabolisme korrigeres, og uheldig farmakologisk og toksikologisk påvirkning elimineres. Særlig må medikamenter med antikolinerg virkning unngås. Deretter er det viktig å normalisere døgnrytmeforstyrrelsene og tilrettelegge pleiesituasjonen slik at pasienten føler seg trygg og har minst mulig ubehag. Smertebehandling, hjelp til eliminering av urin og avføring, febernedsettende midler, et godt leie og riktig belysning er viktige faktorer (1–3).

Når dette er ivarettatt, kan medisinerings i den hensikt å roe ned pasienten og dempe vrangforestillinger være aktuelt. Ofte kan det være behov for sovemidler for å norma-

lisere døgnrytmen og sørge for nødvendig hvile. Figur 1 viser en algoritme for medikamentell behandling av delirium hos eldre innlagt i sykehus.

Medikamentell behandling

Det er publisert svært få kontrollerte studier av legemidler ved delirium, og ingen hos eldre pasienter. En Cochrane-gjennomgang av studier av medikamentell behandling ved delirium hos pasienter med terminal sykdom, fant bare én randomisert kontrollert studie. Den omfattet 30 AIDS-pasienter og viste bedre effekt av haloperidol enn benzodiazepiner ved delirium (6). Det er senere vist i en mindre randomisert kontrollert studie at olanzapin har like god effekt og er like trygt som haloperidol ved delirium hos middelaldrende pasienter i en intensivavdeling (7).

De mest brukte medikamentene ved delirium er antipsykotika, benzodiazepiner og klometiazol. Som hovedregel skal medikamentell behandling begrenses mest mulig. Men der det gis, er det viktig å gi en dose som gir effekt. Man bør heller øke dosen enn å legge til flere medikamenter, men ved for eksempel uro med hallusinasjoner og samtidig angst kan en kombinasjon av antipsykotikum og benzodiazepin forsøkes. Nedtrapping må startes så snart tilstanden er under kontroll. De doseringsforslagene som angis her, er kun veiledende, og det vises også til Fellekatalogen.

Antipsykotika

Haloperidol er førstevalg ved hyperaktivt delirium, trolig på grunn av bivirkningsprofil, effekt og mange mulige administrasjons-

Hovedbudskap

- Ved delirium må oksygenering, hjernepperfusjon, elektrolyttnivå, metabolisme og ugunstig pleiesituasjon optimaliseres og uheldig farmakologisk og toksikologisk påvirkning elimineres
- Medikamentell behandling ved delirium bør bare brukes ved agitasjon, utagering og psykotiske symptomer der pasienten står i fare for å skade seg selv eller i høy grad forstyrrer andre
- Ved delirium må medikamentene brukes i tilstrekkelig dose og under adekvat overvåking, men i kortest mulig tid

former. Symptombedringen kan sannsynligvis tilskrives at medikamentet er en potent dopaminerg blokker. Haloperidol har minimal antikolinerg effekt, liten negativ effekt på respirasjon og blodtrykk, og forverrer i liten grad mentalsvikten når det brukes som et akuttmedikament og ikke over lengre tid.

Anbefalt peroral dosering er 0,5–2 mg inntil fire ganger daglig. Parenteral administrasjon er ofte nødvendig i en akutsituasjon, og som startdose anbefales 0,5–5 mg fortrinnsvis intravenøst (eller intramuskulært) avhengig av pasientens tilstand og kroppsvekt. Effekt kommer etter 10–30 minutter og ved manglende effekt etter en halv time kan dobbelt dose av den første gis. Gjentatte doser kan gis hver halvtid til pasienten er rolig. Slik medisinerings bør gjøres under kontinuerlig observasjon av lege eller sykepleier og med overvåking eller gjentatte målinger av blodtrykk og hjerterefreknens. Haloperidol gitt intravenøst kan gi blodtrykksfall, men dette er sjelden et praktisk problem og behandles med intravenøs væsketilførsel. Forlenget QT-tid og arytmier er rapportert ved intravenøs administrasjon, men dette er sannsynligvis sjeldent. Haloperidol bør, på grunn av ekstrapyramidale bivirkninger, ikke gis til personer med skade i basalgangliene, Parkinsons sykdom eller demens med Lewylegemer, der det også kan utløse malignt nevroleptikasyndrom.

Ved stabilisering av tilstanden gis haloperidol med 6–12 timers intervaller, og som regel kan nedtrapping begynne innen tre døgn. På grunn av stor risiko for nevrologiske bivirkninger bør behandlingen ikke vedvare over lengre tid.

Atypiske antipsykotika

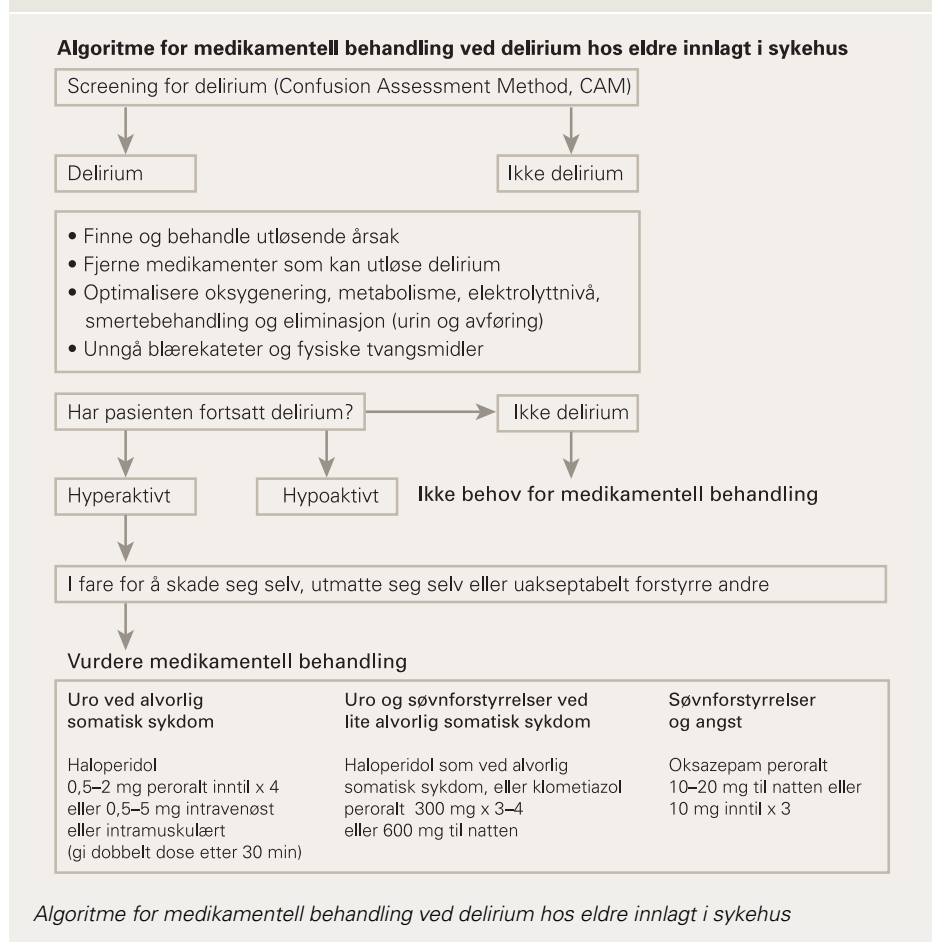
Atypiske antipsykotika som risperidon, olanzapin og quetiapin er primært godkjent for bruk ved schizofreni. Imidlertid har det de senere årene kommet rapporter om gunstig effekt ved delirium (7, 8). Disse medikamentene har lavere dopaminblokkerende effekt enn haloperidol og kan eventuelt forsøkes hos pasienter med Parkinsons sykdom eller ved parkinsonisme der det er kontraindikasjoner mot haloperidol, men sterke indikasjoner for medikamentell behandling i forbindelse med delirium.

Statens legemiddelverk har kommet med en advarsel om bruk av disse medikamentene. Det er vist økt risiko for cerebrovaskulære hendelser (inkludert slag og TIA) hos eldre pasienter som bruker risperidon og olanzapin, og en gruppeeffekt som også inkluderer quetiapin kan ikke utelukkes. Alle disse midlene bør derfor brukes med stor forsiktighet og unngås helt hos pasienter med cerebrovaskulære hendelser eller kjente risikofaktorer i anamnesen.

Klometiazol

Dette er et velkjent medikament i behandlingen av delirium tremens hos alkoholikere (9). Det har først og fremst beroligende og

Figur 1



søvninduserende effekt og er i senere år også blitt anbefalt ved delirium hos eldre pasienter. Anbefalingen av medikamentet er i stor grad basert på kliniske erfaringer. Anbefalt dosering er 300 mg 3–4 ganger daglig eller 600 mg om kvelden. Preparatet har kort halveringstid og dosen kan eventuelt gjentas i løpet av natten. Medikamentet finnes både som kapsler og mikstur. Hvis pasienten har fått andre sederende midler eller brukt alkohol, må dosen reduseres. Klometiazol kan ikke anbefales til eldre med akutte alvorlige indremedisinske lidelser på grunn av fare for blodtrykksfall og forstyrret respirasjon.

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner har særlig effekt mot uro forårsaket av angst. Mange benzodiazepiner er også velegnede sovemidler. Ved benzodiazepinabstinens eller alkoholabstinens er diazepam et godt middel. Oksazepam er et godt middel for å dempe angstrelatert uro og få pasienten til å sove. Det er imidlertid ikke særlig potent, og ved stor uro kommer man ofte til kort. Anbefalt dosering er 10–15 mg som angstdempende og søvnfremkallende middel om kvelden. Ved angstsymptomer på dagtid kan det gis 10 mg inntil tre ganger daglig.

Diazepam har god effekt mot uro forårsaket av angst, men er problematisk å bruke

hos eldre på grunn av metabolitter med lang halveringstid (opptil 200 timer) og hemming av respirasjonen. Anbefalt peroral dose er 2–5 mg, men i slike situasjoner bør heller oksazepam brukes. Diazepam kan gis intravenøst i dose 2,5–5 mg som kan gjentas. Når halveringstid og dosen kan eventuelt gjentas i løpet av natten. Medikamentet finnes både som kapsler og mikstur. Hvis pasienten har fått andre sederende midler eller brukt alkohol, må dosen reduseres. Klometiazol kan ikke anbefales til eldre med akutte alvorlige indremedisinske lidelser på grunn av fare for blodtrykksfall og forstyrret respirasjon.

Kolinesterasehemmere

Det er et teoretisk grunnlag for å bruke kolinesterasehemmere (donepezil, galantamin, rivastigmin) ved delirium. En sentral mekanisme for delirium er trolig mangel på acetylcholin i synapseoverføringen av nerveimpulser (4). Ved å hemme nedbrytningen av acetylcholin kan den kolinerge synapseoverføringen bedres. Imidlertid er det så langt ikke gjennomført randomiserte, kliniske studier av effekt mot delirium. Nylig er det vist effekt av donepezil mot nevropsykiatriske symptomer som hallusinasjoner og agitasjon ved Alzheimers sykdom (10). Slike symptomer kan være vanskelige å skille fra delirium. Hos demente med tilbakevendende nevropsykiatriske symptomer kan kolinesterasehemmere forsøkes, men har så langt ingen plass i behandlingen av akutt somatisk syke eldre med delirium.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt kongresstøtte og honorar for foredrag og skriftlig materiale fra Pfizer, Janssen-Cilag, MSD, Novartis og Sanofi.

Litteratur

1. Gustafson Y, Lundström M, Bucht G et al. Delirium hos gamla människor kan förebyggas och behandlas. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 810–4.
2. Elie M, Cole MG, Primeau FJ et al. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 204–12.
3. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 393–400.
4. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: B239–46.
5. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 334–40.
6. Breitbart W, Marotta R, Platt MM et al. A double blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231–7.
7. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30: 444–9.
8. Sasaki Y, Matsuyama T, Inouye S et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1316–21.
9. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal; a meta analysis and evidence based practice guideline. *JAMA* 1997; 278: 144–51.
10. Holmes C, Wilkinson D, Dean C et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 214–9.