

NVIC Richtlijn Delirium op de Intensive Care

Versie 9 mei 2010

Namens de NVIC werkgroep delirium

Dr P.E. Spronk, internist-intensivist (voorzitter), Gelre Ziekenhuizen, locatie Apeldoorn

Drs M.M.J. van Eijk, arts-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Drs M.H.W.A. van den Boogaard, IC-verpleegkundige-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Nijmegen

Dr M. van der Jagt, neuroloog-intensivist, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Dr M.A. Kuiper, neuroloog-intensivist, Medisch Centrum Leeuwarden

Drs E.G.M. Smit, internist-intensivist, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Dr A.J.C. Slooter, neuroloog-intensivist, Universitair Medisch Centrum Utrecht

mede namens de commissie richtlijnontwikkeling van de NVIC

Deze richtlijn is een bewerking van: M.M.J. van Eijk, A.J.C. Slooter, J. Kesecioglu, R.C. van der Mast. Delirium op de intensive care. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:2768-73.

1. Samenvatting

Delirium wordt gekenmerkt door een bewustzijnsstoornis met cognitieve veranderingen die zich in korte tijd ontwikkelt en meestal fluctueert in de tijd. Het optreden van een delirium is geassocieerd met hogere morbiditeit, langere opnameduur en hogere mortaliteit. De etiologie van delirium bij Intensive Care (IC) patiënten is meestal multifactorieel bepaald. Belangrijke risicofactoren voor het optreden van delirium bij IC-patiënten zijn hogere leeftijd, pre-existente cognitieve stoornissen, co-morbiditeit en metabole stoornissen en hypotensie zoals onder andere optredend bij sepsis. Vanzelfsprekend staat behandeling van acute stoornissen in vitale functies en het milieu interieur bij opname op de IC initieel op de voorgrond. Het ontstaan van delirium kan echter vaak niet worden voorkomen. De beschreven frequentie van een delirium bij IC-patiënten varieert van 11 tot 89%. De meest voorkomende types zijn de hypoactieve- en de gemengde vorm. De hypoactieve vorm wordt vaak niet herkend. Het screenen van IC-patiënten op een delirium valt te overwegen vanwege de ongunstige prognose. Hoewel nog niet duidelijk is dat dit verbetert door screening en daaruit voortkomende behandeling, kan vaststelling van een delirium leiden tot bewustwording van de behandelaars en begrip van naasten van de patiënt. Er zijn tegenstrijdige studies waar het gaat om niet-medicamenteuze- en medicamenteuze preventieve maatregelen. Hoewel haloperidol wordt geadviseerd als medicamenteuze therapie van het delirium, is de effectiviteit niet bewezen middels een gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde trial. De werkgroep is van mening dat haloperidol het middel van eerste keus is gezien de opgebouwde ervaring, en dat laagdrempelig de geriater of psychiater in consult dient te worden gevraagd.

2. Inleiding

Een delirium wordt gedefinieerd als een bewustzijnsstoornis en een verandering in cognitieve functies, welke zich in korte tijd ontwikkelt en meestal fluctueert in de tijd(1). Criteria voor het stellen van de diagnose delirium zijn vastgelegd in de Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM)-IV, welke zijn te vinden in tabel I van deze richtlijn. Er zijn verschillende termen in gebruik om delirium op de Intensive Care (IC) aan te duiden, de bekendste voorbeelden hiervan zijn 'IC-psychose', 'IC-syndroom', '(septische) encephalopathie' en 'cerebrale dysfunctie'(2). Ter voorkoming van verwarring zal in deze richtlijn alleen de term 'delirium' worden gebruikt. Delirium werd lange tijd gezien als een hinderlijk en onvermijdelijk probleem bij ernstige ziekte, maar wel een probleem dat niet levensbedreigend is en volledig reversibel leek bij verbetering van de somatische aandoening. Sinds IC-patiënten vanaf eindjaren '90 korter en minder diep worden geseedeerd(3), blijkt delirium op de IC niet alleen veel vaker voor te komen dan eerder werd aangenomen, maar ook wel degelijk negatieve associaties te hebben met belangrijke uitkomstmaten als mortaliteit, optreden van complicaties, opnameduur en cognitief functioneren na ontslag uit het ziekenhuis. Ongeveer zestig procent van het totale aantal IC-dagen wordt ingenomen door ouderen boven de 65 jaar(4), en juist bij ouderen komt een delirium vaker voor(5). Gezien de toenemende vergrijzing is de verwachting dat dit percentage in de toekomst alleen maar zal stijgen.

Er zijn drie subtypen van het delirium beschreven: (1) de hyperactieve vorm, vooral gekenmerkt door verhoogde waakzaamheid, rusteloosheid, agressie en hevige emoties, zoals woede of angst; (2) de hypoactieve vorm (ook wel 'stil delirium' genoemd), gekenmerkt door verminderde waakzaamheid, spaarzame spraak en apathie; en (3) de gemengde vorm, waarbij hyperactieve en hypoactieve perioden elkaar afwisselen(6). De hypoactieve vorm wordt vaker miskend dan de hyperactieve vorm, maar komt mogelijk vaker voor, juist bij IC-patiënten(5). Er bestaan echter geen eenduidige definities van de subtypen delirium en deze classificaties zijn momentopnames.

In deze richtlijn worden de etiologie, frequentie, diagnostiek, prognose, preventieve maatregelen en de behandeling van delirium op de IC besproken op basis van de beschikbare literatuur. De zoekstrategie is opgenomen in bijlage 1. Aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van een vaste beoordelingsstrategie van de literatuur, die beschreven wordt in bijlage 2.

3. Resultaten, conclusies en aanbevelingen

3.1 Etiologie

Delirium is een zeer heterogene cerebrale functiestoornis. Zo zijn er stoornissen beschreven in verschillende neurotransmitter systemen, waaronder afgenomen activiteit van het cholinerge- en toegenomen activiteit van het dopaminerge systeem(7). Op basis van proefdieronderzoek wordt verder aangenomen dat bij sepsis cerebrale schade ontstaat ten gevolge van microcirculatiestoornissen met microtrombose en endotheelzwellings(8;9).

Uit humane studies blijkt dat het ontstaan van delirium bij IC-patiënten meestal multifactorieel bepaald is(10-13). Bij niet IC-patiënten zijn talloze risicofactoren geïdentificeerd, waarvan er bij delirante IC-patiënten gemiddeld 11 (SD 4) tegelijk vastgesteld konden worden(14). Veelgenoemde risicofactoren zijn hogere leeftijd, pre-existente cognitieve stoornissen, hogere APACHE II-score, co-morbiditeit, slechte lichamelijke conditie, alcoholmisbruik- en onthouding, het gebruik van lorazepam of morfine, slaapdeprivatie, lever- en nierfunctiestoornissen, elektrolytstoornissen, koorts en infectie.

Ook de IC-omgeving wordt wel als precipiterende factor voor het ontstaan van delirium beschreven. Verblijf in een ruimte waar 24 uur per dag gewerkt wordt met veel licht en geluid, het ontbreken van ramen en andere oriëntatiepunten en het waarnemen van medische interventies bij andere patiënten, wordt verondersteld psychische stress te geven, en zo delirium te luxeren(15). In tabel IV wordt een overzicht van de literatuur over risicofactoren gegeven.(16)

Conclusie 3.1

Er zijn veel risicofactoren voor het ontstaan van delirium bij IC-patiënten. De belangrijkste zijn hogere leeftijd, pre-existente cognitieve stoornissen, co-morbiditeit en metabole stoornissen.

Niveau bewijs: I.

Aanbeveling 3.1

Men dient bij het ontstaan van delirium mogelijke modificeerbare oorzaken te evalueren, en te streven naar een dag-nacht ritme, bijvoorbeeld met 's nachts oordopjes en slaapmaskers. Ook verdient het aanbeveling meer gebruik te laten maken van een gehoorapparaat en een

bril.

Niveau aanbeveling: B.

3.2 Frequentie

In tabel II wordt een overzicht gegeven van artikelen over de frequentie van delirium op de IC. De beschreven frequentie van delirium op de IC varieert van 11% tot 89% (tabel II) afhankelijk van het type IC en de onderzochte populatie (de 'case-mix'), de gebruikte meetmethode, en gehanteerde protocollen voor delirium en sedatie. Ook is de definitie van een delirium relevant: een patiënt bij wie de sedatie juist gestaakt is, kan voldoen aan de DSM-IV criteria, maar zal vaak niet als delirant beschouwd worden. In een recent onderzoek onder 614 IC-patiënten, waarbij 37% van de patiënten delirant was, bleek vooral het gemengde type (55%) vaak voor te komen, gevolgd door het hypoactieve delirium (44%) en het hyperactieve delirium dat slechts bij twee procent van de delirante patiënten voorkwam(5). Uit twee recente Nederlandse onderzoeken blijkt dat artsen minder dan 30% van de patiënten met delirium als zodanig herkennen(17;18) Vooral de hypoactieve vorm van delirium blijft onopgemerkt als dit niet specifiek wordt nagegaan.

Conclusie 3.2.1

Delirium is een frequente aandoening op de Intensive Care (11% - 89%). De frequentie hangt af van de 'case-mix', de gebruikte meetmethode, en gehanteerde protocollen voor delirium en sedatie.

Conclusie 3.2.2

Delirium wordt ondergediagnosticeerd, met name het hypoactieve type.

Niveau bewijs: I.

Aanbeveling 3.2

Men dient bedacht te zijn op het optreden van een delirium, met name het hypoactieve type.

Niveau aanbeveling: B.

3.3 Prognose

Delirium op de IC heeft een ongunstige prognose. IC-patiënten die een delirium doormaken, hebben een hogere mortaliteit tijdens verblijf op de IC in vergelijking met niet-delirante IC-patiënten (64% versus 34%)(26) en verblijven langer op de IC (gemiddeld 1 tot 2 dagen)(27). Delirante patiënten ontwikkelen meer complicaties – onder meer verwijderen van katheters (20% versus 6%) en beademingstubes (10% versus 2%) – en hebben een slechtere prognose na ontslag(10). Elke dag extra delirium is geassocieerd met tien procent stijging van de kans op sterfte of ernstig cognitief disfunctioneren binnen een half jaar(28). Hoewel in deze onderzoeken werd gecorrigeerd voor co-morbiditeit en ernst van ziekte, betrof dit de situatie bij opname op de IC en kan er sprake zijn van ‘residual confounding’ doordat delirante patiënten *gedurende* het beloop van de IC opname ernstiger ziek waren dan niet-delirante patiënten. Het is wel plausibel dat het delirium bijdraagt aan een slechtere prognose vanwege complicaties als auto-extubatie, vallen, en het verwijderen van lijnen(29). Verder wordt er bij IC-patiënten met multi-orgaan falen verondersteld dat het delirium een inflammatoire respons in stand zou kunnen houden door de wederzijdse effecten van centraal zenuwstelsel en immuunsysteem(8).

Door langere opnameduur en alle complicaties die horen bij een delirium op de IC zijn ook de kosten verhoogd. In een Amerikaanse studie is sprake van circa 30% hogere kosten bij delirante IC-patiënten vergeleken met niet-delirante IC-patiënten (mediane IC kosten: \$22,346 versus \$13,332 en mediane ziekenhuis kosten: \$41,836 versus \$27,106 per patiënt)(30).

Conclusie 3.3

Delirium is bij IC-patiënten geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit, een langere beademingsduur, een langere IC-opname en langere ziekenhuisopname welke gepaard gaan met hogere kosten.

Niveau bewijs: II.

3.4 Diagnostiek

Er zijn verschillende methoden ontwikkeld voor screening naar delirium op de IC(19). Tabel III laat de verschillende, voor de IC aangepaste, methoden en hun validatie studies zien. De CAM-ICU kan worden afgenomen door getrainde verpleegkundigen en is geschikt voor gebruik bij beademde patiënten. Met de CAM-ICU worden 4 criteria voor de diagnose

delirium – veranderd bewustzijn, fluctuerend beloop, aandachtsstoornis en ongeorganiseerd denken – geobjectiveerd. Recent werd de Nederlandse vertaling van de CAM-ICU gevalideerd(20). Van de CAM-ICU is bij IC-patiënten een specificiteit van 95% en een sensitiviteit van 98% beschreven in vergelijking met een “goud standaard”, bestaande uit klinisch onderzoek door een geriater, psychiater of neuropsycholoog die gebruik maakten van DSM-IV criteria(21). In een recent Nederlands onderzoek werd met een vergelijkbare “goud standaard” echter een sensitiviteit van 64% en specificiteit van 88% gevonden(17;18). Ook de Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), een screeningsinstrument met acht items, gebaseerd op DSM-IV criteria is speciaal ontwikkeld voor gebruik op de IC. Ook van de ICDSC zijn diagnostische karakteristieken beschreven: een specificiteit van 64% en sensitiviteit van 99% in vergelijking met beoordeling door een psychiater(22).

Bij een directe vergelijking van de CAM-ICU en de ICDSC binnen dezelfde populatie algemene IC-patiënten, met een externe “goud standaard” bestaande uit een evaluatie van een geriater, psychiater of neuroloog en DSM-IV criteria, had de CAM-ICU een hogere sensitiviteit dan de ICDSC (64% versus 43%), maar een lagere specificiteit (88% versus 95%)(18) De CAM-ICU en de ICDSC zijn echter tot nu toe alleen onderzocht in studies waarbij deze testen werden afgenomen door onderzoeksverpleegkundigen. Het is nog niet duidelijk wat de waarde van de CAM-ICU en de ICDSC is als deze in de dagelijkse praktijk wordt afgenomen. Zowel de American Psychiatric Association (APA) als de Society of Critical Care Medicine (SCCM) bevelen standaard screening voor delirium aan op de IC(23;24). Het is echter nog niet duidelijk of delirium monitoring ook de uitkomst verbetert. In een kleine studie (n=119) met historische controles werd wel een kortere periode van beademing en ziekenhuisverblijf gevonden na invoering van een analgesie-delirium-sedatie protocol waar ook de CAM-ICU deel van uitmaakte(25).

Conclusie 3.4.1
De CAM-ICU is in verschillende onderzoeken t.o.v. DSM-IV criteria gevalideerd bij IC-patiënten om de diagnose delirium te stellen.
Niveau bewijs: I.
Conclusie 3.4.2
De ICDSC is in twee onderzoeken t.o.v. DSM-IV criteria gevalideerd voor IC-patiënten om de diagnose delirium te stellen.
Niveau bewijs: I.

Aanbeveling 3.4

Het valt te overwegen om IC-patiënten te screenen op het voorkomen van delirium met de CAM-ICU of de ICDSC. Aangezien de CAM-ICU bij een directe vergelijking een hogere sensitiviteit had dan de ICDSC, heeft de CAM-ICU de voorkeur.

Niveau aanbeveling: B

3.5 Preventieve maatregelen

Niet-medicamenteuze maatregelen lijken effectief te zijn ter voorkoming van delirium en kennen bovendien weinig nadelen(31;32). In een studie bij oudere patiënten (n = 852) opgenomen op een afdeling interne geneeskunde, werd 40% afname van de incidentie van delirium bereikt na introductie van een speciaal programma, waarbij aandacht werd besteed aan oriëntatie, cognitieve stoornissen, preventie van slaapdeprivatie, immobiliteit, dehydratie, en het gebruik van bril en gehoorapparaat(31). Anderen vonden echter bij 1925 interne geneeskunde patiënten geen effect van niet-medicamenteuze maatregelen(33). Verder is er een lagere frequentie van delirium beschreven op verpleegafdelingen waar pro-actieve geriatrische consultatie plaatsvond(34), en op afdelingen waar de medische- en verpleegkundige staf een scholingsprogramma over delirium doorliepen(35), vergeleken met afdelingen waar dit niet gebeurde. Hoewel deze patiënten niet vergelijkbaar zijn met IC-patiënten, is het aannemelijk dat preventieve, verpleegkundige maatregelen ook op de IC bruikbaar zijn. Zo leidde het gebruik van oordopjes tot een toename van REM slaap onder vrijwilligers die blootgesteld werden aan IC-geluiden(36). Het is nog niet duidelijk of medicatie delirium kan voorkómen(37;38). Een recente studie suggereert dat mobilisatie en vroege fysiotherapie zorgt voor een lagere frequentie van delirium bij IC-patiënten(39).

Conclusie 3.5.1

Vroege fysiotherapie en mobilisatie hebben een preventieve werking voor het ontstaan van delirium bij IC-patiënten.

Niveau bewijs: II.

Conclusie 3.5.2

Niet-medicamenteuze maatregelen (zoals aandacht voor oriëntatie, preventie van slaapdeprivatie, immobiliteit en dehydratie, en het gebruik van bril en gehoorapparaat) lijken een positieve uitwerking te hebben bij delirium, al is dit niet aangetoond bij IC-patiënten.

Niveau bewijs: IV.

Aanbeveling 3.5.1

Vroege mobilisatie en fysiotherapie ter preventie van delirium op de IC.
--

Niveau aanbeveling: B.

Aanbeveling 3.5.2

Het verdient aanbeveling om niet-medicamenteuze maatregelen te treffen om delirium op de IC te voorkómen en te behandelen.
--

Niveau aanbeveling: E.

3.6 Behandeling

De eerste stap in de behandeling van delirium is het behandelen van de onderliggende somatische aandoeningen (zoals hypoxemie en elektrolytstoornissen) en een kritische evaluatie van de medicatie. Vooral medicamenten met anticholinerge effecten (waaronder promethazine, theofylline en rifampicine) dienen, als dat mogelijk is, gestaakt te worden bij delirante patiënten(13). Veel van de medicijnen die worden gegeven tegen onrust en pijn (bijvoorbeeld benzodiazepines en opiaten) kunnen delirium ook verergeren(12). Benzodiazepines werken voornamelijk als γ -aminoboterzuur-A (GABA-A) receptor agonist, met daardoor daling van het bewustzijn en afname van de REM-slaap, een mogelijke risicofactor voor delirium op de IC(40). Het staken van alle psychoactieve medicatie zorgt in sommige gevallen voor herstel van het delirium.

Het is opvallend dat de effectiviteit van de meest gebruikte symptomatische behandeling, haloperidol, nooit in een gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek is aangetoond(41). Haloperidol is een klassiek antipsychoticum dat de mesolimbische dopamine D₂ receptoren blokkeert. Belangrijke bijwerkingen van haloperidol zijn extrapiramidale verschijnselen zoals parkinsonisme, een verlengd QT-interval met in extreme gevallen en hoge cumulatieve doses ‘torsade des pointes’ en het maligne neuroleptica syndroom(42;43). Voorzichtigheid is dan ook aangewezen bij patiënten met een reeds verlengd QT-interval. Haloperidol heeft als voordeel dat het parenteraal kan worden toegediend en dat het in de praktijk weinig cardiovasculaire bijwerkingen blijkt te hebben. Daarnaast is er in de loop der jaren een ruime klinische ervaring opgedaan met het gebruik van haloperidol als therapeuticum bij delirium. Op grond van deze overwegingen adviseren beroepsorganisaties als de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, en de eerder genoemde APA en SCCM,

haloperidol als middel van eerste keuze. Volgens deze richtlijnen dient in eerste instantie haloperidol 0,5 mg tot 5,0 mg 1 of 2 maal daags per os te worden gegeven, eventueel te verhogen tot 20 mg per dag bij ernstige agitatie(23;44). Op de IC wordt haloperidol vaak intraveneus toegediend, bijvoorbeeld 3 maal daags 1-2,5 mg indien 70 jaar of jonger en 3 maal daags 0,5-1 mg indien ouder dan 70 jaar. Het is controversieel of patiënten met een hypoactief delirium zonder evidente hallucinaties behandeld dienen te worden met haloperidol. In een kleine gerandomiseerde studie onder IC-patiënten bleek haloperidol een vergelijkbaar effect te hebben als het atypische neurolepticum olanzapine bij de behandeling van delirium. Het gebruik van olanzapine ging in dit onderzoek wel met minder bijwerkingen gepaard(45). Het effect van olanzapine lijkt even snel op te treden als dat van haloperidol(46). Het gebruik van zowel atypische- als typische (klassieke) neuroleptica is mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte en sterfte, maar in deze studies ging dat over lange termijn gebruik (meerdere maanden)(47), zodat het niet duidelijk is of deze bevindingen geëxtrapoleerd kunnen worden naar gebruik op de IC.

Ook benzodiazepines worden vaak aan delirante IC-patiënten voorgeschreven, vooral als extra sedatie nodig is(44). Andere middelen die gebruikt worden bij de behandeling van IC delirium zijn onder andere de centrale α_2 -agonist clonidine, vooral bij overmatige sympatische activiteit, zoals bij een alcoholontrekkingsdelirium(48). Bij sedatie met een andere α_2 -agonist, dexmedetomidine (niet geregistreerd in Nederland), bleek delirium significant minder voor te komen in vergelijking met het gebruik van midazolam of lorazepam(49;50). Het op amfetamine lijkende methylfenidaat lijkt een positief effect te kunnen hebben op het verloop van een hypoactief delirium(51;52). Dit is echter nog niet onderzocht bij IC-patiënten. Het is ook nog niet duidelijk in welke dosering en in welk stadium van de behandeling dit zou moeten worden toegediend. Bij een persisterend delirium wordt geadviseerd de geriater of psychiater in consult te vragen.

Conclusie 3.6.1

Er bestaat veel ervaring in de behandeling van delirium bij IC-patiënten met haloperidol, maar de effectiviteit hiervan is niet bewezen met een gerandomiseerde placebo gecontroleerde trial.

Niveau bewijs: IV.

Conclusie 3.6.2

Het atypische neurolepticum olanzapine lijkt even effectief te zijn als het klassieke

neurolepticum haloperidol, heeft mogelijk minder ernstige bijwerkingen, maar heeft als nadeel dat het alleen enteraal kan worden gegeven. Als enterale toediening mogelijk is verdient olanzapine de voorkeur

Niveau bewijs: II.

Conclusie 3.6.3

Alternatieven voor behandeling van delirium met een neurolepticum zijn clonidine (bij sympatische overactiviteit), en mogelijk methylfenidaat (bij hypoactief delirium). Het staken van alle psychoactieve medicatie zorgt ook in sommige gevallen voor herstel van het delirium.

Niveau bewijs: IV.

Aanbeveling 3.6.1

Indien medicamenteuze behandeling van een delirium op de IC nodig is, is haloperidol het middel van eerste keuze.

Niveau aanbeveling: E.

Aanbeveling 3.6.2

Indien bijwerkingen optreden bij behandeling van een delirium met haloperidol, kan de dosering verlaagd worden of overgegaan worden op een atypisch neurolepticum zoals olanzapine.

Niveau aanbeveling: C.

Aanbeveling 3.6.3

Bij sympatische overactiviteit kan overwogen worden om clonidine toe te dienen, bij een hypoactief delirium eventueel methylfenidaat. Ook kan overwogen worden om alle psychoactieve medicatie te staken.

Niveau aanbeveling: E.

Dankwoord

De auteurs danken prof. dr. R.C. van der Mast, psychiater en prof. dr. J. Kesecioglu, anesthesioloog-intensivist voor hun commentaar op een eerdere versie van het manuscript.

4. Tabellen

4.1 Tabel I; DSM-IV criteria(1)

- | |
|---|
| <p>A. Bewustzijnsstoornis (dat wil zeggen verminderde helderheid van het besef van de omgeving) met verminderd vermogen de aandacht te richten, vast te houden of te verplaatsen.</p> <p>B. Een verandering in de cognitieve functies (zoals geheugenstoornis, desoriëntatie, taalstoornis) of de ontwikkeling van een waarnemingsstoornis die niet is toe te schrijven aan een reeds aanwezige, vastgestelde of een zich ontwikkelende dementie.</p> <p>C. De stoornis ontwikkelt zich in een korte tijd (meestal uren tot dagen) en neigt ertoe in het verloop van de dag te fluctueren.</p> <p>D. Er zijn aanwijzingen vanuit anamnese, lichamelijk onderzoek of laboratoriumuitslagen dat de stoornis veroorzaakt is door de directe fysiologische consequenties van een somatische aandoening.</p> |
|---|

4.2 Tabel II; frequentie van IC delirium

Artikel	Aantal patiënten	Periode van inclusie ^f	Diagnostische methode	Type IC ^g	Inclusie criteria	Exclusie criteria	Frequentie
Balas 2007(29)	114	IC ^a	CAM-ICU ^b	C	<ul style="list-style-type: none"> > 65 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> CZS aandoening^c Psychiatrische aandoening Cardiothoracale chirurgie Doof en/of blind 	30%
Pisani 2007(53)	304	2 dgn	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 24 uur 	<ul style="list-style-type: none"> Comateus Afasie en/of doof 	70%
Ouimet 2007(54)	537	IC	ICDSC ^d	X	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 24 uur 	<ul style="list-style-type: none"> Comateus Binnen 36 uur overleden 	35%
Ely 2007(55)	53	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 24 uur Beademd 	<ul style="list-style-type: none"> Comateus 	89%
Ouimet 2007(56)	764	IC	ICDSC	I/C	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 24 uur 	<ul style="list-style-type: none"> Comateus 	32%
Nelson 2006(57)	142	IC	CAM-ICU	RCU ^e	<ul style="list-style-type: none"> Beademing via tracheotomie 	<ul style="list-style-type: none"> Comateus 	46%
Pisani 2006(58)	178	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> > 60 jaar Opname > 24 uur 	<ul style="list-style-type: none"> Overleden voor interview met familieleden 	80%
Peterson 2006(5)	614	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 24 uur 	Geen	61%
Seaman 2006(59)	101	IC	CAM	I	<ul style="list-style-type: none"> Alle patiënten opgenomen op de IC 	<ul style="list-style-type: none"> Alcohol of drugs intoxicatie Hepatische encephalopathie Geëntubeerd bij opname 	30%
Thomason 2005(27)	260	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 24 uur 	<ul style="list-style-type: none"> Beademd Comateus 	48%
Pun 2005(60)	97	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 24 uur 	Geen	41%
McNicol 2005(61)	22	OP	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> > 65 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> Afasie en/of doof Stuporeus Comateus 	50%
Micek 2005(62)	93	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> Beademd 	<ul style="list-style-type: none"> Niet-communicatief Psychoses in de voorgeschiedenis CZS aandoening 	47%
Lin 2004(26)	102	5 dgn	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> Beademd 	<ul style="list-style-type: none"> Dementie Psychoses Mentale retardatie CZS aandoening Sedatie en/of morfine gebruik Comateus 	22%
Roberts 2004(63)	73	IC	Patiënt observaties	I/C	<ul style="list-style-type: none"> Opname > 72 uur 	<ul style="list-style-type: none"> Ziekenhuis verblijf langer dan 96 uur voor IC opname CZS aandoening 	40%
Ely 2004(28)	224	IC	CAM-ICU	I/Ca	<ul style="list-style-type: none"> Beademd 	<ul style="list-style-type: none"> CZS aandoening Doof Comateus 	82%
McNicol	118	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> > 65 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> Vergevorderde dementie 	61%

2003(64)						<ul style="list-style-type: none"> • Afasie 	
Granberg A 2002(65)	19	IC	Patiënt observaties	I/C	<ul style="list-style-type: none"> • Beademd • Opname > 36 uur 	<ul style="list-style-type: none"> • Comateus • Cerebraal trauma • Hartstilstand • Doofheid • Alcohol misbruik • Psychoactieve medicatie • Psychiatrische aandoening 	73%
Ely 2001(14)	48	IC	Evaluatie door arts	I	<ul style="list-style-type: none"> • Alle patiënten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dementie • Mentale retardatie • Psychooses • CZS aandoening 	60%
Ely 2001(21)	96	IC	CAM-ICU	I/Ca	<ul style="list-style-type: none"> • Beademd 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychooses • CZS aandoening • Doofheid • Comateus 	83%
Aldemir 2001(11)	818	IC	Psychiatrisch interview (DSM-III)	C	<ul style="list-style-type: none"> • Alle patiënten 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychiatrische aandoening • Alcohol en/of drugs gebruik 	11%
Dubois 2001(10)	198	5 dgn	ICDSC	I/C	<ul style="list-style-type: none"> • Opname > 24 uur 	Geen	19%
Ely 2001(66)	38	IC	CAM-ICU	I	<ul style="list-style-type: none"> • Alle patiënten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dementie • Psychooses • CZS aandoening • Comateus 	87%
Bergeron 2001(22)	93	5 dgn	ICDSC	I/C	<ul style="list-style-type: none"> • Alle patiënten 	<ul style="list-style-type: none"> • Comateus 	16%
Kishi 1995(67)	238	IC	Psychiatrisch interview (DSM-III)	I/C	<ul style="list-style-type: none"> • Opname op de IC via de Spoed Eisende Hulp 	<ul style="list-style-type: none"> • Geen 	16%

Frequentie van IC-delirium

a: Intensive Care

b: Confusion Assessment Method (-for the ICU)

c: bijvoorbeeld cerebrovasculair accident of epilepsie

d: Intensive Care Delirium Screening Checklist

e: Respiratory Care Unit;

f: Periode van inclusie: IC: gedurende het gehele IC verblijf; OP: bij opname; X dgn: aantal dagen vanaf opname

g: Type IC: I: interne geneeskunde IC; C: chirurgische IC; Ca: cardiologische IC; X: niet gespecificeerd

4.3 Tabel III; Screeningsmethode voor delirium op de IC

Artikel	Design	Validiteit	Betrouwbaarheid	Type screening en testduur	Kwaliteit uitvoering
Hart 1996(68)	Cognitive Test for Delirium (CTD). Validatie studie N=22 (interne IC-pat.)	CTD vs. MMSE Sensitiviteit: 100% Specificiteit: 95%	α -coefficient 0,87 IRR onbekend	Test 10-15 minuten	fluctuatie in bewustzijn ontbreekt in screeningsinstrument. Geen goud standaard gebruikt. Geen chirurgische en neurologie patiënten.
Hart 1997(69)	abbreviated CTD Validatie studie N=19 (interne IC-pat.)	aCTD vs. CTD Sensitiviteit: 94,7% Specificiteit: 98,8%	α -coefficient 0,79 IRR onbekend	Test onbekend	Fluctuatie in bewustzijn ontbreekt in screeningsinstrument. Geen goud standaard gebruikt Geen chirurgische en neurologie patiënten.
Bergeron 2001(22)	Delirium Screening Checklist (ICDSC). Validatie studie. N=93 (interne+ chirurgische pat.)	ICDSC vs. DSM-IV Sensitiviteit: 99 % Specificiteit: 64 %	IRR 0,94	Observationeel onbekend	Lage specificiteit. Geen neurologie patiënten
Ely 2001(21;66)	CAM-ICU. Validatie studies (2) N=38 (interne pat.) N=96 (interne pat.)	CAM-ICU vs. DSM-IV Sensitiviteit: 93-100% Specificiteit: 89-100%	IRR 0,79-95	Gemiddeld 2 minuten (\pm 1 min.)	Geen chirurgische en neurologie patiënten.
Otter 2005(70)	Delirium Detection Score (DDS). Validatie studie N=1093 (chirurgische pat.)	DDS vs. Ramsey score, Sedatie-Agitatie-Score en klinische beoordeling ernst delirium Sensitiviteit: 67 % Specificiteit: 75 %	Cronbachs- α 0,667 IRR 0,47-0,82	Test onbekend	Geen vergelijk met goud standaard. Afgeleid van test ontwikkeld voor patiënten met alcohol onthoudingsverschijnselen. Dekt niet alle aspecten van delirium. Geen chirurgische en neurologie patiënten.

McNicol 2005 (61)	Vergelijk CAM-ICU en CAM. N= 22 (interne pat.>65jr.)	CAM is referentie CAM-ICU: sensitiviteit: 73%, specificiteit: 100%	IRR 0,64	n.v.t.	Geen goud standaard gebruikt.
Plaschke 2008(71)	Vergelijk CAM-ICU en ICDSC. N=174 (chirurgische pat.)	Niet getest	Cohen's Kappa ICDSC en CAM-ICU 0,80	n.v.t.	Geen vergelijk met goud standaard
Van Rompaey 2008(72)	Vergelijk CAM-ICU en Neecham. N=172 (niet geïntubeerde interne en chirurgische pat.)	CAM-ICU is referentie Neecham: sensitiviteit: 87%, specificiteit: 95%	Geen IRR berekend	n.v.t.	Geen goud standaard gebruikt, geen geïntubeerde patiënten.
Spronk 2009(17)	Vergelijk CAM-ICU met klinische interpretatie van artsen/verpleegkundigen. N=46 (IC-patiënten).	CAM-ICU is referentie. Interpretatie verpl.= sensitiviteit: 35%; specificiteit: 98% Interpretatie artsen = sensitiviteit: 28%; specificiteit: 100%	Geen IRR berekend	n.v.t.	Geen vergelijking met goud standaard
Van Eijk(18)	Vergelijk CAM-ICU, ICDSC, klinische interpretatie IC-artsen, experts a.d.h.v. DSM-IV criteria. N=126 (IC-patiënten)	DSM-IV criteria is de referentie. CAM-ICU; sens. 64% / spec. 88%. ICDSC; sens. 43% / spec. 95%. IC-artsen; sens: 29% / spec: 96%	Kappa DSM-IV criteria: 0.75-0.87	Tijd tussen verschillende testen: gemiddeld 90 minuten	Relatief veel tijd tussen de verschillende beoordelingen.

4.4 Tabel IV; Risicofactoren voor delirium op de IC

Artikel	Studie design	Totaal aantal patiënten (% delirant)	Type IC	Diagnostische methode	Diagnosticus	Periode van inclusie	Inclusie criteria	Exclusie criteria	Risico factor	Resultaat Odds Ratio (95% CI)
Quimet 2007(54)	P	764 (32%)	I/C	ICDSC	C	IC	Opname > 24 uur	Comateus	Hypertensie Alcoholisme Lager pijn score (D = 0.94 ± 1.4 versus ND = 1.43 ± 2.05) Angst APACHE II score Medicatie geïnitieerde coma	OR = 1.88 (1.3-2.6) OR = 2.03 (1.26-3.25) OR = 0.87 (0.80-0.97) OR = 1.8 (1.04-3.37) OR = 1.049 (1.028-1.07) OR = 3.71 (2.32-5.9)
Pandharipanda 2006(12)	P	198 (?)	I/Ca	CAM-ICU	B	IC	Beademd	Comateus CNS aandoening*	Leeftijd APACHE II score Lorazepam** Midazolam** Fentanyl** Morfine** Propofol**	OR = 1.02 (1.00-1.03) OR = 1.06 (1.02-1.11) OR = 1.2 (1.1-1.4) OR = 1.7 (0.9-3.2) OR = 1.2 (1.0-1.5) OR = 1.1 (0.9-1.2) OR = 1.2 (0.9-1.7)
Dubois 2001(10)	P	198 (19%)	I/Ca	ICDSC	A	IC	Opname > 24 uur	Geen	Hypertensie Roken Bilirubine Gebruik van een epidural Dagelijkse dosis = 0,01-7,1 mg morfine Dagelijkse dosis = 7,2-18,6 mg morfine Dagelijkse dosis = 18,6-331,6 mg morfine	OR = 2.6 (1.14-5.72) OR = 2.2 (0.94-4.94) OR = 1.2 (1.03-1.40) OR = 3.5 (1.20-10.39) OR = 7.8 (1.76-34.4) OR = 9.2 (2.17-39.0) OR = 6.0 (1.41-25.4)
Jaber 2005(73)	P	182 (52%)	I/C	Ramsey score (alleen geagiteerde patiënten)	A	IC	Alle patiënten	Dementie	Leeftijd ≥ 65 jaar Interne geneeskunde = opname specialisme Sepsis Alcohol misbruik Gebruik van sedativa 48 uur voor begin agitatie	OR = 2.21 (0.83-5.93) OR = 3.04 (0.85-10.54) OR = 2.61 (1.03-6.58) OR = 3.32 (1.12-10.00) OR = 4.03 (1.62-10.40)

									Lichaams temperatuur $\geq 38^\circ$ Na ≤ 134 mmol/L Na ≥ 143 mmol/L Chronische psychoactieve medicatie (drugs) gebruiker	OR = 4.52 (1.80-11.49) OR = 4.87 (1.58-14.99) OR = 4.95 (1.95-12.54) OR = 5.63 (1.32-23.70)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Tabel 2a: Risicofactoren voor delirium op de IC

* = Centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld cerebrovasculair accident of epilepsie)

** = gedurende IC verblijf

Studie design: *P*: prospectieve cohort studie; *R*: retrospectieve studie

Type IC: *I*: interne geneeskunde IC; *C*: chirurgische IC; *Ca*: cardiologische IC; *X*: onbekend

Diagnosticus: *A*: medisch specialist (bijvoorbeeld: geriater, psychiater, intensivist); *B*: speciaal getrainde IC-verpleegkundige of arts; *C*: IC-verpleegkundige of IC-arts; *X*: onbekend

Periode van inclusie: IC: gedurende IC verblijf; ZkH: gedurende gehele ziekenhuis opname; *X*: onbekend

Artikel	Studie design	Totaal aantal patiënten (% delirant)	Type IC	Diagnostische methode	Diagnosticus	Periode van inclusie	Inclusie criteria	Exclusie criteria	Risico factor	Resultaat Odds Ratio (95% CI)
Pisani 2007(53)	P	304 (70.4%)	I	CAM-ICU	X	IC	Opname > 24 uur	Comateus Afasie en/of doof	Dementie (IQCODE >3.3) Benzodiazepine gebruik voor opname Creatinine 2 mg./dL Arterieel pH < 7.35	OR = 6.3 (2.9-13.8) OR = 3.4 (1.6-7.0) OR = 2.1 (1.1-4.0) OR = 2.1 (1.1-3.9)
Aldemir 2001(11)	P	818 (11%)	C	Psychiatrisch interview (DSM-IV)	B	IC	Alle patiënten	Geen	Respiratoire aandoening Infecties Koorts Anemie Hypotensie Hypocalciëmie Hyponatriëmie Azotemie Verhoogde lever enzymen Hyperamylasemie Hyperbilirubinemie Metabole acidose Man (D = 63.3% versus ND = 36.7%) Leeftijd (D = 48.9 ± 8.1 versus ND = 38.5 ± 13.8) Spoed opname (D = 81.1% versus ND = 18.9%)	OR = 30.6 (9.5-98.4) OR = 18.0 (3.5-90.8) OR = 14.3 (4.1-49.3) OR = 5.4 (1.6-17.8) OR = 19.8 (5.3-74.3) OR = 30.9 (5.8-163.2) OR = 8.2 (2.5-26.4) OR = 4.6 (1.4-15.6) OR = 6.3 (1.2-32.2) OR = 43.4 (4.2-442.7) OR = 8.7 (2.0-37.7) OR = 4.5 (1.1-17.7) $\chi^2 = 10.5$, p=0.001 t = 6.4, p=0.000 $\chi^2 = 43.6$, p=0.000
Woods 2004(74)	P	143 (16%)	I	MAAS* (alleen geagiteerde patiënten)	C	IC	Beademd	Geen	Jongere leeftijd (minus 10 years) Opname vanuit de populatie Lagere Ph (minus 0,1 unit) PaO ₂ /FIO ₂ lager dan 200 mmHg	HR = 1.32 (1.01-1.72) HR = 2.48 (1.06-5.78) HR = 1.55 (1.05-2.31) HR = 1.61 (1.02-2.54)
Seaman 2006(59)	R	101 (30%)	I	CAM (retrospectief status onderzoek)	B	IC	Geen	Alcohol of drugs intoxicatie Hepatische encephalopathie Geïntubeerd ten tijde	Leeftijd (D = 68.8 versus ND = 60.8) Hemoglobine (D = 10.35 g/dl. versus ND = 11.61 g/dl) Hematocriet (D = 31.71% versus ND = 35.38%) O ₂ -saturatie (D = 88.25% versus ND = 93.27%)	z = -2.517 F=7.6; df=75.3 F=6.8; df=74.8 F=12; df=31.9

								van opname	Sepsis (D = 27% versus ND = 6%) Pneumonie (D = 40% versus ND = 13%)	$\chi^2 = 8.9; df=1$ $\chi^2 = 9.6; df=1$
--	--	--	--	--	--	--	--	------------	--	--

Tabel 2b: risico factoren voor delirium op de IC.

* = Motor Activity Assessment Scale

Studie design: *P*: prospectieve cohort studie; *R*: retrospectieve studie

Type IC: *I*: interne geneeskunde IC; *C*: chirurgische IC; *Ca*: ardiologische IC; *X*: onbekend

Diagnosticus: *A*: medisch specialist (bijvoorbeeld: geriater, psychiater, intensivist); *B*: speciaal getrainde IC-verpleegkundige of arts; *C*: IC-verpleegkundige of IC-arts; *X*: onbekend

Periode van inclusie: *IC*: gedurende IC verblijf; *ZkH*: gedurende gehele ziekenhuis opname; *X*: onbekend

Artikel	Studie design	Totaal aantal patiënten (% delirant)	Type IC	Diagnostische methode	Diagnosticus	Periode van inclusie	Inclusie criteria	Exclusie criteria	Risico factor	Resultaten
Ely 2004(28)	P	224 (82%)	I/Ca	CAM-ICU	B	IC	Beademd	CZS* aandoening Doof Comateus	Dagelijkse dosis lorazepam (mean D = 4.8 versus ND = 1.12) Cumulatieve dosis lorazepam (mean D = 9.0 versus ND = 49.2)	p = 0.01 p = 0.001
McNicol 2003(64)	P	118 (70%)	I	CAM-ICU	B	IC	Leeftijd > 65 jaar	Afasie Dementie	Dementie	RR 1.26 (1.1-1.6)
Granberg A 2002(65)	P	19 (74%)	I/C	Interviews na IC-ontslag	B	IC	Opname > 36 uur Beademd	Comateus Cerebraal trauma Hartstilstand Doofheid Alcohol misbruik Psychoactieve medicatie Psychiatrische aandoening	Vrouwen in de niet-delirium groep Langere duur van de beademing in de delirium groep Lager Hb bij ernstig delirium Lager PaO ₂ tussen de groepen	p = 0.007 p = 0.001 p = 0.033 p = 0.071
Eden 1998(75)	P	20 (50%)	X	CAM	B	IC	Leeftijd > 60 jaar Opname > 72 uur Geen aanwijzingen voor delirium bij opname	Geen	Uitkomst is een 'predictive model' met: comorbidity, infecties, dehydratie en leeftijd.	$\chi^2 = 19.437$; p = 0.006
Dieckelmann 1989(76)	P	88 (42%)	C	Interviewe	B	X	Geen	Hepatische encephalopathie Alcohol ontrekkingsdelirium	Leeftijd Beademing pO ₂	'k' ** = 0.080; SD = 0.024 'k' = 0.778; SD = 0.335 'k' = 0.044; SD = 0.022

Tabel 2c: risico factoren voor delirium op de IC.

* = Centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld cerebrovasculair accident of epilepsie)

** = 'koeffizient'

Studie design: *P*: prospectieve cohort studie; *R*: retrospectieve studie

Type IC: *I*: interne geneeskunde IC; *C*: chirurgische IC; *Ca*: cardiologische IC; *X*: onbekend

Diagnosticus: *A*: medisch specialist (bijvoorbeeld: geriater, psychiater, intensivist); *B*: speciaal getrainde IC-verpleegkundige of arts; *C*: IC-verpleegkundige of IC-arts; *X*: onbekend

Periode van inclusie: *IC*: gedurende IC verblijf; *ZkH*: gedurende gehele ziekenhuis opname; *X*: onbekend

5. Bijlagen

5.1 Bijlage 1. Zoekstrategie

Twee elektronische, web-based databases, Medline – www.pubmed.com – (januari 1966 tot september 2007) en Embase – www.embase.com – (januari 1980 tot september 2007), zijn doorzocht. De volgende key-words zijn gebruikt voor deze zoekstrategie: ‘delirium’, ‘confusion’, ‘inattentiveness’, ‘disorientation’, ‘illusion(s)’, ‘hallucination(s)’ en ‘psychotic disorder(s)’ gecombineerd met ‘intensive care unit(s)’, ‘ICU’, ‘critical illness’ and ‘critical care’. Zie voor een volledige beschrijving van de zoekstrategie tabel II. De gevonden artikelen zijn gescreend door twee auteurs (MvE en AS) en onafhankelijk van elkaar beoordeeld op relevantie en eventueel geselecteerd voor inclusie in deze richtlijn. Elektronische links naar gerelateerde artikelen en referenties van de geselecteerde artikelen werden doorzocht op andere relevante artikelen door één auteur (MvE). Alleen artikelen in het Nederlands, Engels of Duits zijn geselecteerd. Naast de zoektocht in elektronische databases is ook de Cochrane library – www.cochrane.org – (januari 1980 tot maart 2009) doorzocht met behulp van de ‘key-words’ ‘delirium’ gecombineerd met ‘intensive care’.

Delirium	&	ICU
“Delirium”[MesH Terms] OR “delirium”[tiab] OR “confusion”[MesH Terms] OR “confusion”[tiab] OR “inattentiveness”[tiab] OR “Disorientation”[tiab] OR “illusion”[tiab] OR “illusions”[tiab] OR “hallucinations”[MesH TermS] OR “hallucination”[tiab] OR “hallucinations”[tiab] OR “Stress Disorders, Post-Traumatic”[Mesh Terms] OR “post- traumatic stress disorder”[tiab] OR “post-traumatic stress disorders”[tiab] OR “Psychotic Disorders”[Mesh Terms] OR “psychotic disorder”[tiab] OR “psychotic disorders”[tiab]		“intensive care units”[MesH Terms] OR “intensive care unit”[tiab] OR “intensive care units”[tiab] OR “ICU”[tiab] OR “IC”[tiab] OR “intensive care patient”[tiab] OR “intensive care patients”[tiab] OR “critical illness”[tiab] OR "critical ill patient"[tiab] OR "critical ill patients"[tiab] OR "critical care"[tiab]
Zoekstrategie; Medline		

Delirium	&	ICU
'Delirium':ti,ab OR 'confusion':ti,ab OR 'inattentiveness':ti,ab OR 'disorientation':ti,ab OR 'illusion':ti,ab OR 'illusions':ti,ab OR 'hallucinations':ti,ab OR 'hallucination':ti,ab OR 'posttraumatic stress disorder':ti,ab OR 'psychosis':ti,ab OR 'intensive care psychosis':ti,ab		'intensive care unit':ti,ab OR 'intensive care':ti,ab OR 'ICU':ti,ab OR 'IC':ti,ab OR 'critical illness':ti,ab
Zoekstrategie; Embase		

De onder methode beschreven zoekstrategie resulteerde in 1263 unieke artikelen. (Medline: 815, Embase: 532, Cochrane library: 24 hits (12 reviews and 12 clinical trials)). Na de initiële screening bleven 162 artikelen over. Deze artikelen zijn vervolgens op hun interne en externe validiteit beoordeeld en verdeeld over 7 subcategorieën: etiologie; frequentie; screeningsinstrumenten; risico factoren; prognose; preventieve maatregelen; behandeling.

5.3 Bijlage 2. Beoordeling van de literatuur

In de hieronder getoonde tabellen is aangegeven hoe het niveau van de conclusies is samengesteld, gebaseerd op onderzoek onder IC-patiënten.

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op
I	Groot prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met eenduidige resultaten en een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta-analyse met een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat
II	Klein prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met onzekere resultaten en een matige tot grote kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta-analyse met een matig tot hoog risico op positief of vals negatief resultaat
III	Prospectief gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek maar niet uit uitgevoerd bij de juiste patiëntgroep; niet-gerandomiseerd maar wel gecontroleerd klinisch onderzoek bij de juiste patiëntgroep: cohortstudies, patiënt-controleonderzoek
IV	Niet-gerandomiserde historische controles en de mening van deskundigen
V	Case reports, ongecontroleerde studies, de mening van deskundigen.

Damen et al. NJCC, 04.2002, p18-21

Niveau van aanbeveling	Aanbeveling gebaseerd op
A	Indien ondersteund door tenminste 2 onderzoeken van niveau I
B	Indien ondersteund door 1 onderzoek van niveau I
C	Indien alleen ondersteund door onderzoeken van niveau II
D	Indien ondersteund door minimaal 1 onderzoek van niveau III
E	Indien ondersteund door onderzoek van niveau IV of V

Damen et al. NJCC, 04.2002, p18-21

6. Referenties

- (1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- (2) Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12 Suppl 3:S3.
- (3) Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1471-1477.
- (4) Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J, Jr. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA* 2000; 284(21):2762-2770.
- (5) Peterson JF, Pun BT, Dittus RS et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(3):479-484.
- (6) Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992; 161:843-845.
- (7) Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008; 24(1):45-65, viii.
- (8) Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33(6):941-950.
- (9) Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis--culprit and victim. *Crit Care* 2005; 9(1):37-44.
- (10) Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27(8):1297-1304.
- (11) Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care* 2001; 5(5):265-270.
- (12) Pandharipande P, Shintani A, Peterson J et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104(1):21-26.
- (13) Chevrolet JC, Jolliet P. Clinical review: Agitation and delirium in the critically ill - significance and management. *Crit Care* 2007; 11(3):214.
- (14) Ely EW, Gautam S, Margolin R et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27(12):1892-1900.
- (15) McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, Gallagher J. Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med* 2000; 160(7):906-909.

- (16) Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for intensive care delirium: A systematic review. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24(2):98-107.
- (17) Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35(7):1276-1280.
- (18) van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de WN, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit*. *Crit Care Med*. 2009; 37(6):1881-1885.
- (19) Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med* 2007; 33(6):929-940.
- (20) Vreeswijk R, Toornvliet A, Honing M et al. Validation of the Dutch version of the Confusion Assessment Method (CAM-ICU) for delirium screening in the Intensive Care Unit Translation, retranslation and validation of the Dutch Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Neth J Crit Care* 2009; 13(2):73-78.
- (21) Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286(21):2703-2710.
- (22) Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27(5):859-864.
- (23) Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5 Suppl):1-20.
- (24) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30(1):119-141.
- (25) Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008; 65(3):517-526.
- (26) Lin SM, Liu CY, Wang CH et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32(11):2254-2259.
- (27) Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9(4):R375-R381.
- (28) Ely EW, Shintani A, Truman B et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291(14):1753-1762.

- (29) Balas MC, Deutschman CS, Sullivan-Marx EM, Strumpf NE, Alston RP, Richmond TS. Delirium in older patients in surgical intensive care units. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39(2):147-154.
- (30) Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32(4):955-962.
- (31) Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340(9):669-676.
- (32) Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4):622-628.
- (33) Cole MG, McCusker J, Bellavance F et al. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *CMAJ* 2002; 167(7):753-759.
- (34) Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(5):516-522.
- (35) Tabet N, Hudson S, Sweeney V et al. An educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age Ageing* 2005; 34(2):152-156.
- (36) Wallace CJ, Robins J, Alvord LS, Walker JM. The effect of earplugs on sleep measures during exposure to simulated intensive care unit noise. *Am J Crit Care* 1999; 8(4):210-219.
- (37) Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37(5):1762-1768.
- (38) Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(10):1658-1666.
- (39) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9678):1874-1882.
- (40) Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007; 132(2):624-636.
- (41) Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(1):11-21.
- (42) Settle EC, Jr., Ayd FJ, Jr. Haloperidol: a quarter century of experience. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(12):440-448.

- (43) Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111(3):171-176.
- (44) van der Mast RC, Huyse FJ, Rosier PF. Richtlijn 'Delirium'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(19):1027-1032.
- (45) Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30(3):444-449.
- (46) Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998; 39(5):422-430.
- (47) Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. *J Psychosom Res* 2008; 65(3):273-282.
- (48) Stanley KM, Worrall CL, Lunsford SL, Simpson KN, Miller JG, Spencer AP. Experience with an adult alcohol withdrawal syndrome practice guideline in internal medicine patients. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8):1073-1083.
- (49) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301(5):489-499.
- (50) Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(22):2644-2653.
- (51) Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354(11):1157-1165.
- (52) Meyers BJ, van Ojen RL. The treatment with methylphenidate of demoralisation, apathy and hypoactive delirium in patients with somatic illness. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(35):1738-1741.
- (53) Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2007; 167(15):1629-1634.
- (54) Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33(1):66-73.
- (55) Ely EW, Girard TD, Shintani AK et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35(1):112-117.
- (56) Ouimet S, Riker R, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007.
- (57) Nelson JE, Tandon N, Mercado AF, Camhi SL, Ely EW, Morrison RS. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. *Arch Intern Med* 2006; 166(18):1993-1999.

- (58) Pisani MA, Araujo KL, Van Ness PH, Zhang Y, Ely EW, Inouye SK. A research algorithm to improve detection of delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2006; 10(4):R121.
- (59) Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics* 2006; 47(1):56-61.
- (60) Pun BT, Gordon SM, Peterson JF et al. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1199-1205.
- (61) McNicoll L, Pisani MA, Ely EW, Gifford D, Inouye SK. Detection of delirium in the intensive care unit: comparison of confusion assessment method for the intensive care unit with confusion assessment method ratings. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(3):495-500.
- (62) Micek ST, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH. Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1260-1265.
- (63) Roberts B. Screening for delirium in an adult intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2004; 20(4):206-213.
- (64) McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(5):591-598.
- (65) Granberg Axell AI, Malmros CW, Bergbom IL, Lundberg DB. Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(6):726-731.
- (66) Ely EW, Margolin R, Francis J et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29(7):1370-1379.
- (67) Kishi Y, Iwasaki Y, Takezawa K, Kurosawa H, Endo S. Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17(5):371-379.
- (68) Hart RP, Levenson JL, Sessler CN, Best AM, Schwartz SM, Rutherford LE. Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients. *Psychosomatics* 1996; 37(6):533-546.
- (69) Hart RP, Best AM, Sessler CN, Levenson JL. Abbreviated cognitive test for delirium. *J Psychosom Res* 1997; 43(4):417-423.
- (70) Otter H, Martin J, Basell K et al. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care* 2005; 2(2):150-158.
- (71) Plaschke K, von Haken R, Scholz M et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium

Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008; 34(3):431-436.

- (72) Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L. A comparison of the CAM-ICU and the Neecham Confusion Scale in intensive care delirium assessment: an observational study in non-intubated patients. *Crit Care* 2008; 12(1):R16.
- (73) Jaber S, Chanques G, Altairac C et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest* 2005; 128(4):2749-2757.
- (74) Woods JC, Mion LC, Connor JT et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 2004; 30(6):1066-1072.
- (75) Eden BM, Foreman MD, Sisk R. Delirium: comparison of four predictive models in hospitalized critically ill elderly patients. *Appl Nurs Res* 1998; 11(1):27-35.
- (76) Dieckelmann A, Haupts M, Kaliwoda A, Rembs E, Haan J, Zumtobel V. [Acute postoperative psychosyndromes. A prospective study and multivariate analysis of risk factors]. *Chirurg* 1989; 60(7):470-474.