

Risicofactoren voor het optreden van delier op een intensivereafdeling; een retrospectief onderzoek

M. Schupp-Veenstra, P.L. Tangkau, M. de Boo, W.S.C.J.M. van der Pol en A.G. Vulto

Kernpunten

- Delier is een veelvoorkomend syndroom op de intensivereafdeling en de gevolgen ervan moeten niet onderschat worden.
- De reden van opname op de intensivereafdeling is bepalend voor de kans op een delier.
- Geneesmiddelen hebben volgens dit onderzoek geen grote invloed op het ontstaan van delier. Wel is een onderliggende aandoening een risicofactor.
- Een algemeen voorspellend risicomodel is niet op te stellen vanwege de grote diversiteit van patiënten op de onderzochte intensivereafdeling.

Delier is een veelvoorkomend syndroom op intensivereafdelingen en heeft een incidentie van 13-87 %, afhankelijk van definitie en methode van vaststellen [1-3]. Delier wordt gekenmerkt door een verstoring in bewustzijnsniveau, oriëntatie, concentratie en perceptie. Kenmerkend is het snelle ontstaan en het fluctuerende beloop. Er zijn drie verschijningsvormen: onrustige en hyperalerte vorm, apathische en hypoactieve vorm en een gemengde vorm. Delier leidt tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit, langere verblijfsduur in het ziekenhuis en hoge kosten [1, 4, 5].

Bewustwording van welke patiënten een verhoogd risico hebben om een delier te ontwikkelen, kan leiden tot betere herkenning en eventuele eerdere interventie. De meeste onderzoeken naar risicofactoren voor delier zijn gedaan bij oudere patiënten op verpleegafdelingen of na orthopedische operaties. Voor deze groepen zijn voorspellende risicomodellen ontwikkeld en gevalideerd waarmee risicopatiënten geïdentificeerd kunnen worden [6, 7]. Deze modellen zijn waarschijnlijk niet toepasbaar bij intensivereafdelingpatiënten.

Het wel of niet ontstaan van delier hangt af van meerdere factoren. Zowel factoren die reeds aanwezig zijn bij opname (predisponerende factoren) als gebeurtenissen tijdens opname (precipiterende factoren) spelen een rol. De in de literatuur genoemde predisponerende factoren zijn onder andere: leeftijd, geslacht, visusstoornissen, gebruik van alcohol en roken [1, 6, 7]. Tijdens opname in het ziekenhuis kunnen omgevingsfactoren en geneesmiddelengebruik het ontstaan van delier bevorderen. Ook onderliggend lijden, zoals een infectie, speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van delier [5, 8]. De bijdrage van geneesmiddelen wordt op 20-40 % geschat [4, 9, 10]. Met name anticholinerge geneesmiddelen, opiaten en benzodiazepinen worden gezien als risicogeneesmiddelen.

Abstract

Risk factors for delirium in an intensive care unit; a retrospective study

Objective

To identify medicines that form a precipitating risk factor for delirium in an intensive care unit (ICU) and to develop a predictive model for delirium based on known risk factors combined with found precipitating medicines.

Design

Retrospective study based on patient records.

Methods

The study was set in 2004 in a mixed adult ICU ward with 11 beds. Included were 384 patients who stayed 24 hours or longer and did not suffer from dementia, delirium or confusion at admission. Patients' records were screened for data on reason of admission, occurrence of delirium, presence of nine selected risk factors and medicine use.

Results

Delirium developed in 89 of 384 patients (23.3 %). A significant difference was found in occurrence of delirium and reason of admittance. An association with delirium was found for several medicines with univariate analyses. After multivariate analysis including the selected predisposing factors the association remained only for flucloxacillin [odds ratio (OR) 10.4, 95 % confidence interval (CI₉₅) 2.6-47.8], fluconazole (OR 8.5, CI₉₅ 1.5-49.9) and nitroglycerin (OR 6.3, CI₉₅ 2.7-14.9). From the selected risk factors only high blood urea nitrogen/creatinine ratio and severity of illness were significant on the ICU.

Conclusion

The association found for flucloxacillin, fluconazole and nitroglycerin can be explained by confounding by indication. A good predictive model could not be made because of the heterogeneity of the ICU population caused by the difference in severity of illness combined with reason of admittance.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(4):84-87

Het doel van deze studie is risicogeneesmiddelen te identificeren die een precipiterende factor vormen voor het optreden van delier op een intensivereafdeling, en, mede op basis van delier-geassocieerde predisponerende factoren uit andere studies, een voorspellend risicomodel te ontwikkelen voor delier op de intensivereafdeling.

Methoden

Onderzoekspopulatie en setting

Retrospectief statusonderzoek is uitgevoerd bij patiënten die in

2004 ten minste 24 uur op de intensivereafdeling van de Reinier de Graaf Groep verbleven en 18 jaar of ouder waren. Patiënten zijn geëxcludeerd wanneer uit de status bleek dat bij opname op de intensivereafdeling sprake was van reeds bestaande verwardheid, delier, dementie of psychotische stoornis.

De intensivereafdeling van de Reinier de Graaf Groep is een *level 2 closed format intensive care* met elf bedden met zowel chirurgische als niet-chirurgische patiënten. *Level 2 closed format* houdt onder meer in dat de intensivist hoofdbehandelaar is en eindverantwoordelijk is voor de behandeling op de intensive care.

Definitie variabelen

Uit voorgaande onderzoeken zijn negen predisponerende risicofactoren geselecteerd [1, 2, 6, 7] (tabel 1). Met behulp van deze risicofactoren wordt de studiepopulatie in drie risicocategorieën ingedeeld: laag (0-1 risicofactoren), middel (2-3) en hoog (≥ 4) [11]. Ook redenen van opname, geslacht, verblijfsduur, koorts, beademing en geneesmiddelengebruik zijn in dit onderzoek meegenomen. Arbitrair is ervoor gekozen een periode van maximaal 72 uur te hanteren voor een associatie van geneesmiddelengebruik met delier. Hierbij is rekening gehouden met de vertraagde effecten van geneesmiddelen op het ontstaan van delier. Alle bovenstaande gegevens – afkomstig uit statussen, daglijsten van de verpleging en/of geautomatiseerde bestanden – zijn vastgelegd in een Access-database. Een deliercasus wordt geclassificeerd als delier wanneer uit status en/of daglijst blijkt dat is voldaan aan een van de onderstaande criteria:

- psychiatrisch consult met diagnose delier;
- de vier DSM-IV-criteria:
 - bewustzijnsstoornis met verminderde aandacht;
 - verandering in cognitieve functies of ontwikkeling van een waarnemingsstoornis;
 - ontstaan in korte tijd met neiging tot fluctueren in het verloop van de dag;
 - veroorzaakt door directe fysiologische gevolgen van een somatische aandoening;
- drie van de vier DSM-IV-criteria in combinatie met motorische onrust en/of starten van haloperidol en/of lorazepam met verdenking van delier.

Statistische analyse

Bij de univariate analyses worden odds ratio's en 95 %-betrouwbaarheidsintervallen berekend. Bij de univariate analyses is voor continue variabelen gebruikgemaakt van de Student-t-test en voor categoriale variabelen van een chi-kwadraat-test. Een p-waarde kleiner dan 0,05 is als significant beschouwd. De multivariate risicomodellen zijn opgesteld met behulp van *stepwise* logistische regressieanalyse met 0,5 als afkapwaarde. Voor deze statistische analyses is gebruikgemaakt van SPSS 11.5.

Tabel 1

Predisponerende risicofactoren

Ernst van de ziekte (APACHE-II-score)
Hoge ureum/creatinineratio
Visusstoornissen
Leeftijd
Comorbiditeit
Alcoholgebruik
Roken
Hypertensie
Sterk verhoogde bilirubinewaarde

Resultaten

In 2004 zijn er 693 intensivereopnames geweest, waarvan 401 patiënten 24 uur of langer op de intensivereafdeling verbleven. Van deze 401 patiënten zijn 17 patiënten geëxcludeerd wegens reeds bestaande verwardheid, delier, dementie of psychotische stoornis bij opname op de afdeling. In het onderzoek zijn 384 patiënten geïncludeerd.

Bij 89 patiënten (23,2 %) is delier vastgesteld. Bij vooraf geplande operaties krijgt 15,3 % van de patiënten een delier, versus 24,5 % van de patiënten die een spoedoperatie ondergaan en 27,8 % van de patiënten die niet om chirurgische of traumatologische redenen zijn opgenomen.

Delier ontstond gemiddeld op dag 4 na intensivereopname. Patiënten met een delier verbleven significant langer op de intensivereafdeling, namelijk 10,4 dagen versus 4,4 dagen ($p < 0,001$) voor patiënten die geen delier ontwikkelden. Gedurende de gehele ziekenhuisopname blijft dit verschil bestaan (25,6 dagen versus 19,0 dagen, $p = 0,032$).

Diverse geneesmiddelen geven een significante associatie met delier (tabel 2). Haloperidol, fluconazol en lorazepam geven de hoogste odds ratio met delier. Er is geen relatie tussen koorts en de met delier geassocieerde antimycotica gevonden. Gekeken naar de indeling in risicogroepen, blijkt in de hoogsterisicogroep alleen hydrocortison een significante relatie te hebben die niet in de lagererisicogroepen bestaat, met een odds ratio 2,5 (95 %-betrouwbaarheidsinterval 1,1-5,5).

Analyse van de negen gebruikte predisponerende risicofactoren laat zien dat alleen een hoge APACHE-II-score en een hoge ureum/creatinineratio significant geassocieerd zijn met delier (tabel 2). Het aantal aanwezige risicofactoren levert een niet-significant verschil op. In de deliergroep zijn gemiddeld 2,9 risicofactoren aanwezig en in de niet-deliergroep gemiddeld 2,0 risicofactoren.

Multivariate analyse risicofactoren

Na multivariate logistische analyse met de negen predisponerende factoren, de significante geneesmiddelen uit de univariate analyse (exclusief haloperidol en lorazepam) en precipiterende factoren koorts en beademing blijkt dat van de predisponerende factoren alleen een hoge ureum/creatinineratio significant geassocieerd is met delier (tabel 3). Van de geneesmiddelen zijn in de multivariate analyse alleen flucloxacilline, fluconazol en nitroglycerine geassocieerd met delier.

Voorspellen delier bij intensivereopname

Voor een algemeen voorspellend model bij opname op de intensivecareafdeling zijn na multivariate logistische analyse alleen de predisponerende factoren hoge ureum/creatinineratio, ernst van de ziekte en hypertensie in de voorgeschiedenis, significant gerelateerd met delier (tabel 3). Gekeken naar redenen van opname zijn er verschillende voorspellende modellen van toepassing. Na een electieve operatie is een verhoogde bilirubine waarde een voorspellende predisponerende factor met een odds ratio van 26,2 (95 %-betrouwbaarheidsinterval 2,5-271,4). Bij niet-chirurgische patiënten is een hoge ureum/creatinineratio een voorspellende factor. Voor patiënten na een spoedoperatie blijkt er geen voorspellend model vast te stellen met de gebruikte predisponerende factoren.

Beschouwing

Opvallend in deze studie is het verschil in incidentie van delier tussen patiënten die via een electieve ingreep op de intensivecareafdeling worden opgenomen en patiënten die om niet-chirurgische redenen worden opgenomen. Een oorzaak hiervoor is het verschil in APACHE-II-score bij opname op de intensivecareafdeling. Patiënten die na een electieve operatie op de intensivecareafdeling komen, hebben een significant lagere APACHE-II-score dan niet-chirurgische patiënten. De APACHE-II-score is als indicatie voor de ernst van de ziekte ook een belangrijke risicofactor in studies bij niet-intensivecarepatiënten [6]. De andere predisponerende risicofactor die significant is bij univariate analyse is een hoog ureumcreatininegehalte, dat een indicatie is voor een verminderde vullingstoestand van de patiënt. Ondervulling heeft als gevolg een verminderde doorbloeding van de organen, waaronder ook een verminderde cerebrale doorbloeding. Dit laatste is een van de oorzaken van delier [8, 12].

Rol geneesmiddelen

De geneesmiddelen waarvan in de univariate analyse een relatie met delier is gevonden, zijn in drie categorieën in te delen: therapiegeassocieerd (haloperidol en lorazepam), oorzaak-geassocieerd door indicatie en oorzaak-geassocieerd door een iatrogeen effect van het geneesmiddel. Aan de drie geneesmiddelen (flucloxacilline, fluconazol, nitroglycerine) die zijn geassocieerd met delier na multivariate analyse, kan een indicatie-geassocieerde oorzaak ten grondslag liggen. Antibiotica en antimycotica worden ingezet bij het vermoeden van infectie en infectie is een mogelijke oorzaak van delier. Harde infectieparameters zijn in dit onderzoek niet meegenomen. Een mogelijke indicatie die wel is meegenomen betreft koorts. Het hebben van koorts een dag voor het optreden van delier is significant geassocieerd met delier in hetzelfde multivariate model.

Tabel 2

Univariate analyse risicofactoren delier

| Risicofactoren | OR | BI95 |
|---------------------------------------|------|-----------|
| <i>Geneesmiddelengebruik</i> | | |
| Amiodaron | 3,4 | 1,6-7,1 |
| Cefazoline | 2,6 | 1,3-5,2 |
| Enoximon | 3,0 | 1,7-5,4 |
| Erytromycine | 2,7 | 1,1-6,8 |
| Flucloxacilline | 6,6 | 1,6-27,1 |
| Fluconazol | 11,8 | 2,4-57,9 |
| Haloperidol | 35,8 | 16,9-75,6 |
| Hydrocortison | 2,2 | 1,3-3,9 |
| Insuline | 1,9 | 1,2-3,2 |
| Ketanserine | 2,9 | 1,7-5,0 |
| Lorazepam | 7,6 | 3,9-14,8 |
| Methylcelluloseoogdruppels | 2,2 | 1,2-3,8 |
| Metoclopramide | 2,0 | 1,1-3,6 |
| Midazolam | 2,6 | 1,5-4,3 |
| Nitroglycerine | 3,6 | 1,7-7,6 |
| Norepinefrine | 2,5 | 1,4-4,4 |
| Piperacilline met enzymremmer | 6,5 | 1,2-36,1 |
| Propofol | 4,3 | 2,3-7,9 |
| Salbutamol+ipratropium-vernevelaar | 1,9 | 1,1-3,1 |
| Selectieve darmdecontaminatie | 3,8 | 2,3-6,4 |
| Sufentanil+levobupivacaïne | 0,4 | 0,2-0,8 |
| <i>Predisponerende factoren</i> | | |
| Leeftijd | 1,6 | 1,0-2,7 |
| Roken | 1,4 | 0,8-2,5 |
| Alcohol | 1,2 | 0,6-2,2 |
| Hypertensie | 1,5 | 0,9-2,5 |
| Visusstoornissen | 1,7 | 0,8-4,0 |
| Sterk verhoogde bilirubine waarde | 1,6 | 0,7-3,8 |
| Comorbiditeit | 1,4 | 0,8-2,5 |
| Ernst van de ziekte (APACHE-II-score) | 2,4 | 1,5-3,9 |
| Hoge ureum/creatinineratio | 3,5 | 2,1-5,7 |

OR: odds ratio

BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

Hierom zijn wij van mening dat bij de desbetreffende antibiotica en antimycotica het onderliggende lijden, de infectie, de oorzaak is van delier. Ook voor nitroglycerine geldt dat waarschijnlijk het onderliggende lijden het verhoogde risico op delier veroorzaakt. Nitroglycerine wordt op de intensivecareafdeling vooral toegediend bij coronaire ischemie, decompensatio cordis of hypertensie. De betrokken patiënten zijn cardiovasculair gecompromitteerd en er is sprake van een circulatieprobleem met als mogelijk gevolg een verminderde cerebrale perfusie. Hiermee kan de statistische associatie met delier verklaard worden.

Goede pijnstilling vermindert de kans op delier. Bij de univariate analyse is dit zichtbaar bij de geprotocolleerde epidurale toediening van sufentanil en levobupivacaïne. Dit in tegenstelling tot andere

Tabel 3**Multivariate logistische analyse risicofactoren delier**

| Modellen met risicofactoren | OR [□] | BI95 |
|--|-----------------|----------|
| Risicomodel delier | | |
| - flucloxacilline | 10,4 | 2,6-47,8 |
| - fluconazol | 8,5 | 1,5-49,9 |
| - nitroglycerine | 6,3 | 2,7-14,9 |
| - hoge ureum/creatinineratio | 4,5 | 2,5-8,2 |
| - beademing dag -2 | 2,9 | 1,6-5,3 |
| - koorts dag -1 | 2,3 | 1,2-4,3 |
| Algemeen voorspellend model bij opname | | |
| - hoge ureum/creatinineratio | 3,6 | 2,1-6,1 |
| - ernst van de ziekte (APACHE-II-score) | 2,0 | 1,2-3,4 |
| - hypertensie in de voorgeschiedenis | 1,7 | 1,0-3,0 |
| Bij opname na electieve operatie (n = 116) | | |
| - sterk verhoogde bilirubinewaarde | 26,2 | 2,5-271 |
| - hoge ureum/creatinineratio | 4,3 | 1,4-13,2 |
| Bij opname na spoedoperatie (n = 47) | | |
| - geen voorspellende variabelen | | |
| Bij opname zonder operatie (n = 177) | | |
| - hoge ureum/creatinineratio | 3,5 | 1,7-7,2 |
| - leeftijd | 1,9 | 0,9-4,1 |
| - hypertensie in de voorgeschiedenis | 2,0 | 0,9-4,3 |
| - ernst van de ziekte (APACHE-II-score) | 2,0 | 1,0-4,3 |

[□] verkregen via multivariate logistische regressie

OR: odds ratio

BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

onderzoeken, waarbij epiduraal toegediende opiaten juist een verhoogde kans op delier laten zien [1, 13]. Voor hoogrisicopatiënten vormt alleen hydrocortison een extra risico op delier. Gezien de toepassingen van hydrocortison bij intensiverepatiënten met sepsis en multiorgaanfalen [14] zal toediening van hydrocortison een *calculated risk* vormen bij hoogrisicopatiënten.

Beperkingen studie

Door de retrospectieve studieopzet is het niet mogelijk delier vast te stellen via een gouden standaard (psychiatrisch consult en/of gevalideerde schaal zoals CAM-ICU of Neecham). Wellicht hebben verpleging en artsen niet alle bevindingen eenduidig vastgelegd, waardoor misclassificatie is ontstaan en minder delierepisoden zijn vastgesteld dan waarschijnlijk aanwezig waren. Er is met name delier met een hyperalerte vorm vastgesteld als gevolg van de gehanteerde definitie. Uit de literatuur blijkt dat naar schatting 32-66 % van de patiënten onderkend wordt [6]. Een gevolg van deze misclassificatie is dat een mogelijke relatie tussen factoren die aanleiding geven tot delier minder duidelijk naar voren zal komen omdat deze factoren nu ook meer in de niet-deliërgroep aanwezig zullen zijn. Wanneer voldoende middelen en personen beschikbaar zijn, kan via een prospectieve studie delier via een gouden standaard worden vastgesteld en zo onderrapportage

worden voorkomen. Op dit moment loopt op de intensivereafdeling een project waarin zowel bij opname als bij de dagelijkse evaluatie risicofactoren op delier gescoord worden. Hiermee kan eerder actie ondernomen worden en zal delier eerder gesignaleerd en behandeld kunnen worden.

Conclusie

Er zijn geen geneesmiddelen die elk op zich een iatrogene geassocieerd effect hebben op het optreden van delier. Bij de gevonden associatie met flucloxacilline, fluconazol en nitroglycerine is sprake van *confounding by indication*; dat wil zeggen: de onderliggende aandoening waarvoor het geneesmiddel gegeven wordt, is de waarschijnlijke veroorzaker van delier. Ten onrechte kan de associatie met delier worden toegeschreven aan het geneesmiddel. Een goed algemeen voorspellend model opstellen is niet mogelijk vanwege een te heterogene patiëntenpopulatie, veroorzaakt door de reden van opname. Wel is een te hoge bilirubinewaarde een voorspellende factor bij patiënten die electieve chirurgie ondergaan en kan een hoge ureum/creatinineratio gebruikt worden bij niet-chirurgische patiënten.

M. Schupp-Veenstra en W.S.C.J.M. van der Pol: Apotheek; P.L. Tangkau: Intensive Care; M. de Boo: Psychiatrie; Reinier de Graaf Groep, Delft.

A.G. Vulto: Apotheek Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie: M. Schupp-Veenstra, mschupp@xs4all.nl.

Gebaseerd op de registratielezing van M. Schupp-Veenstra.

LITERATUUR

- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001;27:1297-304.
- 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;286:2703-10.
- 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;29:1370-9.
- Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med.* 1994;97:278-88.
- Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA.* 1990;263:1097-101.
- Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, et al. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med.* 1993;119:474-81.
- Eden BM, Foreman MD, Sisk R. Delirium: comparison of four predictive models in hospitalized critically ill elderly patients. *Appl Nurs Res.* 1998;11:27-35.
- Lawlor PG. Delirium and dehydration: some fluid for thought? *Support Care Cancer.* 2002;10:445-54.
- Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients: recognition and risk factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1998;11:118-25.
- Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ.* 2001;322:144-9.
- Inouye SK, Carpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996;275:852-7.
- 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.
- Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA.* 1994;272(19):1518-22.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727-34.