



Delirbehandlung Tryba

Prof. Dr. med. Michael Tryba
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Klinikum Kassel
Universitätskrankenhaus der Universität Southampton

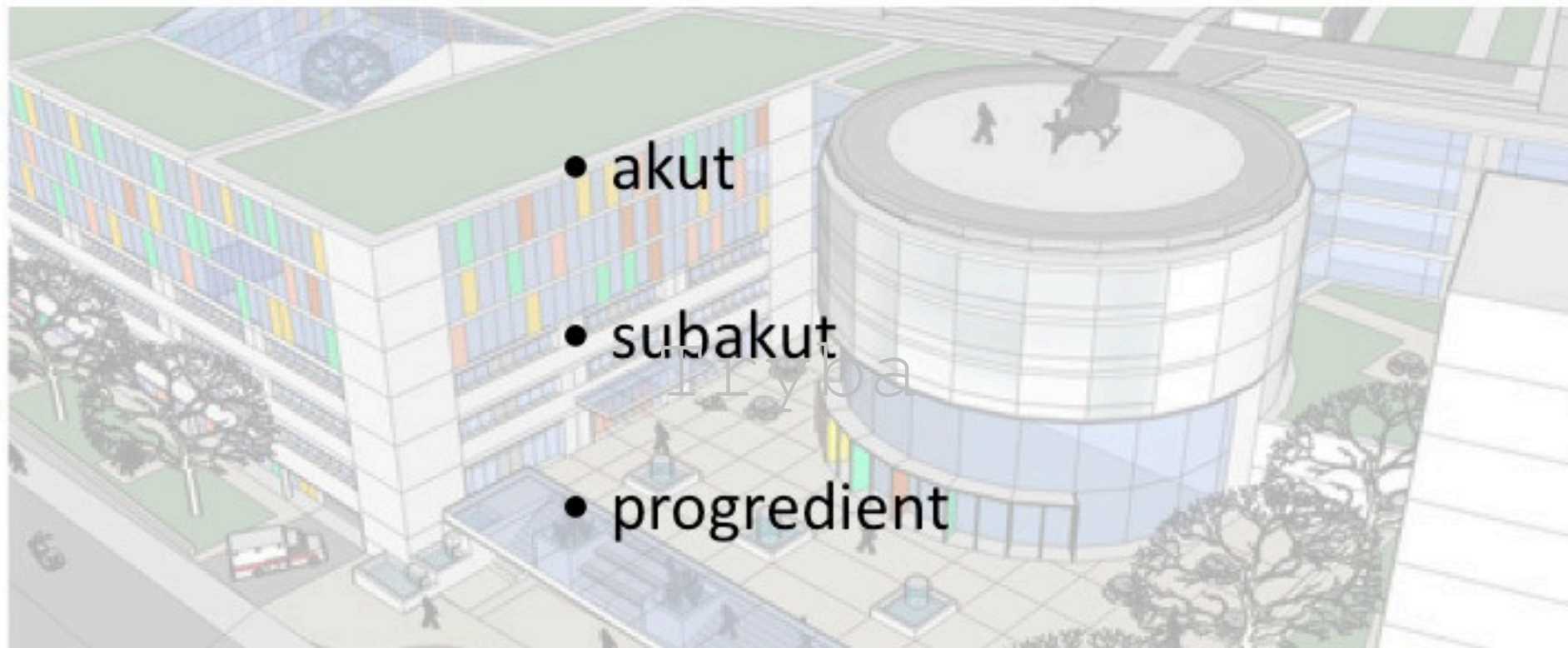
Palliativversorgung



Klinik

Verwirrtheitszustand

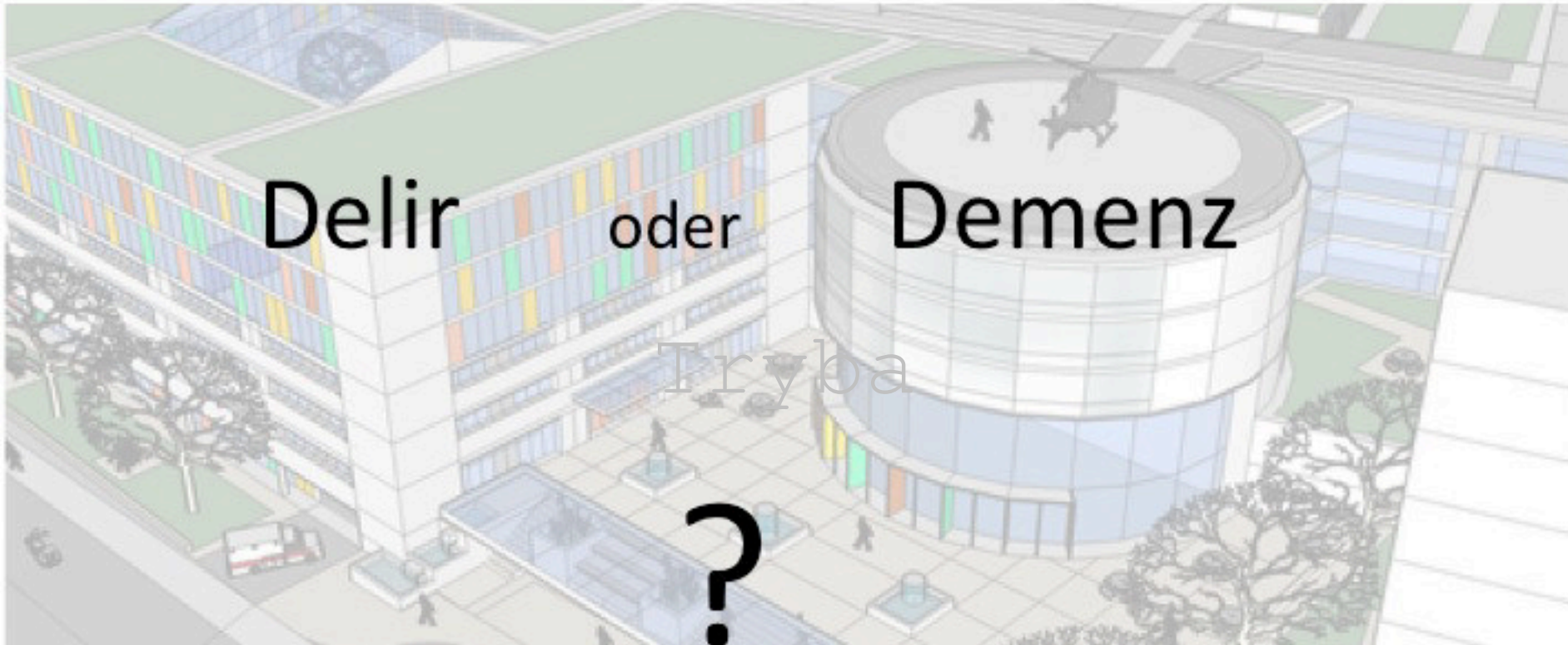
- akut
- subakut
- progredient
- chronisch



Delir oder Demenz

Tryba

?



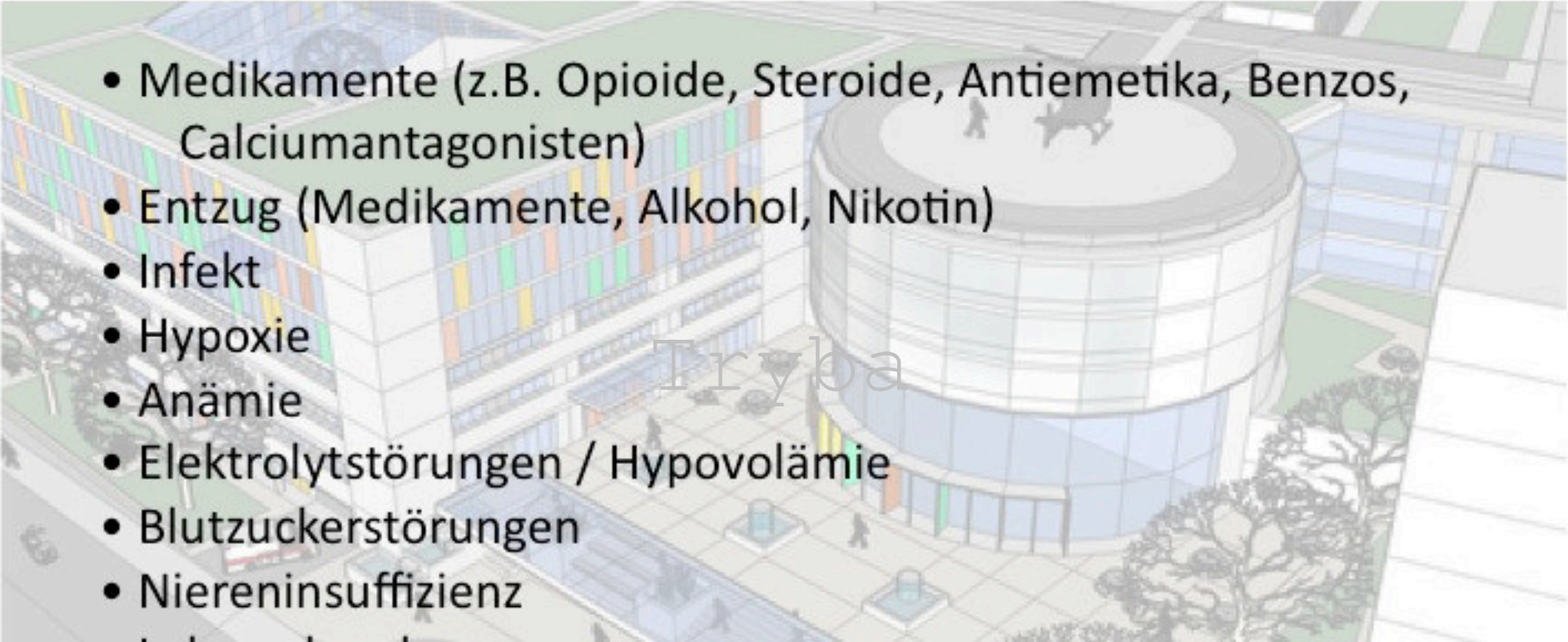
Akutes Delir in der Palliativmedizin

Häufigkeit:

- bei ca. 20-70% der Patienten
- In der Endphase bis 90-95%
(oft Anzeichen des nahen Todes mit somatischen Komplikationen wie Infekten, Pneumonien, Kachexie bzw. im multiplen Organversagen)

Delir am Lebensende

Ursachen

- 
- Medikamente (z.B. Opioide, Steroide, Antiemetika, Benzos, Calciumantagonisten)
 - Entzug (Medikamente, Alkohol, Nikotin)
 - Infekt
 - Hypoxie
 - Anämie
 - Elektrolytstörungen / Hypovolämie
 - Blutzuckerstörungen
 - Niereninsuffizienz
 - Lebererkrankung
 - Tumor (zerebrale Metastasen)
 - Retentionsblase
 - Obstipation / Ileus
 - Ortswechsel

Medikamentöse Behandlung des Delirs bei Palliativpatienten

Schmerz 2013 · 27:190–198

DOI 10.1007/s00482-013-1293-2

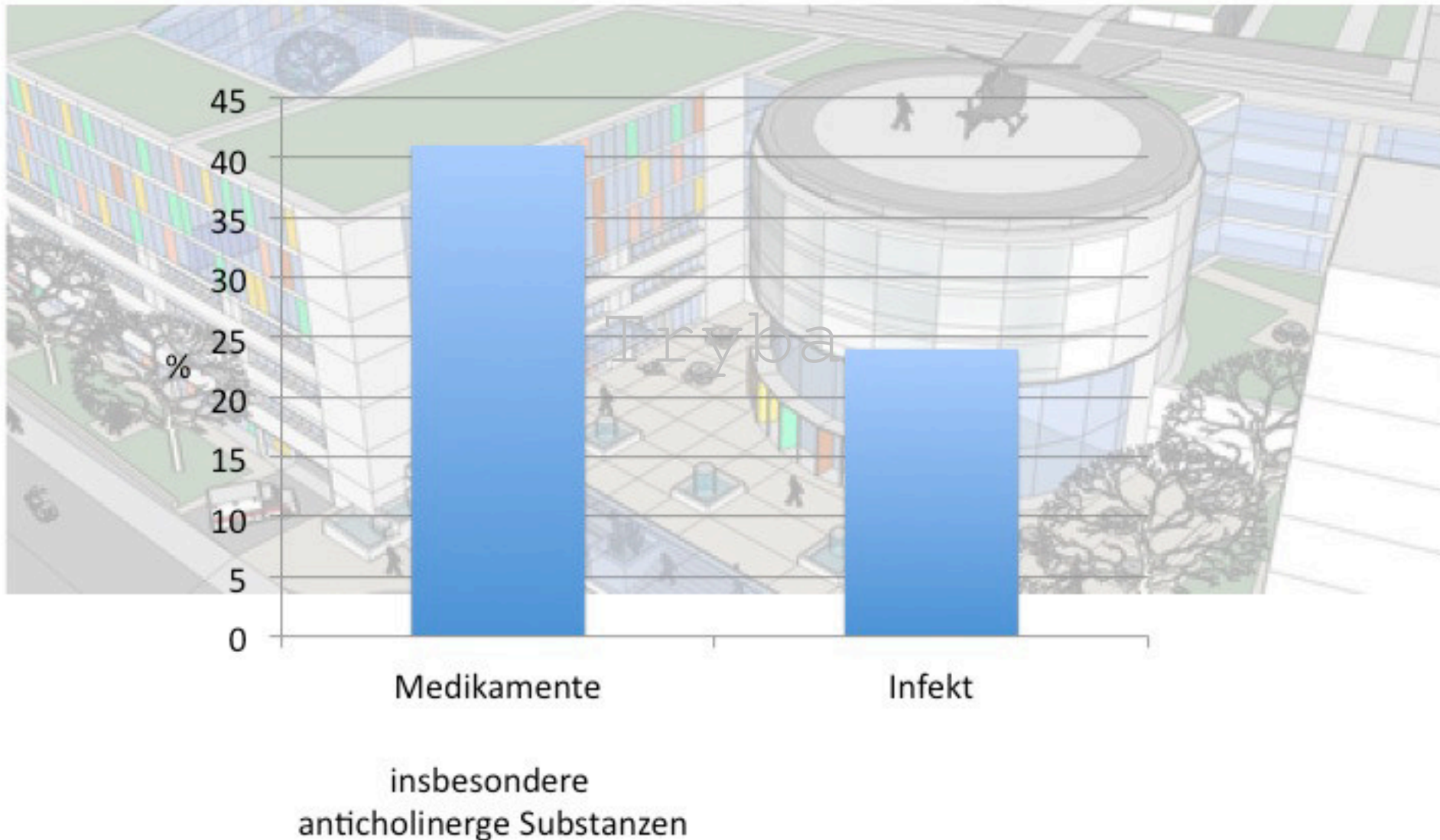
Online publiziert: 17. März 2013

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg ·
all rights reserved 2013



Delirursache bei Patienten > 65 J.

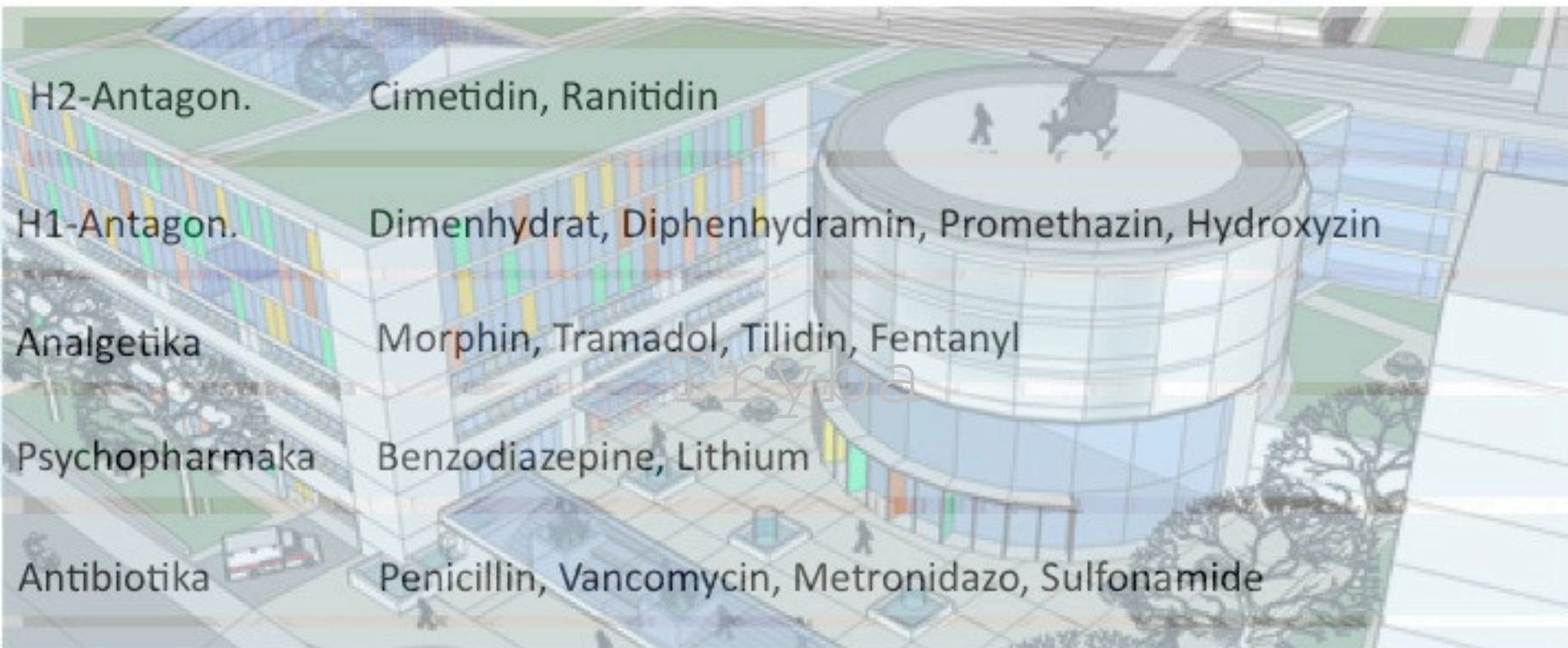


Medikamente mit hyponatriämer Wirkung (Potentiell Delir auslösend)



Oxcarbazepin
Vasopressinanaloga
Cisplatin
SSRI, SNRI
Duloxetine
MAO-Hemmer
Phenothiazin
NSAR
Thiazide

Potentiell Delir auslösende Medikamente



H2-Antagon.

Cimetidin, Ranitidin

H1-Antagon.

Dimenhydrat, Diphenhydramin, Promethazin, Hydroxyzin

Analgetika

Morphin, Tramadol, Tilidin, Fentanyl

Psychopharmaka

Benzodiazepine, Lithium

Antibiotika

Penicillin, Vancomycin, Metronidazo, Sulfonamide

Diuretika

Furosemid, Torasemid

Herzglykoside

Digoxin, Digitoxin

sonstige

Glukokortikoide

Medikamente mit anticholinerger Wirkung (Potentiell Delir auslösend)



Neuroleptika	Chlorpromazin (Chlorazin®), Levomepromazin (Nozinan®), Chlorprothixen (Truxal®) Zuclopenthixol (Clopixol®), Haloperidol (Haldol®)
Antidepressiva	Amitriptylin (Saroten®, Tryptizol®), Clomipramin (Anafranil®), Trimipramin (Surmontil®, Trimin®)
Parkinson-therapeutika	Biperiden (Akineton®), Amantadin (PK-Merz®, Symmetrel®)
Spasmolytika	Scopolaminbutylbromid (Buscopan®), Oxybutynin (Ditropan®), Trospiumchlorid (Spasmo-Urgenin®), Tolterodine (Detrusitol®)
Antibiotika	Chinolone (Ciproflox®, Norfloxacin®), Clindamycin (Dalacin®), Cefuroxim (Zinat®)
Andere	Atropin, Diltiazem, Captopril (Lopirin®), Cetirizin (Cetallerg®)

Medikamente mit geringerem Risiko

für

Hyponatriämie

Anticholinerge Wirkung

AD: Mirtazapin
Reboxetin

Tryba

Mirtazapin
SNRI
-Duloxetine

NL:

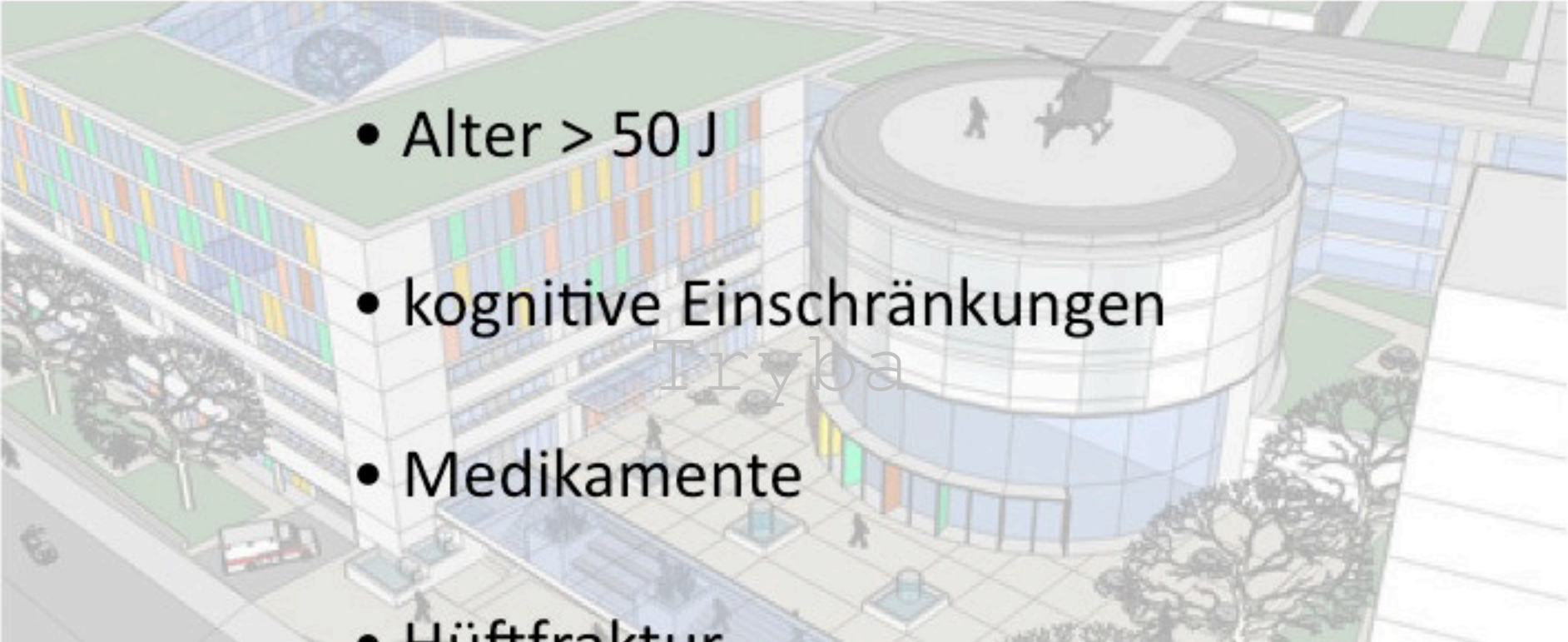
Risperidon
Amisulprid
Ziprasidon
Quetiapin

Strategie

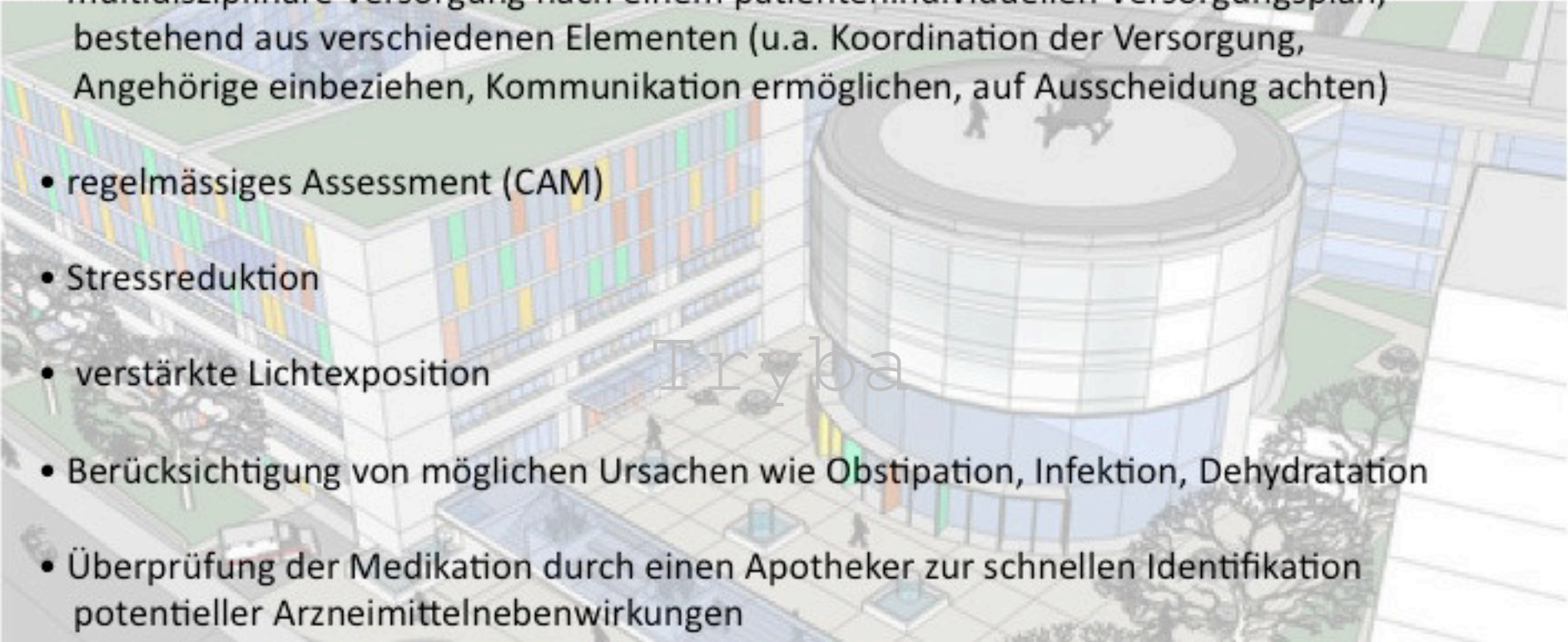
- daran denken
- Risikofaktoren screenen
- verhindern
- erkennen
- Ursachen beheben
- therapieren



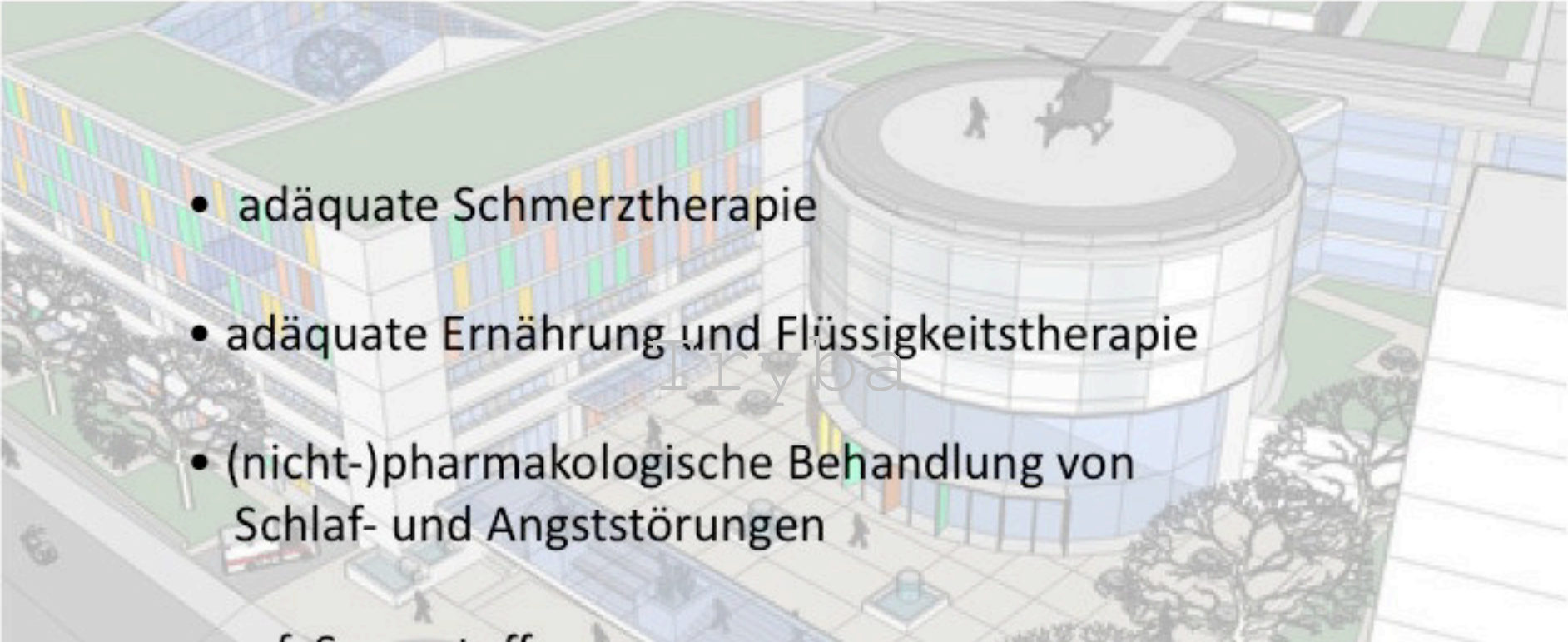
Risikofaktoren

- 
- Alter > 50 J
 - kognitive Einschränkungen
 - Medikamente
 - Hüftfraktur
 - schwere Erkrankung

Präventionsstrategien

- multidisziplinäre Versorgung nach einem patientenindividuellen Versorgungsplan, bestehend aus verschiedenen Elementen (u.a. Koordination der Versorgung, Angehörige einbeziehen, Kommunikation ermöglichen, auf Ausscheidung achten)
 - regelmässiges Assessment (CAM)
 - Stressreduktion
 - verstärkte Lichtexposition
 - Berücksichtigung von möglichen Ursachen wie Obstipation, Infektion, Dehydratation
 - Überprüfung der Medikation durch einen Apotheker zur schnellen Identifikation potentieller Arzneimittelnebenwirkungen
- 
- Hilfsmittel einsetzen (Brille, Hörgerät, Zahnprothese)
 - frühe Mobilisation, Bewegung

Präventionsstrategien

- 
- adäquate Schmerztherapie
 - adäquate Ernährung und Flüssigkeitstherapie
 - (nicht-)pharmakologische Behandlung von Schlaf- und Angststörungen
 - ggf. Sauerstoff
 - ggf. medikamentöse Prävention

Hinweise auf Delir

- 
- **Kognition:** z.B. Konzentrationsschwierigkeiten, verzögertes Antworten, Verwirrtheit
 - **Wahrnehmung:** z.B. visuelle oder akustische Halluzinationen, Wahnideen, Desorientierung
 - **Affektion:** Depression, Angst, Reizbarkeit
 - **Körperliche Funktion:** z.B. verminderte Mobilität, Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Appetitstörungen, Schlafstörungen
 - **Sozialverhalten:** z.B. mangelnde Kooperationsbereitschaft auf angemessene Anfragen, Veränderungen in Kommunikation, Stimmung und/oder Haltung
 - **Beginn:** akut, wechselnd im Tagesverlauf

Confusion Assessment Method für Intensivstation CAM-ICU

RASS grösser als -4
(-3 bis +4)

weiter zur nächsten Stufe

RASS ist -4 oder -5

STOP

Pat. später erneut untersuchen

Richmond-Scale

	Ausdruck	Beschreibung
+4	Strebend	gewalttätig, unmittelbare Gefahr für Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht an Schläuche oder Katheter, aggressiv
+2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung, stört gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam, ruhig	
-1	Schlafig	Nicht ganz aufmerksam, erwacht anhaltend durch Stimme (>10s)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (<10s)
-3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (aber kein Augenkontakt)
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Augenöffnung durch Bewegung
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

Ein Delir liegt vor, wenn: 1, 2 und 3 oder 1, 2 und 4 positiv sind

1 Akuter Beginn oder schwankender Verlauf

Akute psychische Veränderung (z.B. im Vergleich zu prä-OP)?
Ändert sich das Verhalten im Tagesverlauf?

NEIN

STOP
Kein Delir

JA

2 Aufmerksamkeitsstörung

Lesen Sie dem Pat. folgende Buchstaben vor: A N A N A S B A U M

Fehler: Pat. drückt beim "A" nicht die Hand

Fehler: Patient drückt bei einem anderen Buchstaben als "A"

< 3 Fehler

STOP
Kein Delir

≥ 3 Fehler

3 Bewusstseinsveränderung ("akuteller" RASS)

Falls RASS = 0, weiter zur nächsten Stufe

Falls RASS nicht 0 ist

Delir

0 RASS

4 unorganisiertes Denken

1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser? (Schwimmt ein Blatt auf dem Wasser?)

≥ 2 Fehler

Delir

2. Gibt es Fische im Meer?

(Gibt es Elefanten im Meer?)

3. Wiegt ein Kilo mehr als zwei Kilo?

(Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?)

4. Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen?

(Kann man mit einem Hammer Holz sägen?)

< 2 Fehler

STOP
Kein Delir

5. Anweisung:

Sagen Sie dem Pat.: "Halten Sie so viele Finger hoch" (Untersucher hält zwei Finger hoch)

"Nun machen Sie dasselbe mit der anderen Hand" (Wiederholen Sie nicht die Anzahl der Finger).

Falls Pat. nicht beide Arme bewegen kann, sagen Sie: "Fügen Sie einen Finger hinzu."

Sensitivität und Spezifität

CAM = Confusion Assessment Method

Indikation: Diagnostik-Instrument für Nicht-Psychiater

basiert auf DSM-III-R

2 Formen:

Diagnosealgorithmus in der Kurzform
ausführliches Instrument

– Sensitivität	94 – 100%
– Spezifität	90 – 95%
– Positive predictive Value:	91 – 94%
– Negative predictive Value	90 – 100%
– Interobserver reliability	0.81 – 1.0

Delir

hyperaktiv

Psychomot. Unruhe
Halluzinationen
Angst
Vegetative Reaktionen
Hohe Irritierbarkeit

hypoaktiv

Schwieriger zu diagnostizieren

Geringe Kontaktaufnahme
Halluzinationen, Desorientiertheit
erst auf Befragung
Bewegungsarmut
Kaum vegetative Reaktionen

Mischformen

Delir und Ursachen

hypoaktiv

Anticholinerge Medikamente

Elektrolytstörungen

Exsikkose

Niereninsuffizienz

Infekt

M. Alzheimer

hyperaktiv

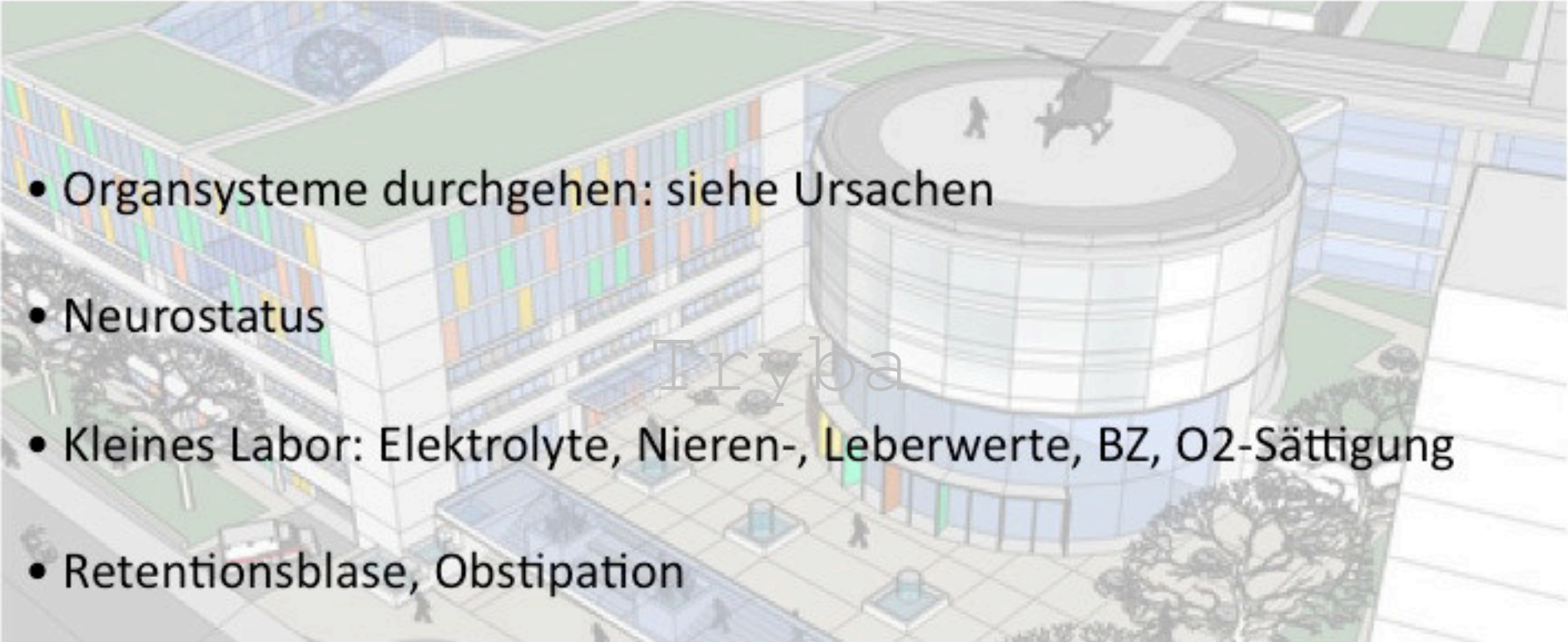
Entzug

- Alkohol
- Benzodiazepine
- Nikotin
- Schlaf

Hypoxie

postoperativ

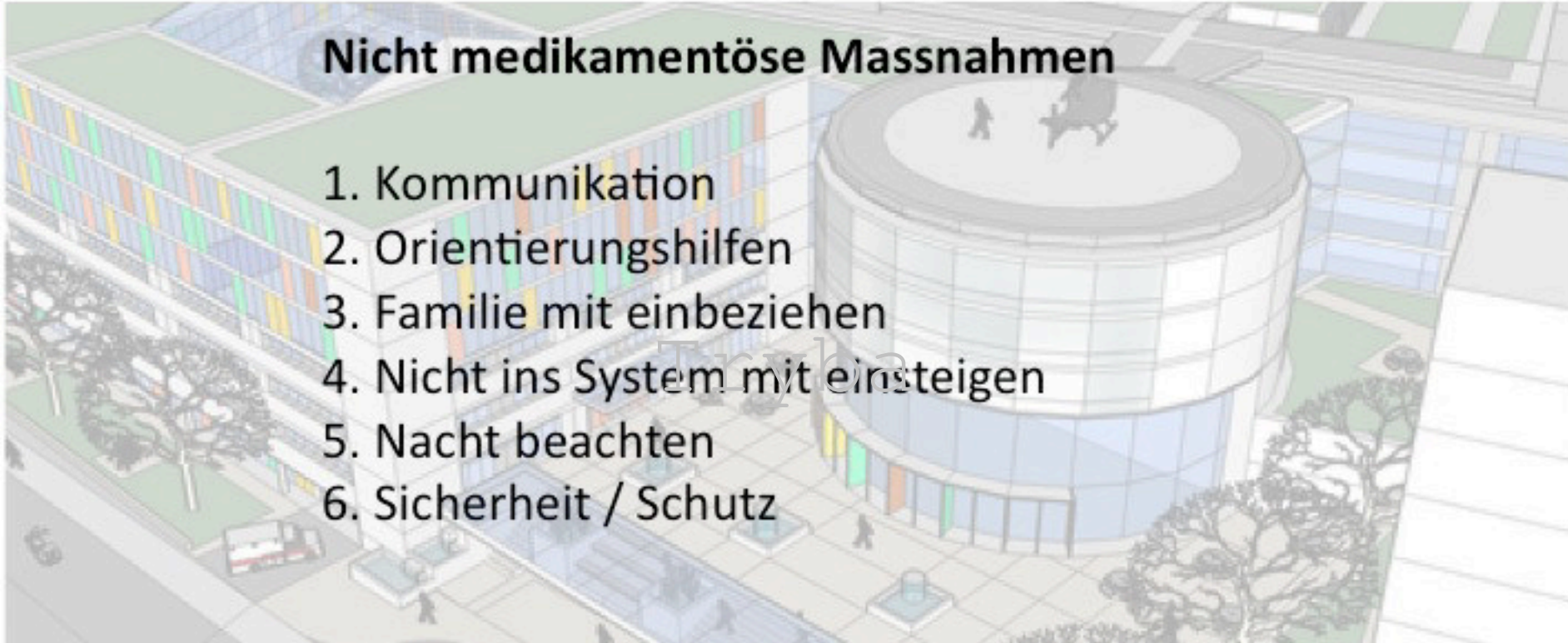
Abklärung

- 
- Organsysteme durchgehen: siehe Ursachen
 - Neurostatus
 - Kleines Labor: Elektrolyte, Nieren-, Leberwerte, BZ, O2-Sättigung
 - Retentionsblase, Obstipation
 - Infekt
 - Neue Medikamente

Delir-Therapie

Nicht medikamentöse Massnahmen

1. Kommunikation
2. Orientierungshilfen
3. Familie mit einbeziehen
4. Nicht ins System mit einsteigen
5. Nacht beachten
6. Sicherheit / Schutz



Delir-Therapie

Muss medikamentös behandelt werden?

Indikation zur Behandlung eines Delirs

- Patient leidet unter Delir
- hyperaktives Delir (muss meist behandelt werden)
- Agitation
- aggressives Verhalten
- Weglauftendenz
- Selbst- oder Fremdgefährdung

Indikationsstellung restriktiv

Medikamentöse

Tab. 3 Studien zur medikamentösen Behandlung des Delirs

Erstautor, Jahr	Studiendesign	Patienten	Setting, Ort	Intervention	Messinstrumente	Ergebnisse	Bemerkungen	SIGN
Breitbart et al. 1996 [8]	Doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte klinische Studie	AIDS-Patienten (n=30), Delir nach DSM-III	Krankenhaus, USA	Haloperidol (n=11; 2,8 mg am ersten Tag; durchschnittliche Erhaltungsdosis ab dem zweiten Tag: 1,4 mg/Tag verteilt auf 2 Einzeldosen); Chlorpromazin (n=13; 50 mg am ersten Tag; durchschnittliche Erhaltungsdosis ab dem zweiten Tag: 36 mg/Tag verteilt auf 2 Einzeldosen); Lorazepam (n=6; 3 mg am ersten Tag; durchschnittliche Erhaltungsdosis ab dem zweiten Tag: 4,6 mg/Tag verteilt auf 2 Einzeldosen)	DRS, MMSE, ESRS, KPS	Signifikante Besserung auf der DRS (<13) unter Haloperidol und Chlorpromazin und signifikante Besserung des MMSE unter Chlorpromazin innerhalb der ersten 24 h bis Beobachtungsende; keine Besserung (weder DRS, noch MMSE) unter Lorazepam, sondern Nebenwirkungen, die zum vorzeitigen Behandlungsabbruch in diesem Arm führten (Sedierung, Enthemmung, Ataxie oder Verschlechterung des Delirs); Nebenwirkungen unter Haloperidol und Chlorpromazin: nur milde EPS	Geringe Dosen von Haloperidol für Behandlungserfolg bei AIDS-Patienten erforderlich; Chlorpromazin in der BRD nicht mehr in Gebrauch; kein Erfolg bei alleiniger Behandlung des Delirs mit Lorazepam, sondern intolerable Nebenwirkungen; ausgeschlossen wurden u. a. Patienten in terminaler Situation, d. h. Erwartung des Versterbens innerhalb von 24 h	1–
Breitbart et al. 2002 [9]	Deskriptive, prospektive Longitudinalstudie	Karzinompatienten (n=29), Delir nach DSM-IV (Lungentumoren: 21%; gastrointestinale Tumoren: 18%; Lymphome: 11%; Brusttumoren: 10%; Kopf-Hals-Tumoren: 6%; Ovarialkarzinome: 2%; Hirntumoren: 2%; Sarkome: 2% u. a.)	Krankenhaus (Zentrum für Onkologie), USA	Olanzapin (initiale Tagesdosis: 3,0 mg; mittlere Tagesdosis nach 4–7 Tagen: 6,3 mg, 1-malige Gabe abends oder aufgeteilt in 2 Tagesdosen morgens und abends)	MDAS, KPS	Komplette Rückbildung (MDAS ≤10) bei 45% nach 2–3 Tagen, bei 76% nach 4–7 Tagen; Hauptnebenwirkung: 30% Sedierung, Delirverschlechterung bei 2 Patienten (Alter je >80 Jahre), keine EPS	Prädiktoren für ein schlechtes Therapieansprechen: Alter >70 Jahre (!), Demenz, Tumoraussaat im Zentralnervensystem, Hypoxie, hypoaktives Delir, schweres Delir (MDAS >23); nur Patienten, die Medikamente oral einnehmen konnten, wurden für die Studie berücksichtigt (38 zusätzliche Patienten hätten sonst untersucht werden können); empfohlene Starttagesdosis 5 mg	3
Boettger et al. 2011 [3]	2-armige longitudinale Kohortenstudie („case-matched“)	Karzinompatienten unterschiedlicher Entität (n=42), Delir nach DSM-IV-TR	Krankenhaus (Zentrum für Onkologie), USA	Aripiprazol (n=21; mittlere initiale Tagesdosis: 15,2 mg; mittlere Tagesdosis nach 4–7 Tagen: 18,3 mg); Haloperidol (n=21; mittlere initiale Tagesdosis: 4,9 mg; mittlere Tagesdosis nach 4–7 Tagen: 5,5 mg)	MDAS, KPS, „abbreviated UKU“	Aripiprazol und Haloperidol; Besserung des hyperaktiven Delirs durch Aripiprazol in 58,3% der Fälle und des hypoaktiven Delirs in 100% der Fälle; Besserung des hyperaktiven Delirs durch Haloperidol in 75% der Fälle und des hypoaktiven Delirs in 77,8% der Fälle; Aripiprazol: keine EPS; Haloperidol: 19% EPS, 9% Dystonie	Aripiprazol unterschied sich im Behandlungseffekt nicht signifikant von Haloperidol; Aripiprazol weniger effektiv in der Behandlung des hyperaktiven Delirs als in der Behandlung des hypoaktiven Delirs; in Bezug auf die Nebenwirkungen EPS und Dystonie Aripiprazol günstiger zu beurteilen als Haloperidol	2+

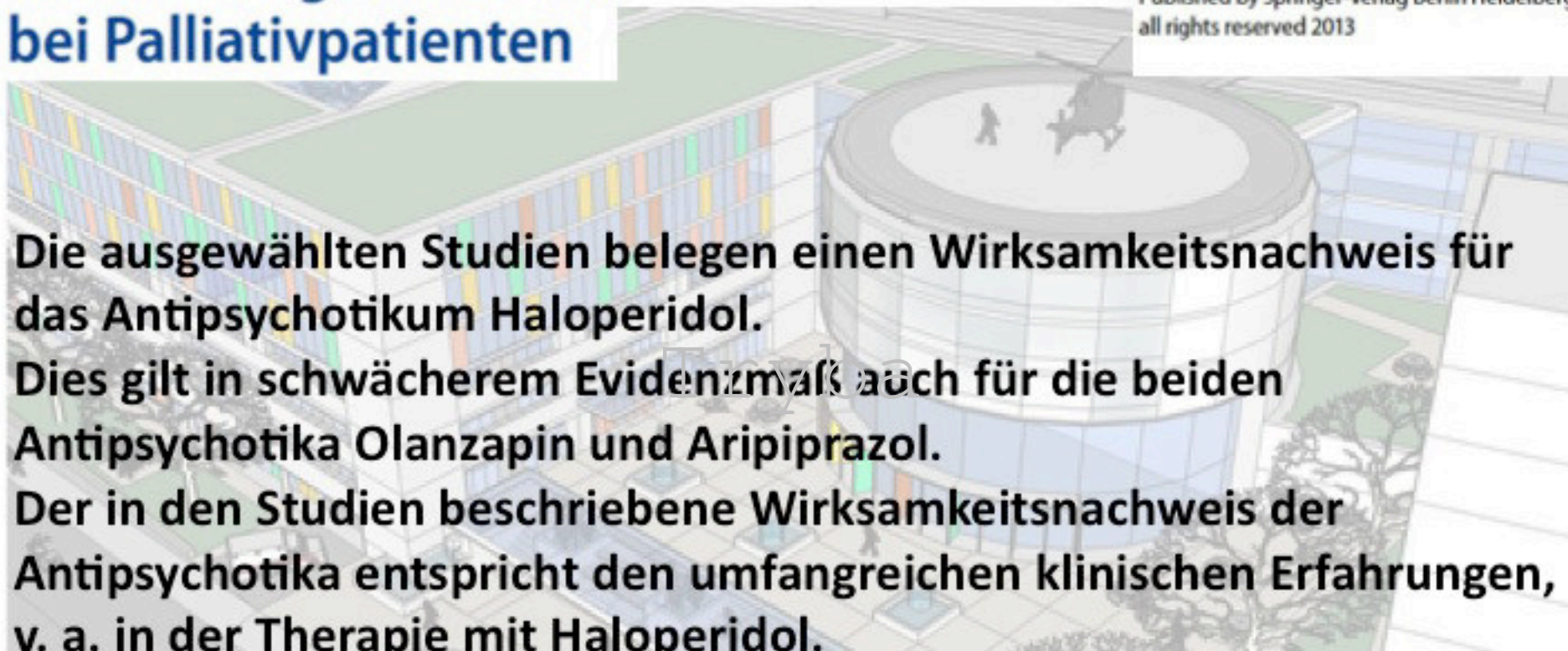
P R DB

Atyp NL

LD Halop. ++
Lorazepam 0

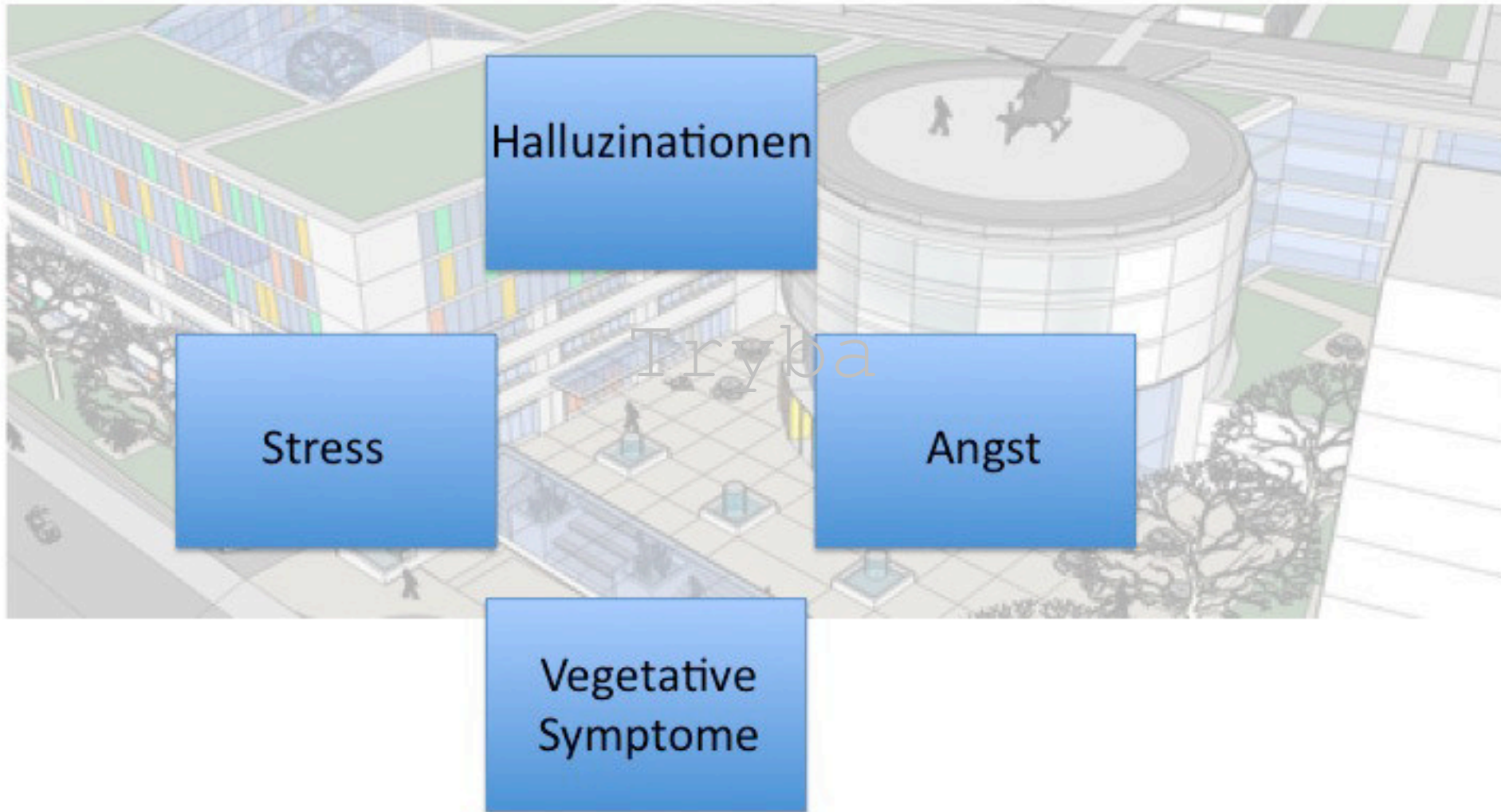
Medikamentöse Behandlung des Delirs bei Palliativpatienten

Schmerz 2013 · 27:190–198
DOI 10.1007/s00482-013-1293-2
Online publiziert: 17. März 2013
© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg ·
all rights reserved 2013



Die ausgewählten Studien belegen einen Wirksamkeitsnachweis für das Antipsychotikum Haloperidol. Dies gilt in schwächerem Evidenzmaß auch für die beiden Antipsychotika Olanzapin und Aripiprazol. Der in den Studien beschriebene Wirksamkeitsnachweis der Antipsychotika entspricht den umfangreichen klinischen Erfahrungen, v. a. in der Therapie mit Haloperidol. Von der alleinigen Delirbehandlung mit dem Benzodiazepin Lorazepam ist abzuraten.

Welche klinischen Symptome dominieren?



Symptomorientierte Therapie

Neuroleptika

Halluzinationen

Stress

Angst

Benzodiazepine
(low-dose)

Vegetative
Symptome

Dex

$\alpha 2$ -Agonisten

Clonidin



Delir-Therapie

Klassische Medikamentöse Therapie

Haloperidol (Haldol) = Mittel der Wahl

- beginnen mit 0,5 - 1mg (po, sc, oder iv) ggf. auch Dosis
- wiederholen nach 30 Min (iv) oder 60 Min (sc oder po)
- Dosis verdoppeln bei nächster Gabe (jede Gabe verdoppeln)
- Dauermedikation 0,5 – 1 – 2,5 mg alle 8 Std.
- bei starker Unruhe/Hyperaktivität, zusätzlich **Lorazepam**

Quetiapin (Seroquel)

- beginnen mit 12.5 mg 2 x/Tag
- steigern bis max 300 mg/Tag

Nach dritter Dosis ohne Beruhigung:

- Benzodiazepin evaluieren

Delir-Therapie

Promethazin: (Atosil)

falls Patient agitiert oder nächtliche Unruhe
beginnen mit 6.25 oder 12.5 mg (Dosen bis 50 mg/d) sc oder iv
(falls Patient schlucken kann 7 Tropfen = 7 mg)

Risperidon: (Risperdal) 2 x 0,5 mg / d

1. Wahl bei Parkinsonismus oder Kontraindikation von typischem Neuroleptikum

Pipamperon (Dipiperon) z.B. 5 – 10 ml abends

Niederpotentes NL, schlafinduzierend

Olanzapin: (Zyprexa) 1 x 2,5 . 5 mg / d

1. Wahl bei Parkinsonismus oder Kontraindikation von typischem Neuroleptikum

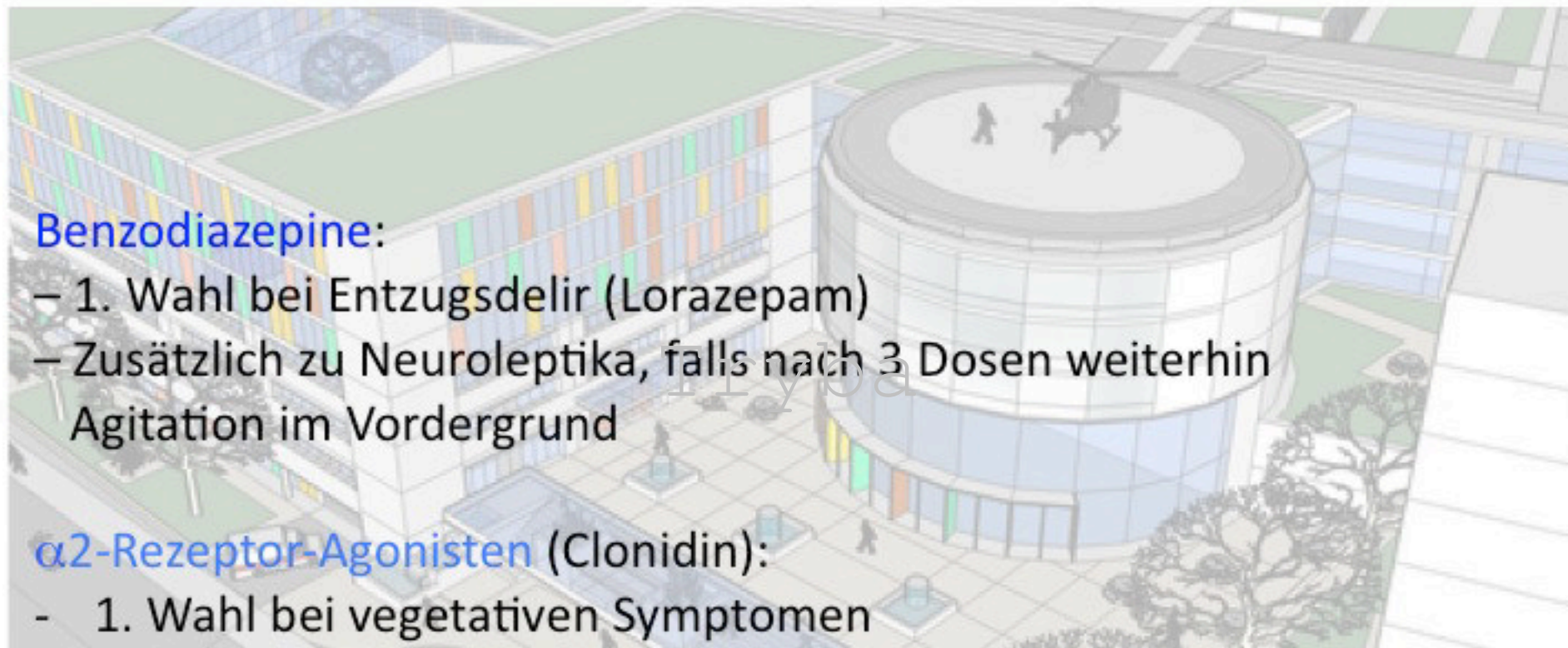
Delir-Therapie

Benzodiazepine:

- 1. Wahl bei Entzugsdelir (Lorazepam)
- Zusätzlich zu Neuroleptika, falls nach 3 Dosen weiterhin Agitation im Vordergrund

α 2-Rezeptor-Agonisten (Clonidin):

- 1. Wahl bei vegetativen Symptomen
- Titrieren nach Wirkung (RR, HR)



Irrungen und Wirrungen im Alter – eine medikamentöse Gratwanderung

Delirium or Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in the Elderly Patient: Diagnosis and Treatment

Praxis 2010; 99 (18): 1079–1088 1079

Therapieoptionen beim Delirium
Goldstandard ist Haloperidol

	Applikation	Dosierung	Max.
Dosis			
Haloperidol	p.o., i.m., i.v.	0.5–1 mg (2–6x/d)	6 mg/d
Olanzapin	p.o., i.m.	2.5–5 mg (1–2x/d)	10 mg/d
Quetiapin	p.o.	25 mg (2–4x/d)	100 mg/d
Risperidon	p.o.	0.5–2 mg (2x/d)	4 mg/d
Trazodon	p.o.	25–150 mg abends	
Pipamperon	p.o.	10–40 mg (3x/d)	120 mg/d

An aerial illustration of a modern hospital complex. The main building is a large, multi-story structure with a curved facade and a helipad on the roof. A large, stylized question mark is superimposed over the lower part of the image. The text "Medikamentöse Möglichkeiten zur Delirprävention" is overlaid on the upper part of the image.

Medikamentöse Möglichkeiten zur Delirprävention

?

Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium

Critical Care 2013, **17**:R9 doi:10.1186/cc11933

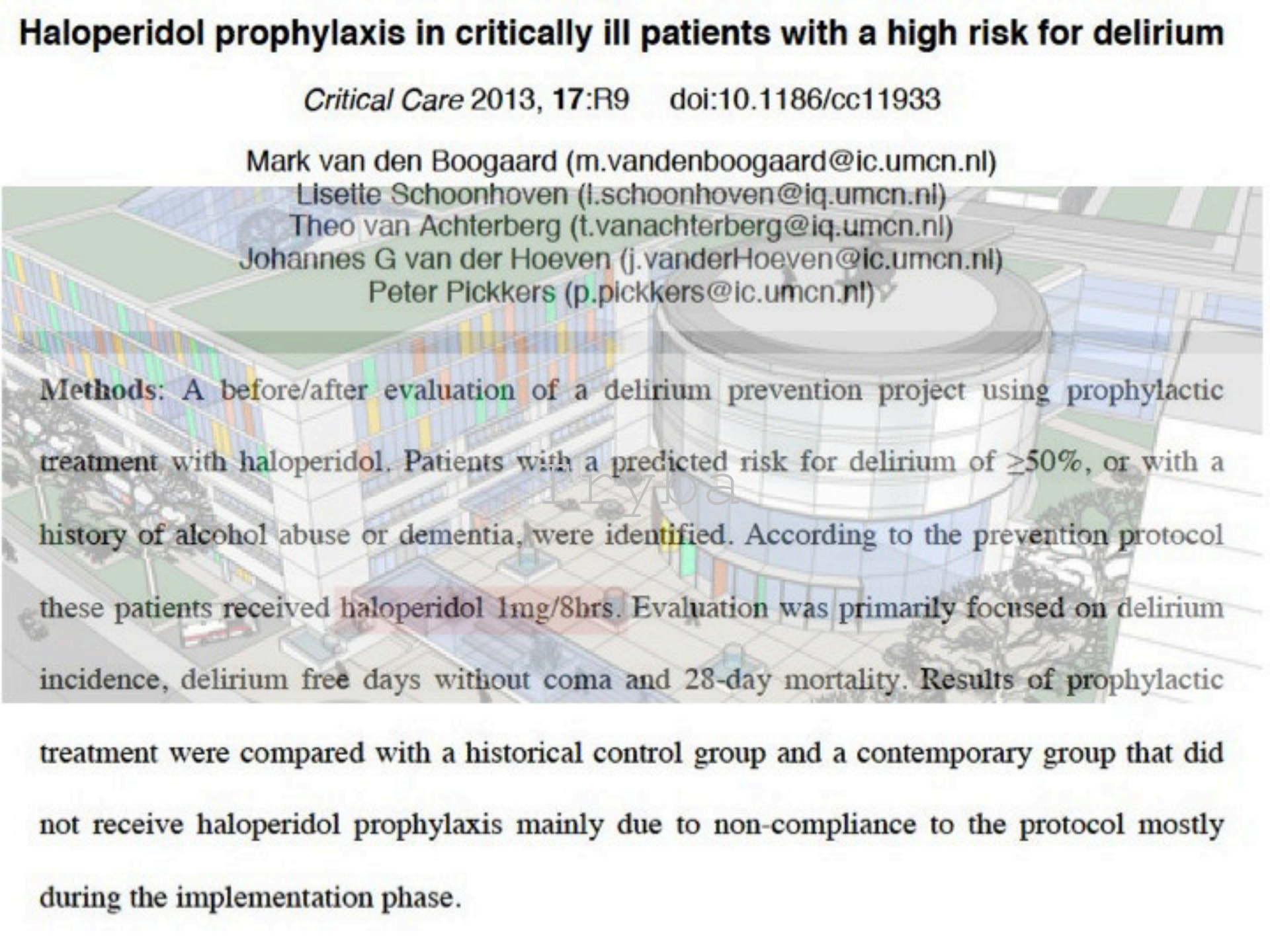
Mark van den Boogaard (m.vandenboogaard@ic.umcn.nl)

Lisette Schoonhoven (l.schoonhoven@iq.umcn.nl)

Theo van Achterberg (t.vanachterberg@iq.umcn.nl)

Johannes G van der Hoeven (j.vanderHoeven@ic.umcn.nl)

Peter Pickkers (p.pickkers@ic.umcn.nl)



Methods: A before/after evaluation of a delirium prevention project using prophylactic treatment with haloperidol. Patients with a predicted risk for delirium of $\geq 50\%$, or with a history of alcohol abuse or dementia, were identified. According to the prevention protocol these patients received haloperidol 1mg/8hrs. Evaluation was primarily focused on delirium incidence, delirium free days without coma and 28-day mortality. Results of prophylactic treatment were compared with a historical control group and a contemporary group that did not receive haloperidol prophylaxis mainly due to non-compliance to the protocol mostly during the implementation phase.

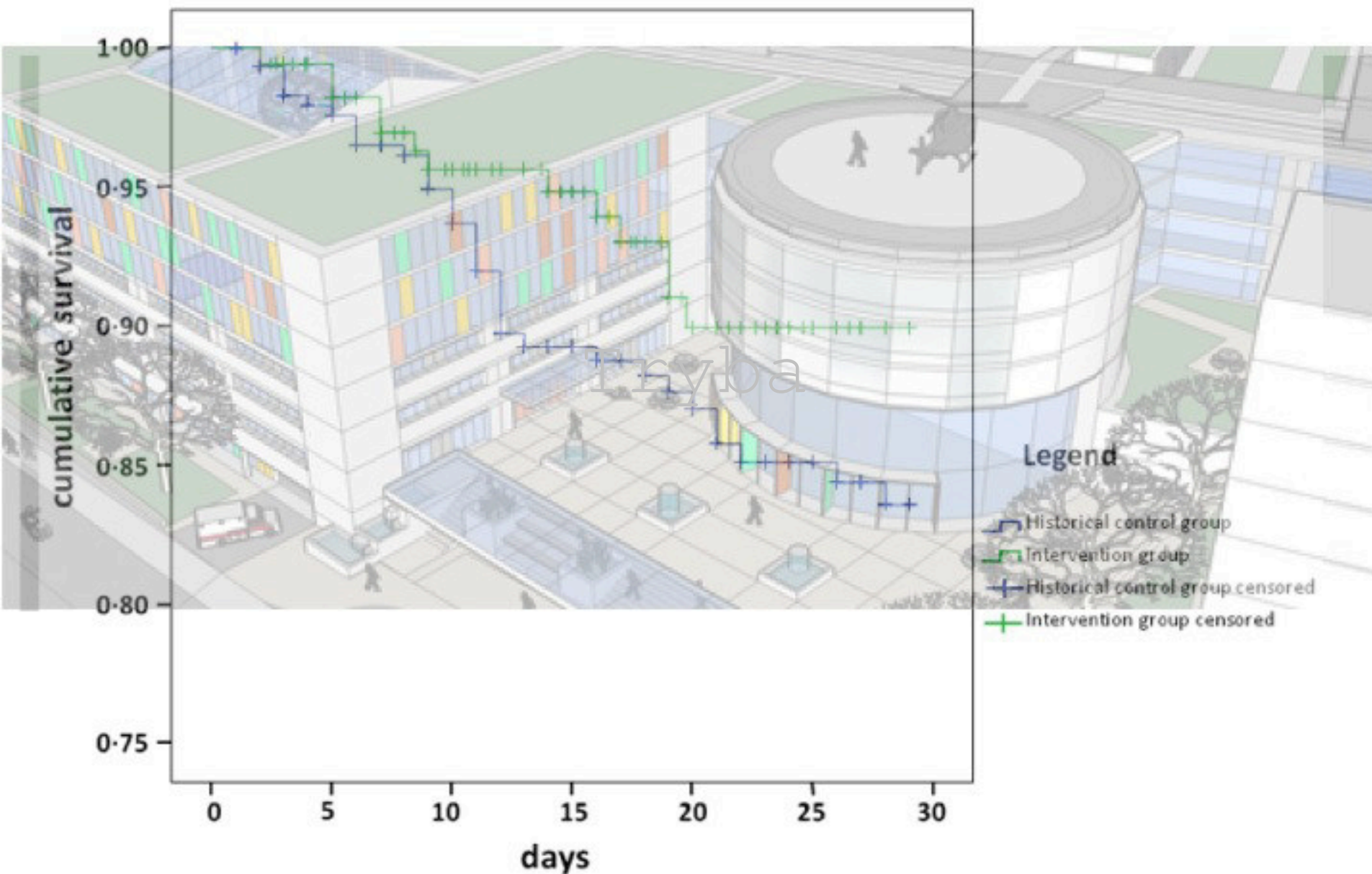
Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium

Critical Care 2013, 17:R9 doi:10.1186/cc11933

	Control group (N=299)	Intervention group (N=177)	Differences (P-value)
Predicted delirium chance	73±22	75±19	0.50
Observed delirium incidence (n,%)	225 (75%)	115 (65%)	0.01
Non-delirium:	74 (25%)	62 (35%)	0.38
Delirium subtype:			
- Hyperactive	20 (7%)	6 (3%)	
- Hypoactive	81 (27%)	33 (19%)	
- Mixed	124 (41%)	76 (43%)	
Number of delirium free days without coma in 28 days	13 [5-27]	20 [8-27]	0.003
Re-intubation (%)	25 (8%)	15 (9%)	0.51
Duration mechanical ventilation in hrs.	118 [39-250]	90 [36-229]	0.24
Unplanned removal tubes/lines (%)	58 (19%)	21 (12%)	0.02
- Tube	8 (3%)	4 (2%)	
- Gastric tube	26 (9%)	14 (8%)	
- CVC/arterial line	24 (8%)	1 (<1%)	
- Other	0 (0%)	2 (1%)	
Re-admission	55 (18%)	20 (11%)	0.03
LOS-ICU	7 [3-13]	6 [3-12]	0.65
LOS-in hospital	21 [12-41]	20 [11-31]	0.16
28-day mortality	36 (12%)	13 (7.3%)	0.03*

Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium

Critical Care 2013, 17:R9 doi:10.1186/cc11933



Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery

U. PRAKANRATTANA*, S. PRAPAITRAKOOL†

One-hundred-and-twenty-six adult patients undergoing elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were randomly assigned to receive either 1 mg of risperidone or placebo sublingually when they regained consciousness. Delirium and other outcomes were assessed. The confusion assessment method for intensive care unit was used to assess postoperative delirium.

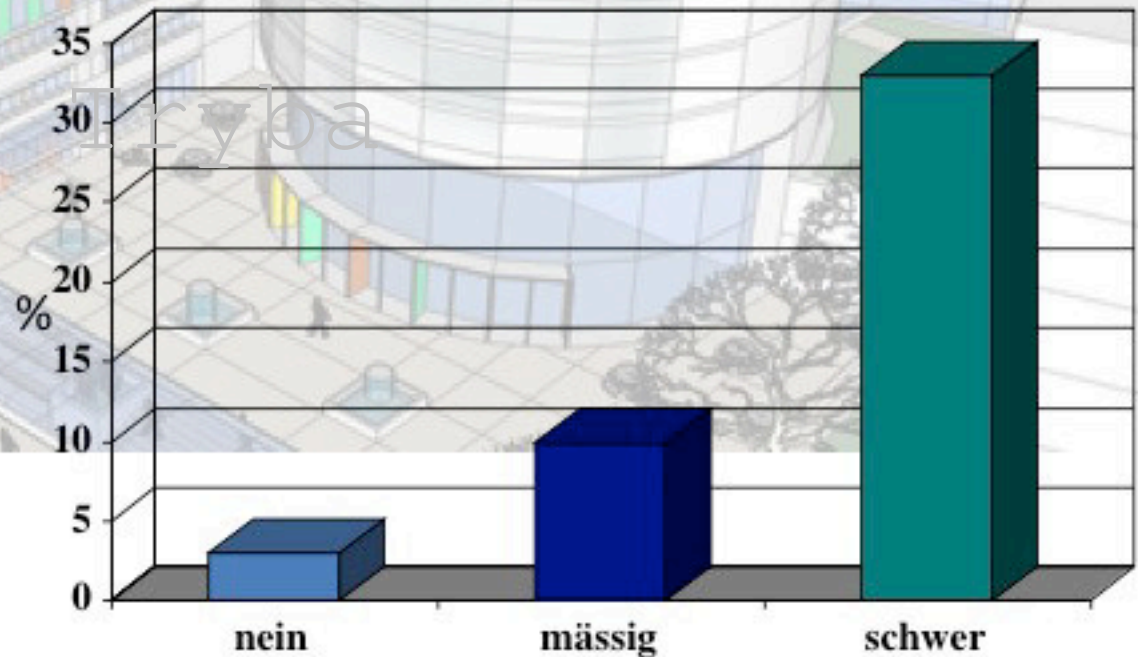
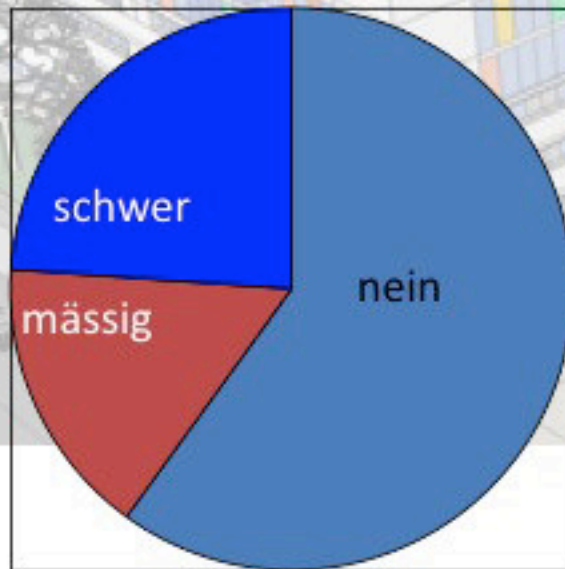
Postoperative delirium and other postoperative outcomes

	Risperidone n=63	Placebo n=63	P value
Time to open eyes (min)	106.3±81.5	99.8±89.2	0.564
Time from opening eyes to following commands (min)	65.2±51.1	80.2±83.0	0.814
Postoperative complications			
Delirium	7 (11.1)	20 (31.7)	0.009*

The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. MC Helton et al. Heart Lung 1980; 9: 464 - 8

Schlafstörung

Inzidenz postop. Delir





Perioperative plasma melatonin concentration in postoperative critically ill patients: Its association with delirium ☆,☆☆,★

Shiho Yoshitaka MD, Moritoki Egi MD*, Hiroshi Morimatsu MD, PhD, Tomoyuki Kanazawa MD, Yuichiro Toda MD, PhD, Kiyoshi Morita MD, PhD

Table 2 Comparison of Δ melatonin concentrations in patients with and without delirium

Δ Melatonin concentration (pg/mL)	Patients with delirium (n = 13)	Patients without delirium (n = 27)	P
Δ Melatonin 1 h	−1.1 (−1.7, 0.2)	0 (−0.8, 3.1)	.036
Δ Melatonin POD 1	−0.3 (−1.7, 0.5)	0.9 (−0.1, 3.1)	.08
Δ Melatonin POD 2	0.6 (0, 2.6)	0 (−0.9, 1.5)	.21

Results are shown as median and 25% and 75% quartiles. Statistical analysis was performed for comparison of patients with delirium and patients without delirium.

Table 3 Multivariate logistic regression analysis for postoperative delirium

Variables	Odds ratio (95% CI)	P
Age	1.18 (1.02, 1.36)	.03
APACHE II score	1.76 (1.09, 2.85)	.022
Postoperative epidural analgesia	0.27 (0.02, 3.55)	.32
Postoperative mechanical ventilation	14.1 (0.38, 519.2)	.15
Operative duration	1.00 (0.99, 1.01)	.83
Δ Melatonin 1 h	0.50 (0.26, 0.99)	.047

Conclusions: Delta melatonin concentration at 1 hour after the operation has a significant independent association with risk of postoperative delirium.



Perioperative plasma melatonin concentration in postoperative critically ill patients: Its association with delirium☆☆☆☆

Shiho Yoshitaka MD, Moritoki Egi MD*, Hiroshi Morimatsu MD, PhD, Tomoyuki Kanazawa MD, Yuichiro Toda MD, PhD, Kiyoshi Morita MD, PhD

Table 2 Comparison of Δ melatonin concentrations in patients with and without delirium

Δ Melatonin concentration (pg/mL)	Patients with delirium (n = 13)	Patients without delirium (n = 27)	P
Δ Melatonin 1 h	−1.1 (−1.7, 0.2)	0 (−0.8, 3.1)	.036
Δ Melatonin POD 1	−0.3 (−1.7, 0.5)	0.9 (−0.1, 3.1)	.08
Δ Melatonin POD 2	0.6 (0, 2.6)	0 (−0.9, 1.5)	.21

Results are shown as median and 25% and 75% quartiles. Statistical analysis was performed for comparison of patients with delirium and patients without delirium.

Table 3 Multivariate logistic regression analysis for postoperative delirium

Variables	Odds ratio (95% CI)	P
Age	1.18 (1.02, 1.36)	.03
APACHE II score	1.76 (1.09, 2.85)	.022
Postoperative epidural analgesia	0.27 (0.02, 3.55)	.32
Postoperative mechanical ventilation	14.1 (0.38, 519.2)	.15
Operative duration	1.00 (0.99, 1.01)	.83
Δ Melatonin 1 h	0.50 (0.26, 0.99)	.047

Conclusions: Delta melatonin concentration at 1 hour after the operation has a significant independent association with risk of postoperative delirium.

Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial†

Tareef Al-Aama^{1,2}, Christopher Brymer¹, Iris Gutmanis^{3,4,5}, Sarah M. Woolmore-Goodwin⁴,
Jacquelin Esbaugh⁴ and Monidipa Dasgupta^{1,5}

Objective: To evaluate the efficacy of low dose exogenous melatonin in decreasing delirium.

Design: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study.

Setting: An Internal Medicine service in a tertiary care centre in London, Ontario, Canada.

Participants: 145 individuals aged 65 years or over admitted through the emergency department to a medical unit in a tertiary care hospital.

Intervention: Patients were randomized to receive either 0.5 mg of melatonin or placebo every night for 14 days or until discharge.

Measurements: The primary outcome was the occurrence of delirium as determined by Confusion Assessment Method (CAM) criteria.

RESEARCH ARTICLE

Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial†

Tareef Al-Aama^{1,2}, Christopher Brymer¹, Iris Gutmanis^{3,4,5}, Sarah M. Woolmore-Goodwin⁴,
Jacquelin Esbaugh⁴ and Monidipa Dasgupta^{1,5}

Outcome	Placebo (n = 62)	Melatonin (n = 61)	p-value
Delirium (assessed with CAM ^a)	19 (31%)	7 (12%)	0.01
Incident delirium (excluding prevalent delirium ^b)	10/52 (19.2%)	2/56 (3.6%)	0.01
Initial MDAS ^c score ^d (SD) ^e (all participants)	4.4 (4.6)	5.2 (4.3)	0.31
Initial MDAS ^{cd} score (SD) ^e (if developed delirium)	11.4 (3.0)	10.5 (5.3)	0.77
Use of paid patient attendant services	3/60 (1 missing) (5.0%)	2/57 (4 missing) (3.5%)	0.52
Restraints	6 (10%)	4 (7%)	0.74
Use of PRN ^f sedatives	38 (62%)	33 (54%)	0.46
Mean LOS ^{gh} (SD) ^e	14.5 (21.6)	18.5 (26.4)	0.36
Sleep disturbance ⁱ			
None	37 (60.7%)	39 (63.9%)	0.81
Mild	21 (34.4%)	18 (29.5%)	
Moderate/severe	3 (4.9%)	4 (6.6%)	
Deceased	8 (13%)	6 (10%)	

Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial

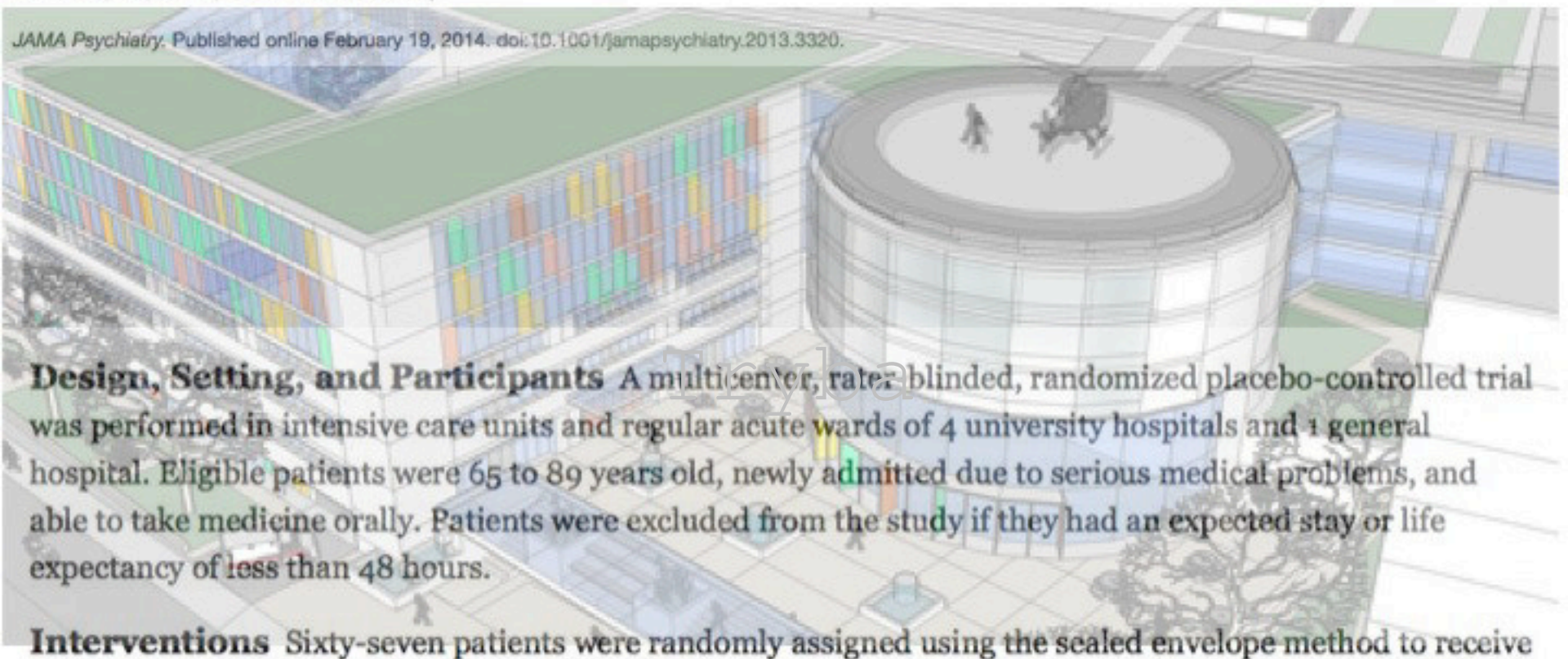
- Delirium is a major cause of morbidity and mortality.
- Low dose melatonin was effective in decreasing delirium in elderly patients admitted to acute care.
- This is likely independent of the effects of melatonin on sleep, supporting a possible role of tryptophan metabolism in the pathogenesis of delirium.
- Low dose melatonin was well tolerated.

Preventive Effects of Ramelteon on Delirium

A Randomized Placebo-Controlled Trial

Kotaro Hatta, MD, PhD¹; Yasuhiro Kishi, MD, PhD²; Ken Wada, MD, PhD³; Takashi Takeuchi, MD, PhD⁴; Toshinari Odawara, MD, PhD⁵; Chie Usui, MD, PhD⁶; Hiroyuki Nakamura, MD, PhD⁶; for the DELIRIA-J Group

JAMA Psychiatry. Published online February 19, 2014. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3320.



Design, Setting, and Participants A multicenter, rate-blinded, randomized placebo-controlled trial was performed in intensive care units and regular acute wards of 4 university hospitals and 1 general hospital. Eligible patients were 65 to 89 years old, newly admitted due to serious medical problems, and able to take medicine orally. Patients were excluded from the study if they had an expected stay or life expectancy of less than 48 hours.

Interventions Sixty-seven patients were randomly assigned using the sealed envelope method to receive ramelteon (8 mg/d; 33 patients) or placebo (34 patients) every night for 7 days.

Table 2. Clinical Outcomes During Study Drug Administration

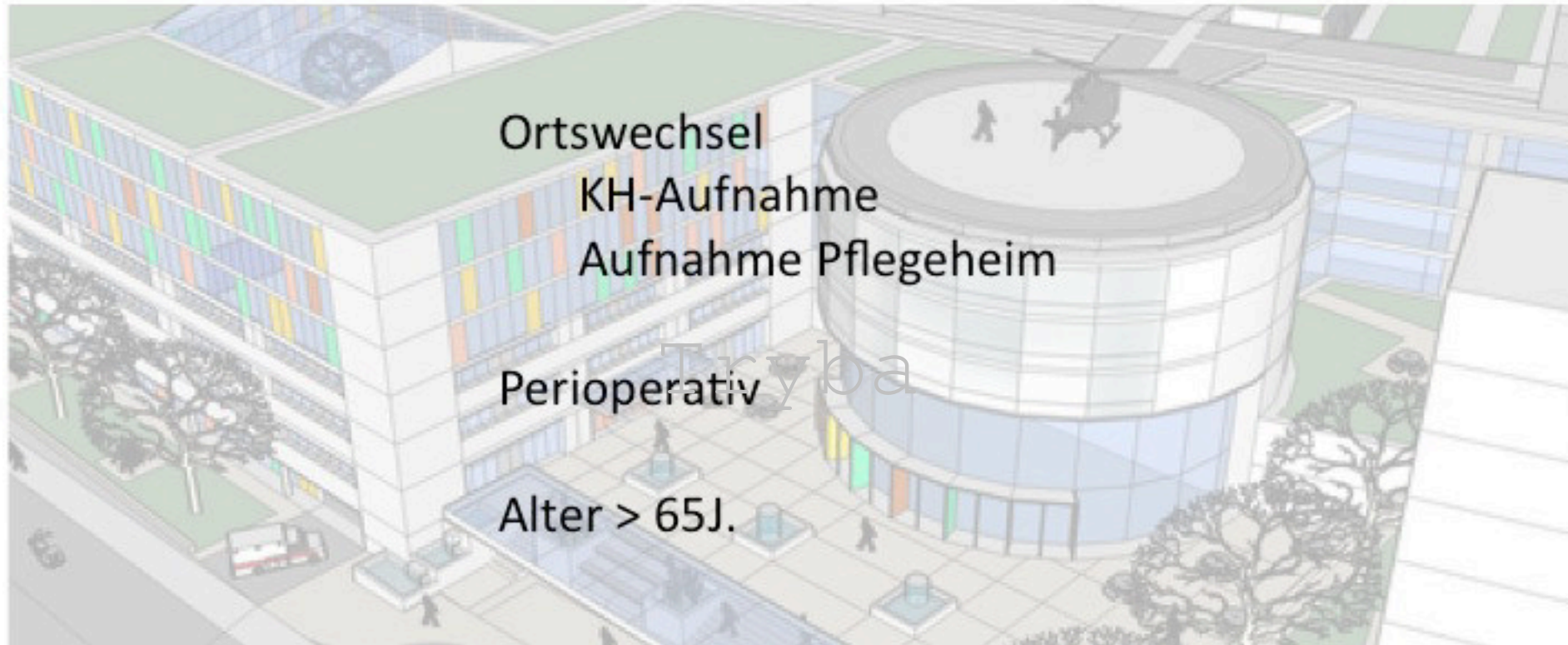
Outcome	Placebo Group (34 Patients)	Ramelteon (33 Patients)	P Value
Delirium, No. (%)	11 (32)	1 (3)	.003
Worst DRS-R98 score, mean (SD)			
Without delirium	5.0 (4.9)	4.9 (2.8)	.94
With delirium	24.6 (5.0)	33	
Discontinuation of study drug without delirium before 7 d, No. (%)	6 (18)	8 (24)	.56
Due to discharge	5 (15)	8 (24)	.37
Due to worsening of medical disease	1 (3)	0	>.99
Worst APACHE II score, mean (SD)	15.0 (2.8)	14.3 (2.7)	.36
Worst performance status score, mean (SD)	3.4 (0.8)	3.2 (0.8)	.35
Use of as-needed hydroxyzine for insomnia, No. (%) ^a	3 (9)	6 (18)	.30
Adverse event potentially attributable to study drug	0	0	...
Sleep parameters, No. (%) ^b			
Difficulty falling asleep	14 (41)	10 (30)	.45
Difficulty staying asleep	14 (41)	14 (42)	>.99
Waking too early	5 (15)	7 (21)	.54
Poor sleep quality	19 (56)	21 (64)	.62
Disturbance of natural sleep-wake rhythm	3 (9)	7 (21)	.19
Awakenings per night, mean (SD)	1.6 (1.2)	1.3 (1.6)	.28
Sleep duration, mean (SD), h	6.3 (1.6)	6.3 (1.6)	.67

Abbreviations: See Table 1.

^a Only 25 mg hydroxyzine per night was allowed, as needed. In the placebo group, 1 patient received hydroxyzine for 3 nights in 6 days, and 2 for 1 night in 7 days. In the ramelteon group, 1 patient received hydroxyzine for 3 nights in 7 days and 1 for 2 nights in 7 days; the remaining 4 patients received hydroxyzine for 1 night in 7 days.

^b For sleep parameters, the presence or absence of symptoms in each patient was determined according to the dominant category during study drug administration. The frequency and duration for each patient were determined by using mean values during study drug administration. Data were excluded for the night on which delirium occurred.

Indikationen für Melatonin



Ortswechsel
KH-Aufnahme
Aufnahme Pflegeheim

Perioperativ

Alter > 65J.

Dosis: 0,5 – 3 - 5 mg abends für > 1 Woche