

Kun en tåbe frygter ikke en patient med delir

Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness

Introduktion:

Delir er en alvorlig og hyppig tilstand hos patienter indlagt på intensiv. Patienter med delir har en højere mortalitet og længere indlæggelsestid end patienter uden delir. Trods flere studier er der aktuelt ingen målrettet medicinsk behandling af delir.

Haloperidol (Serenase) og ziprasidon (Zeldox) er antipsykotiske lægemidler som ofte bruges i behandlingen af patienter med delir, dette på trods af at ingen af lægemidlerne er godkendt til behandling heraf. Derfor måtte brugen af haloperidol og ziprasidon til behandling af delir i det aktuelle studie også godkendes af FDA.

Haloperidol er et 1. generations lavdosis-antipsykotikum med ringe sedativ effekt, mens ziprasidon er et 2. generations antipsykotikum med tilsvarende ringe sedativ effekt (kilde pro.medicin.dk).

Hypotesen bag aktuelle studie var at behandling med haloperidol eller ziprasidon ville resultere i færre dage med delir eller coma.

Metode:

Randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret multicenter studie på 16 sygehuse i USA.

Inklusionskriterier: >18 år, indlagt på intensiv, i behandling med invasiv/non-invasiv ventilation, vasopressor eller aorta ballonpumpe.

Eksklusionskriterier: Vigtigste eksklusionskriterier var svær kognitiv dysfunktion, kontraindikationer mod haloperidol eller ziprasidon, og aktiv behandling med antipsykotisk medicin.

Definition of delir: Delir blev diagnosticeret med scoringsredskabet CAM-ICU som også er rekommanderet af [DASAIM](#). Patienterne blev scoret 2 gange dagligt.

Intervention: Behandling med haloperidol, ziprasidon eller placebo. Patienter < 70 år fik haloperidol 2,5 mg eller 5 mg ziprasidon. Patienter > 70 år fik haloperidol 1,25 mg eller 2,5 mg ziprasidon. Yderligere doser blev givet hver 12. time kl. 10.00 og 22.00. Dosis fordobledes ved vedvarende delir og halveredes hvis CAM-ICU var negativ. Den maksimale dosis haloperidol var 10 mg pr. administration og 20 mg i alt pr. dag, mens den maksimale dosis ziprasidon var 20 mg pr. administration og 40 mg i alt pr. dag.

Kontrolgruppe: Saltvand.

Bivirkninger. Bivirkninger i form af QT-forlængelse, ekstrapyramidale symptomer og dystoni blev vurderet 2 gange dagligt.

Primært endepunkt: Dage i live uden delir eller coma indenfor interventionsperioden på 2 uger.

Sekundære endepunkter: Varighed af delir, tid til udskrivelse fra intensiv, sedation, bivirkninger og mortalitet.

Resultater:

I alt 20.914 patienter blev screenet fra 2011 til 2017, hvoraf 16.306 blev ekskluderet. Af de resterende 4.608 patienter var der hele 74% hvor pårørende ikke gav samtykke.

I alt 566 inkluderbare patienter udviklede delir og blev randomiseret til 1 af 3 grupper (placebo n=184, haloperidol n= 192, ziprasidon n=190). På tidspunktet for randomisering havde 89% hypoaktiv delir og 11% hyperaktivt delir.

Det mediane antal dage med behandling var 4 dage med en middel (SD) dosis af haloperidol på $11,0 \pm 4,8$ mg og middel (SD) dosis af ziprasidon på $20,0 \pm 9,4$ mg

21% af patienterne fik open-label antipsykotika under studiet uden forskel mellem grupperne.

Der var ingen forskel mellem grupperne på det primære endepunkt antal dage i live uden delir: placebo 8,5 (95% CI, 5,6 til 9,9), haloperidol 7,9 (4,4 til 9,6) og ziprasidon 8,7 (5,9 til 10,0).

QT-forlængelse var hyppigere i ziprasidon-gruppen sammenlignet med både placebo- og haloperidol-gruppen. 2 patienter i haloperidol-gruppen udviklede torsades de pointes, men i begge patienter var det mere end 4 dage efter sidste dosis. Der var ingen forskel i mængden af andre bivirkninger, sedativa eller mortalitet.

Diskussion:

Studiet er interessant på flere områder. I forhold til tidligere studier (Hope-ICU og REDUCE)^{1,2} som undersøgte effekten af profylaktisk haloperidol, undersøgte aktuelle studie den terapeutiske effekt af haloperidol eller ziprasidon ved verificeret delir i henhold til CAM-ICU.

Et kritikpunkt af studiet var den lave andel af patienter med hyperaktivt delir på kun 11%.

Forfatterne har sidenhen på de sociale medier angivet at 37% af patienterne havde 1 eller flere dage med hyperaktivt delir, om end dette også synes at være en relativt lille andel, ikke mindst i betragtning af lave antal patienter i hver interventionsgruppe. Derfor synes effekten af behandlingen på især hyperaktivt delir ikke at være endeligt afklaret.

Behandling med antipsykotika til patienter med hyperaktivt delir er oftest indiceret pga. risiko for seponering af CVK, tube, dræn osv. Aktuelle studie undersøger ikke om der var færre tilfælde af dette i behandlingsgrupperne, men der var ingen forskel i mængden af sedativa mellem grupperne.

Aktuelle studie undersøgte grundigt frekvensen af bivirkninger i de forskellige grupper og fandt fraset en højere forekomst af QT-forlængelse i ziprasidon-gruppen ingen forskelle mellem grupperne.

I diskussionen omkring samtykke hos akut syge inhabile patienter er det meget interessant at hele 74% af de pårørende ikke ville give samtykke til deltagelse i studiet. Normalt er dette tal meget lavere.

Konklusion:

Aktuelle studie fandt ingen effekt af haloperidol eller ziprasidon i behandlingen af delir hos patienter indlagt på intensiv.

Reference: N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2506-2516. doi: 10.1056/NEJMoa180821

[Link til Pubmed](#)

PMID: 30346242

Forfattere: Olav L. Schjørring og Asger Granfeldt

Referencer

1. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. the acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308.
2. Fuller BM, Mohr NM, Drewry AM, Carpenter CR. Lower tidal volume at initiation of mechanical ventilation may reduce progression to acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Crit Care.* 2013;17(1):R11.
3. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: An individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):950-957.
4. Kilickaya O, Gajic O. Initial ventilator settings for critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(2):123.
5. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical ventilation: State of the art. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(9):1382-1400.

1. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319:680-90.
2. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2013;1:515-23.