

## Hypo- und hyperaktives Delirium bei Intensivpatienten

## Antipsychotika insgesamt ohne Effekt

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

**Haloperidol und Ziprasidon haben bei beatmeten Intensivpatienten mit hypo- und hyperaktivem Delir keine Effekte auf die Dauer von Delir und Krankenhausaufenthalt. Das ist das Ergebnis einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Möglicherweise spielen bei der Mehrzahl dieser Patienten zentralnervöse Dysbalancen außerhalb des Dopamin-Stoffwechsels eine zentrale Rolle bei der Delir-Symptomatik.**

**B**is zu 75 % der mechanisch beatmeten Intensivpatienten entwickelt ein Delir, verbunden mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Vor allem bei den hyperaktiven Formen kommen das klassische Antipsychotikum Haloperidol sowie Atypika wie Olanzapin, Quetiapin oder Ziprasidon zum Einsatz. Die wissenschaftliche Evidenz für einen Erfolg der Medikamente in diesem Setting ist allerdings mehr als dürftig, ein Nutzen lässt sich bisher nicht belegen. Um hier klare Empfehlungen geben zu können, initiierte ein multidisziplinäres Expertenteam in den USA eine große, randomisierte und Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie unter der Annahme, dass typische und atypische Antipsychotika im Vergleich zu Placebo Deliriumepisoden verkürzen und die Behandlungsergebnisse verbessern.

**Methodik**

Einbezogen in die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (Tab. 1) waren Intensivpatienten mit unzureichender Spontanatmung oder Schock und einem hyper- oder hypoaktiven Delirium, die entweder i. v. Injektionen mit Haloperidol (maximal 20 mg/Tag) oder Ziprasidon (maximal 40 mg/Tag) oder Placebo erhielten.

In 12-stündigen Intervallen wurde das mögliche Weiterbestehen des deliranten Zustands mithilfe der Confusion Assessment Method für Intensiv-

patienten überprüft und Medikationsdosis sowie Injektionsvolumen entsprechend dem Ergebnis verdoppelt oder halbiert. Zusätzlich wurden mögliche Nebenwirkungen protokolliert. Primärer Endpunkt war die Anzahl der lebend verbrachten Tage innerhalb der 14-tägigen Interventionsphase, an denen keine Anzeichen für ein Delir oder Koma vorlagen.

**Ergebnisse**

Von den 1183 rekrutierten Patienten entwickelten insgesamt 48 % ein Delir, davon 89 % ein hypoaktives und 11 % ein hyperaktives Delir, und erhielten dann randomisiert Haloperidol, Ziprasidon oder Placebo. Die mediane Medikationsexpositionszeit lag bei vier Tagen (Interquartilsabstand 3 bis 7). Die mediane Anzahl von lebend verbrachten Tagen ohne Delirium oder Koma betrug in der Placebo-Gruppe 8,5 (95%-Konfidenzintervall [KI] 5,6–9,9), in der Haloperidol-Gruppe 7,9 (95%-KI 4,4–9,6) und in der Ziprasidon-Gruppe 8,5 (95%-KI 5,9–10,0), entsprechend einem p-Wert von 0,26 für den Gesamteffekt über alle drei Behandlungsgruppen. Der Einsatz von Haloperidol oder Ziprasidon zeigte im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf den primären Endpunkt *Delir oder Koma*, die Odds-Ratios betragen 0,88 (95%-KI 0,64–1,21) und 1,04 (95%-KI 0,73–1,48). Bei den sekundären Endpunkten wie 30- und 90-Tage-

Tab. 1. Studiendesign [Girad TD et al. 2018]

Erkrankung	Hyper- oder hypoaktives Delir
Studienziel	Wirksamkeit von Antipsychotika bei beatmeten Intensivpatienten
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind
Patienten	1183
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Haloperidol (maximal 20 mg/Tag)</li> <li>■ Ziprasidon (maximal 40 mg/Tag)</li> <li>■ Placebo</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Anzahl der lebend verbrachten Tage innerhalb der 14-tägigen Interventionsphase

Überleben, Zeit ohne mechanische Beatmung und Zeit bis zum Verlassen der Intensivstation und des Krankenhauses ließen sich ebenfalls keine Unterschiede feststellen. Auch bei der Häufigkeit von Nebenwirkungen wie extrapyramidalen Symptomen oder übermäßige Sedation bestanden keine Differenzen.

**Diskussion**

Ziprasidon oder Haloperidol haben bei Intensivpatienten mit künstlicher Beatmung oder im Schock weder einen über Placebo hinausgehenden Effekt auf die Dauer des Deliriums noch auf die verbrachte Zeit auf der Intensivstation. Das gilt sowohl für hypoaktive als auch hyperaktive Zustände. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit vorangegangenen Placebo-kontrollierten Studien und stellen die seit rund 40 Jahren praktizierte Antipsychotika-Medikation von deliranten, beatmeten Intensivpatienten infrage. Eine Erklärung für die Ergebnisse könnte der Umstand sein, dass der von den Antipsychotika primär modulierte, Dopamin-abhängige Signalweg im Rahmen der delirfördernden Dysfunktionen des Gehirns bei den Intensivpatienten insgesamt keine große Rolle spielt, oder dass bei

diesen Patienten zumindest eine sehr heterogene Pathogenese im Spiel ist. So kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass bestimmte Patienten-Subgruppen nicht doch von einer antipsychotischen Medikation profitieren. Dazu gehören nicht intubierte

Patienten mit hyperaktiven, mit Wahnvorstellungen oder Halluzinationen einhergehenden Deliren oder Patienten im Alkoholzug. Auch höhere Haloperidol-Dosen von mehr als 20 mg täglich können im Einzelfall noch hilfreich sein.

**Quelle**

Girard TD, et al. Haloperidol and ziprasidon for treatment of delirium in critical illness. N Engl J Med published online October 22, 2018; doi 10.1056/NEJMoa1808217.

**Ovarialkarzinom**

**Erhaltungstherapie mit Olaparib verringert Progressionsrisiko**

Dr. Maren Mundt, Duingen

**Die meisten Frauen mit einem im fortgeschrittenen Zustand diagnostizierten Ovarial- oder Tubenkarzinom haben nach einer Standardtherapie innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv. Effektive Erhaltungstherapien könnten das verzögern oder verhindern. Eine Phase-III-Studie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib hat nun gezeigt, dass Patientinnen mit BRCA1- und oder BRCA2-Mutationen unter Olaparib im Zeitraum von median 41 Monaten ein um 70 % geringeres Risiko für Progression oder Tod haben, als die Placebo-Gruppe.**

**A**ls erster PARP-Inhibitor für die Therapie des Ovarialkarzinoms wurde Olaparib (Lynparza®) 2014 in Deutschland zugelassen

[1]. Olaparib kann als Mono-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines hochgradigen serösen epithelialen Eierstock-, Eileiter- oder Peritoneal-Karzinoms eingesetzt werden. Die Therapie sollte erst begonnen werden, wenn die Patientinnen sich von der Platin-basierten Krebstherapie erholt haben: Der Hämoglobinspiegel sowie die Anzahl von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten sollten dem „Common Terminology Criteria for Adverse Events“- (CTCAE-) Grad 1 entsprechen oder darunter liegen [1]. Das Design einer aktuellen Studie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung ist in **Tabelle 1** dargestellt.

**Tab. 1.** Studiendesign [nach More et al. 2018]

Erkrankung	Neu diagnostiziertes fortgeschrittenes Ovarial- oder Tubenkarzinom FIGO-Stadium III oder IV mit genetischen oder somatischen Breast-Cancer-Gene-A-(BRCA1-) und/oder (BRCA2-)Mutationen
Studientyp	Prospektive doppelblinde randomisierte Vergleichsstudie (Phase III)
Intervention	Nach Abschluss einer Platin-basierten Chemotherapie, die ein komplettes oder partielles Ansprechen bewirkt hatte, erfolgte eine Erhaltungstherapie mit täglich 2-mal 300 mg Olaparib, einem Inhibitor der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARP).
Mechanismus	PARP-Enzyme sind an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt. Olaparib bindet an das aktive Zentrum der an die DNA gebundenen PARP und verhindert die Dissoziation des Enzyms von der DNA. Den Faktoren der Basenexzisionsreparatur wird dadurch der Zugang zur DNA versperrt. Während der nächsten Replikation kommt es zu DNA-Doppelstrangbrüchen, wenn die Replikationsgabeln auf den PARP-DNA-Komplex treffen.
Patientengruppen	260 Patienten bekamen Olaparib und 131 Placebo
Zielparameter und Fragestellung	Bewerten des Nutzens einer Erhaltungstherapie mit Olaparib
Primärer Endpunkt	Progressionsfreie Überlebenszeit (PSF)
Sekundäre Endpunkte	Gesamtüberlebenszeit (OS), Zeiten ab Randomisierung bis zur ersten und weiteren Folgetherapie oder zum Tod, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR-QoL)
Zu erwartende Nebenwirkungen	Common Terminology Criteria for Adverse Events-(CTCAE-)Grad 1 oder 2: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie [1]
Sponsoren	AstraZeneca und MSD