

nach der Randomisierung noch lebten und nicht mehr im Krankenhaus waren.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1000 Patienten randomisiert; 510 wurden der Haloperidol-Gruppe und 490 der Placebo-Gruppe zugewiesen. Von diesen Patienten wurden 987 (98,7%) in die endgültigen Analysen einbezogen (501 in der Haloperidol-Gruppe und 486 in der Placebo-Gruppe). Für 963 Patienten (97,6%) lagen komplette Daten vor. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und 64% waren beatmet.

Nach 90 Tagen betrug die durchschnittliche Anzahl der Tage, an denen die Patienten noch lebten und nicht im Krankenhaus waren,

- 35,8 Tage (95%-Konfidenzintervall [KI] 32,9–38,6) in der Haloperidol-Gruppe und
- 32,9 Tage (95%-KI 29,9–35,8) in der Placebo-Gruppe, mit einer mittleren Differenz von 2,9 Tagen (95%-KI –1,2 bis 7,0, $p = 0,22$).

Die Sterblichkeit nach 90 Tagen betrug 36,3% in der Haloperidol-Gruppe und 43,3% in der Placebo-Gruppe mit einer absoluten Differenz von –6,9 Prozentpunkten (95%-KI –13,0 bis –0,6). Schwerwiegende, unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei elf Patienten in der Haloperidol-Gruppe und bei neun Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

Kommentar

Diese große Studie, die zum größten Teil in Dänemark durchgeführt wurde, zeigt, dass Patienten, die auf der Intensivstation wegen eines Delirs mit Haloperidol behandelt werden, in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Sterblichkeit nach 90 Tagen keinen Unterschied zu Patienten zeigen, die mit Placebo behandelt werden. Dies bedeutet natürlich nicht, dass Patienten, die auf der Intensivstation ein Delir entwickeln, nicht neuroleptisch behandelt werden sollten. Die Studie muss dahingehend interpretiert werden,

dass der Einsatz von Antipsychotika bei Patienten mit Delir auf der Intensivstation keine schädlichen Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf hat.

Quelle

Andersen-Ranberg NC, et al. for the AID-ICU Trial Group. Haloperidol for the treatment of delirium in ICU patients. *New Engl J Med* 2022;387:2425–35.

Antipsychotika bei Delir

Wenn bei einem Delir eine symptomatische medikamentöse Therapie angezeigt erscheint, gehört der – möglichst kurz dauernde – Einsatz von Antipsychotika zu den etablierten Maßnahmen. Ausführlicher geht hierauf der Beitrag zur Psychopharmakotherapie in der Palliativmedizin (S. 40 ff.) ein, der auch auf die hier referierte Studie Bezug nimmt. (Red.)

Delir nach Infektion

Antipsychotika-Absetzrate nach infektionsbedingtem Krankenhausaufenthalt

Sonja Zikeli, Tübingen

Ältere Erwachsene, die aufgrund einer schweren Infektion stationär behandelt werden müssen, entwickeln häufig ein Delir. Daher kommen nach einer infektionsbedingten Hospitalisierung meist auch Antipsychotika zum Einsatz. Wie häufig diese Arzneimittel nach Therapiebeginn wieder abgesetzt werden, haben die Autoren einer amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie analysiert. Die Absetzrate in der Haloperidol-Kohorte war dabei höher als unter den Anwendern von Atypika.

Ein Delir ist eine akut einsetzende Bewusstseins- und Wahrnehmungsstörung, die bei älteren Erwachsenen, die wegen einer Infektion ins Krankenhaus aufgenommen wurden, recht häufig (30–45%) auftritt. Die Art der Infektion – bakteriell oder viral – ist dabei für die Entwicklung eines Delirs

unerheblich [1]. Obwohl Antipsychotika bei zahlreichen Verhaltensstörungen indiziert sind, stellt das Delir die Hauptindikation für ihren initialen Einsatz im Krankenhaus dar [4]. Vor allem Typika wie Haloperidol sind mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE) wie extrapyramidal-motorischen

Störungen assoziiert. Aus diesem Grund sollten Antipsychotika nach bestehendem klinischem Konsens bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet und so bald wie möglich wieder abgesetzt werden [3]. Wie häufig das in der Praxis tatsächlich erfolgt, ist kaum untersucht. Die Studienautoren wollten diese Wissenslücke schließen: Sie evaluierten die Antipsychotika-Absetzraten – inklusive Patientencharakteristika – von älteren Erwachsenen in der Regelversorgung, bei denen ein Delir infolge einer infektionsbedingten Hospitalisierung auftrat und mit Antipsychotika behandelt wurde.

Studiendesign

Für die retrospektive Kohortenstudie nutzten die Autoren anonymisierte Datensätze einer großen US-amerikanischen Versorgungsforschungsdatenbank aus dem Zeitraum Januar 2004 bis Mai 2022. Ausgewertet wurden die

Tab. 1. Infektionsarten, die für den Studieneinschluss berücksichtigt wurden [Zhang et al.]

- COVID-19
- Influenza
- Pneumonie
- Infektionen der unteren Harnwege (HWI)
- Endokarditis
- Weichteilinfektionen
- Osteomyelitis
- Septische Arthritis
- Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS)
- Intraabdominale Infektionen
- Bakteriämie

Daten von insgesamt 5835 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren, ohne psychische Störung in der Vorgeschichte, für die während eines stationären Aufenthalts eine Infektionsdiagnose kodiert war (Tab. 1) und die innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus eine Verordnung eines Antipsychotikums einlösten. Diese erstmalige ambulante Verordnung wurde als Indiz für ein stationär aufgetretenes Delir interpretiert und dabei angenommen, dass bei Entlassung aus dem Krankenhaus alle dort neu angesetzten Arzneimittel bis zur ersten poststationären Visite weiterverordnet werden. Berücksichtigt wurden Verordnungen für die erstmalige orale Anwendung von Haloperidol sowie den meistverwendeten atypischen Antipsychotika (Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon). Die Autoren konzentrierten sich auf Haloperidol, weil die anderen Typika häufig zur Behandlung von *nicht* delirbedingten Erkrankungen verordnet werden. Primärer Endpunkt war die Antipsychotika-Absetzrate, definiert als Lücke von mindesten 15 Tagen nach dem Ende

der Reichweite der letzten eingelösten Verordnung. Die Autoren bewerteten die Absetzraten bis zu 30, 60, 90 und 180 Tage nach der initialen Arzneimittelabgabe.

Ergebnisse

Von den insgesamt 5835 betrachteten Patienten erhielten 13,5 % eine erstmalige Verordnung für Haloperidol (Durchschnittsalter 81,5 Jahre, 53,4 % weiblich) und 86,5 % für ein Atypikum (Durchschnittsalter 79,8 Jahre, 52,2 % weiblich). Die Absetzrate in der Haloperidol-Kohorte lag 30 Tage nach Therapiebeginn bei 52 %. Bei Anwendern von Atypika war sie mit lediglich 11 % fast fünfmal niedriger. Im weiteren Verlauf stiegen die Absetzraten, blieben in der Atypika-Kohorte aber stets unter denen der Haloperidol-Kohorte (Tab. 2). Unter den Atypika-Anwendern waren die Absetzquoten zwischen Aripiprazol, Risperidon, Quetiapin und Olanzapin nach 180 Tagen vergleichbar (77,4 % vs. 73,7 % vs. 75,7 % vs. 81,2 %).

Über den Studienzeitraum (2004–2022) hinweg beobachteten die Autoren einen steigenden Trend bei den Absetzraten in der Haloperidol-Kohorte (Hazard-Ratio 1,05; 95%-Konfidenzintervall 1,03–1,07; $p < 0,001$). Dies war bei den Atypika-Patienten nicht der Fall (HR 1,00; 95%-KI 0,99–1,01; $p = 0,67$).

Die Auswertung verschiedener Patientencharakteristika ergab eine *inverse* Assoziation mit den Absetzraten für Haloperidol bzw. Atypika bei

- Patienten mit verlängertem Krankenhausaufenthalt (> 30 Tage vs. ≤ 7 Tage): adjustiertes HR (aHR) 0,61 bzw. 0,86

- Patienten mit Demenz: aHR 0,71 bzw. 0,80

Das bedeutet, dass sowohl ein verlängerter Krankenhausaufenthalt als auch eine vorliegende Demenz Risikofaktoren für eine verlängerte Anwendung von Antipsychotika nach Beginn eines Deliriums darstellen.

Fazit der Studienautoren

Die Ergebnisse der Kohortenstudie deuten darauf hin, dass die Antipsychotika, die in Zusammenhang mit einer infektiionsbedingten Krankenhausbehandlung neu angesetzt wurden, insgesamt selten bzw. nur langsam wieder abgesetzt werden, wobei Haloperidol jedoch häufiger abgesetzt wird als Atypika. Diese Erkenntnisse stehen im Gegensatz zu den klinischen Handlungsempfehlungen, nämlich Antipsychotika abzusetzen, sobald das Delir abgeklungen ist. Daher regen die Autoren effektive Interventionen für das *proaktive* Absetzen von Antipsychotika an, wenn diese nicht länger indiziert sind – insbesondere vor dem Hintergrund zahlreicher schwerwiegender UE. Ein Erklärungsansatz für das zögerliche Absetzverhalten der Kliniker könnte nach Ansicht der Forscher darin liegen, den Gesundheitszustand des Patienten stabilisieren zu wollen, was die geringen Absetzraten von Antipsychotika nach Beginn eines Delirs untermauern würde.

Quelle

Zhang Y, et al. Antipsychotic medication use among older adults following infection-related hospitalization. *JAMA Netw Open* 2023;6(2):e230063.

Literatur

1. Balogun SA, et al. Delirium, a symptom of UTI in the elderly: fact or fable? A systematic review. *Can Geriatr J* 2013;17:22–6.
2. Coe A, et al. Deprescribing intervention activities mapped to guiding principles for use in general practice: a scoping review. *BMJ Open* 2021;11(9):e052547.
3. Reese TR, et al. Behavioral disorders in dementia: appropriate nondrug interventions and antipsychotic use. *Am Fam Physician* 2016;94:276–82.
4. Rothberg MB, et al. Association between sedating medications and delirium in older inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:923–30.

Tab. 2. Kumulative Inzidenz der Absetzquoten im Vergleich [nach Zhang Y, et al. 2023]

Zeit	Kumulative Inzidenz der adjustierten Abbruchraten in % (95%-KI)	
	Haloperidol	Atypika
Nach 30 Tagen	52,1 (48,2–55,7)	11,4 (10,4–12,3)
Nach 60 Tagen	78,8 (75,1–81,9)	53,7 (52,1–55,2)
Nach 90 Tagen	85,0 (81,5–87,9)	64,1 (62,5–65,6)
Nach 180 Tagen	93,7 (90,4–95,9)	76,3 (74,7–77,7)

$p < 0,001$

KI: Konfidenzintervall

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart