

## Neuroleptika bei leichtem bis mittelschwerem Delir von Palliativpatienten: Mehr Schaden als Nutzen

Bei etwa 4 von 10 Patienten, die in eine Palliativ-Einrichtung aufgenommen werden, führen Störungen der Orientierung, der Wahrnehmung (z.B. Halluzinationen), des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Psychomototrik mit und ohne Agitiertheit zur (Sammel-)Diagnose Delir (1). Das allgemeine Management beim Delir ("best supportive care") umfasst u.a. die Schaffung einer sicheren und ruhigen Umgebung, eine ausreichende Schmerzbehandlung und Flüssigkeitszufuhr. Darüber hinaus werden Arzneimittel eingesetzt, sehr häufig Antipsychotika. Wie effektiv und sicher diese Wirkstoffe bei Palliativpatienten mit Delir sind, wurde bisher aber nicht ausreichend untersucht.

Eine mit öffentlichen Geldern finanzierte australische doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie verglich jetzt an elf australischen Hospizen und Krankenhäusern mit Palliativstationen Risperidon bzw. Haloperidol mit Plazebo bei Patienten, bei denen nach dem "Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorder" ein Delir diagnostiziert worden war (2). Der durchschnittliche Punktwert auf der 30-Punkte umfassenden MDAS-Skala (Memorial Delirium Assessment Scale) betrug 14-15 Punkte, was einem leichten bis mittelschwerem Delir entspricht. Ausschlusskriterium war u.a. ein Entzugsdelir und eine Vorbehandlung mit Benzodiazepinen oder Antipsychotika.

Die Patienten erhielten individualisiert "best supportive care", die auch die Anwesenheit von Angehörigen einschließen konnte. Zusätzlich wurden sie oral entweder mit Haloperidol oder Risperidon oder Plazebo behandelt. Die Dosierung betrug 1 mg als loading dose, gefolgt von zweimal 0,5 mg/d als Erhaltungsdosis. Die Dosierung konnte bedarfsweise gesteigert (Maximaldosis 4 mg/d) oder wieder reduziert werden. Bei Patienten > 65 Jahre wurden die Dosierungen halbiert. Das Delir wurde an Hand der "Nursing Delirium Screening Scale" (NuDESC) alle acht Stunden quantifiziert. Beim NuDESC werden fünf Symptombereiche geprüft (Desorientierung, Verhaltensauffälligkeit, Kommunikationsschwächen, Halluzinationen, psychomotorische Retardierung) und mit jeweils 0-2 Punkten bewertet. Aus praktischen Erwägungen wurden in dieser Studie nur die Bereiche Verhaltensauffälligkeit, Kommunikationsschwäche und Halluzinationen geprüft.

Primärer Studienendpunkt war die Differenz im NuDESC-Score zwischen Studienbeginn und den beiden letzten Erhebungen nach drei Tagen. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Häufigkeit zusätzlich notwendiger Gaben von Midazolam (Indikation vorher definiert), das Auftreten von extrapyramidalen Symptomen sowie die Überlebenszeit.

**Ergebnisse:** Für die Studie wurden > 1.800 Patienten gescreent und letztlich 247 eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 74,9 Jahre ( $\pm$  9,8), 34,4% waren Frauen, 88,3% litten an einer

Krebserkrankung. 82 Patienten erhielten oral Risperidon, 81 Haloperidol und 84 Plazebo. Die Abbruchquote war hoch: Sie betrug bei Risperidon 37,8%, bei Haloperidol 22,2% und bei Plazebo 17,8%. Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren Verschlechterung des Allgemeinzustands und Schluckstörungen.

Der mediane NuDESC-Score lag zu Beginn zwischen 2,5 (Risperidon, Plazebo) und 2,6 (Haloperidol). In allen drei Gruppen besserten sich in den ersten drei Tagen die Symptome des Delirs, am stärksten in der Plazebo-Gruppe: Der NuDESC-Score reduzierte sich mit Risperidon um 0,48 Punkte weniger als mit Plazebo (95%-Konfidenzintervall = CI: 0,09-0,86;  $p = 0,02$ ) und mit Haloperidol um 0,24 Punkte weniger (CI: 0,06-0,42;  $p = 0,009$ ). Mit "best supportive care" plus Plazebo war das Delir also besser zu kontrollieren als mit "best supportive care" plus Risperidon oder Haloperidol. Entsprechend war Midazolam zur Kupierung von Delirsymptomen in der Plazebo-Gruppe signifikant seltener nötig als in den beiden Antipsychotikum-Gruppen (17,3% vs. 34,7% an Tag 1 ( $p = 0,007$ ); 16,8% vs. 33,1% an Tag 2 ( $p = 0,01$ ); und 13,6% vs. 29,6% an Tag 3 ( $p = 0,02$ )).

Risperidon und Haloperidol waren nicht nur weniger effektiv als Plazebo, sondern auch hinsichtlich der Nebenwirkungen deutlich ungünstiger. Signifikant häufiger traten extrapyramidale Nebenwirkungen auf. Auch die Letalität war höher (Hazard ratio Risperidon: 1,29; CI: 0,91-1,84 bzw. Haloperidol: 1,73; CI: 1,20-2,50;  $p = 0,003$ ). Die mediane Überlebensdauer betrug in der Risperidon-Gruppe 17 Tage, in der Haloperidol-Gruppe 16 Tage und in der Plazebo-Gruppe 26 Tage.

Die Autoren folgern, dass Antipsychotika bei Palliativpatienten mit leichten und mittelschweren Deliren nicht mehr verwendet werden sollten. Das Verhältnis von Nutzen zu Risiken sei ungünstig. Da die Ergebnisse in der Haloperidol- und Risperidon-Gruppe ähnlich waren, gehen sie von einem negativen Gruppeneffekt bei dieser Indikation aus. Die Ergebnisse können allerdings nicht auf Patienten mit schweren Deliren übertragen werden, denn diese wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

**Fazit:** Haloperidol und Risperidon waren bei Patienten mit fortgeschrittenen unheilbaren Erkrankungen und leichten bis mittelschweren Deliren in dieser Studie weniger effektiv und hinsichtlich der Nebenwirkungen ungünstiger als Plazebo, wenn ihnen jeweils zusätzlich "best supportive care" (Palliativpflege) gegeben wurde. Auch fand sich eine Assoziation mit kürzerer Überlebenszeit.

## Literatur

1. Hosie, A., et al.: Palliat. Med. 2013, **27**, 486. [Link zur Quelle](#)
2. Agar, M.R., et al.: JAMA Intern. Med. 2017, **177**, 34. [Link zur Quelle](#)