

KORRESPONDANCE: Lotte Dahl, Gynækologisk Afdeling Y, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: lottedahl@dadlnet.dk
 Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysning om denne baggrundslitteratur kan fås hos forfatterne.

ANTAGET: 10. april 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. NORDCAN, Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark – Alle kræftformer undtagen anden hud. 2013. www.dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=410&country=208 (13. sep 2013).
2. Lajer H, Jensen MB, Kilsmark J et al. The value of gynecologic cancer follow-up: evidence-based ignorance? *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1307-20.
3. Elit L, Fyles AW, Devries MC et al. Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528-35.
4. Lancelley A, Fiander A, McCormack M et al. Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008767.
5. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-63.
6. Thorne S. Interpretive description. Walnut Creek, California: Left Coast Press, Inc., 2008.
7. Kew FM, Galaal K, Manderville H. Patients' views of follow-up after treatment for gynaecological cancer. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:135-42.
8. National Cancer Institute, at The National Institutes of Health. Adjustment to Cancer: Anxiety and Distress (PDQ). 2013. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/adjustment/Patient/page1/AllPages (21. maj 2014).
9. Kræftens Bekæmpelse. Kræftramtes behov og oplevelser gennem behandling og i efterforløbet. 2013. www.cancer.dk/NR/rdonlyres/BED6DF2C-312F-42F2-9286-0FCA639FDC07/0/Barometerrapport2013.pdf (21. maj 2014).
10. Kræftens Bekæmpelse. Opfølgingsforløb – om livet efter endt kræftbehandling. 2013. http://webshop.cancer.dk/pjecer-og-information/hvis-du-har-faet-kræft-eller-er-paraerende/stoette-og-radgivning/43/opfoelgningsforloeb-om-livet-efter-endt-kræftbehandling (21. maj 2014).

Sparsom evidens for antipsykotika til behandling af organisk delirium

Charlotte Uggerhøj Andersen¹, Lene Højmark¹, Karol Dabrowski¹, Kenneth Brandt Hansen² & Eva Sædder¹

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
 2) Psykiatrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Risskov

Ugeskr Læger
 2014;176:V11130658

Delirium forekommer hyppigt hos patienter, der er indlagt på intensivafdelinger, i postoperative forløb og i forbindelse med svære medicinske sygdomme [1-3]. Tilstanden er forbundet med øget morbiditet og mortalitet, længerevarende indlæggelser, vedvarende kognitivt deficit [1, 2, 4-6] og store omkostninger for samfundet [7].

I tillæg til nonfarmakologisk behandling, som beskrevet andetsteds [8], har haloperidol, et første-generationsantipsykotikum (AP), traditionelt været anbefalet som farmakologisk behandling af delirium hos kritiske syge [2], hvor formålet er at dæmpe konfusion og agitation for at optimere behandlingen af den underliggende sygdom. Haloperidol anbefales i de nyeste guidelines fra American College of Critical Care Medicine dog ikke længere [2] pga. utilstrækkelig evidens [3]. Behandling med haloperidol indebærer en risiko for bl.a. antikolinerge og ekstrapyramidale bivirkninger samt QTc-forlængelse [9]. Ved behandling af psykotiske tilstande menes ekstrapyramidale bivirkninger at forekomme mindre hyppigt ved brug af andengenerations-AP [10]. Dette udgør et rationale for også at anvende andengenerations-AP ved delirium. Generelt anvender man ved delirium antipsykotika i kortere tid og i lavere dosering end ved behandling af psykotiske tilstande.

I Danmark findes der ti registrerede andengenerations-AP, der i nogen grad adskiller sig fra hinanden mht. bivirknings- og interaktionsprofil samt risiko for koncentrationsstigninger ved nyre- og leverpåvirkning [10]. Af disse er quetiapin [11], olanzapin [12], risperidon [13], aripiprazol [14] og amisulprid [15] i *open-label*-studier afprøvet mod delirium hos hospitalsindlagte patienter. Uden at der



FAKTABOKS

Delirium forekommer hyppigt hos hospitalsindlagte patienter med kritisk sygdom.

Haloperidol, et første-generationsantipsykotikum, har hidtil været anbefalet som farmakologisk behandling på trods af manglende evidens.

Andengenerationsantipsykotika regnes for at have færre bivirkninger end første-generationsantipsykotika i doser anvendt ved behandling af psykotiske tilstande.

Der er på nuværende tidspunkt kun få og små randomiserede prospektive undersøgelser af de fem andengenerationsantipsykotika quetiapin, amisulprid, olanzapin, risperidon og ziprazidon som behandling mod delirium.

Studierne giver ikke evidens for, at disse andengenerationsantipsykotika er mere effektive eller sikre end haloperidol.

er sammenlignet med en kontrolgruppe har man i disse studier rapporteret om en mulig gavnlig effekt, samtidig med at stofferne har været veltålte. Informationsværdien af sådanne ikke-randomiserede studier er dog begrænset.

Formålet med denne statusartikel er at give et overblik over evidensen for anvendelse af andengenerations-AP som farmakologisk behandling af delirium ud fra prospektive randomiserede studier.

QUETIAPIN

Quetiapin nedbrydes i leveren via CYP3A4, hvorfor koncentrationen kan stige ved samtidig behandling med f.eks. voriconazol og hiv-proteasehæmmere, mens f.eks. phenobarbital og carbamazepin kan nedsætte plasmakoncentrationen. Tabletformulering, der kan gives via sonde, kort halveringstid og en relativt lille risiko for QTc-forlængelse, er fremhævet som fordele ved quetiapin til deliriumbehandling hos kritisk syge patienter [9].

For quetiapin foreligger der et randomiseret, blindet, placebokontrolleret studie med patienter, der havde delirium og var indlagt på intensivafdelinger [16]. Studiet havde omfattende eksklusionskriterier og inkluderede 36 ud af 258 screenede patienter. Effekten af stigende doser af quetiapin i maks. ti dage eller til deliriets ophør evalueredes i forhold til placebo. I.v. haloperidol var tilladt som p.n. medicin i begge grupper, og den samlede indgivne mængde af haloperidol var ens i de to grupper. Man fandt, at de patienter, der fik quetiapin, havde en signifikant kortere tid til ophør af deliriet, som var studiets primære endepunkt. Forfatterne pointerer dog, at der ikke er konsensus om en definition af ophør af delirium. Der var ikke signifikant forskel på varigheden af indlæggelsestiden, men en tendens til, at patienter i quetiapingruppen blev udskrevet til hjemmet eller rehabilitering frem for anden hospitalsafdeling [16]. Der var flere tilfælde af somnolens og hypotension i quetiapingruppen, men ingen ekstrapyramidale bivirkninger. Antallet af patienter med QTc-forlængelse steg fra *baseline* i både placebo- og quetiapingruppen [16]. Den samtidige behandling med haloperidol p.n. i begge grupper muliggør ikke en vurdering af quetiapins effekt på deliriets naturlige forløb.

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte man effekten af quetiapin på delirium hos 42 patienter, som var indlagt på medicinske og kirurgiske afsnit [17]. Der fandtes ingen signifikant forskel i det primære endepunkt som var middel Delirium Rating Scale Revised 1998 (DRS-R-98)-score på syv definerede dage. Ved en analyse af bedringshastigheden fandt man dog, at patienterne i quetiapingruppen bedredes hurtigere



Delirium er hyppigt i hospitalsregi på såvel medicinske som kirurgiske afsnit og intensivafdelinger. Antipsykotika anvendes som farmakologisk behandling for at berolige patienter med delirium, men dokumentationen for effekten er sparsom.

målt på visse subskalaer, men betydningen heraf er tvivlsom, da der ikke på noget tidspunkt var forskel på sværhedsgraden af delirium. Mht. bivirkninger udgik én patient pga. sedation, mens de øvrige tålte behandlingen godt.

Alt i alt er der ikke dokumentation for, at quetiapin afhjælper delirium bedre end placebo eller haloperidol.

AMISULPRID

Amisulprid udskilles hovedsageligt uomdannet renalt [18]. Interaktionsrisikoen er dermed lav, men forsigtighed bør udvises ved nedsat nyrefunktion. Amisulprid anses for at have omtrent samme kardiovaskulære bivirkningsprofil som quetiapin, mens ekstrapyramidale bivirkninger anses for at forekomme lidt hyppigere [10].

I et randomiseret *open-label*-studie [19] sammenlignede man effekten af quetiapin med effekten af amisulprid hos 40 patienter, som var henvist til psykiatrisk regi fra kirurgiske og medicinske afdelinger. Enogtredivende patienter gennemførte behandlingen, og der fandtes ingen forskel mht. effektivitet (Tabel 1).

OLANZAPIN

Olanzapin er substrat for CYP1A2 og -2D6, hvorfor dosisreduktion kan være nødvendig ved leverpåvirkning. Der er ligeledes basis for interaktioner med hæmmere af CYP-enzymen, og ca. 7% af kaukasi-derne har en nedsat funktion af CYP2D6. Olanzapin anses for hyppigere at give antikolinerge bivirkninger end quetiapin i antipsykotiske doser og regnes for at være et af de andengenerations-AP, der hyppigst giver vægtøgning [25]. Det fås som almindelige tabletter, smeltetabletter og pulver til injektionsvæske til i.m. administration [18]. Effekten af olanzapin er blevet sammenlignet med effekten af p.o. haloperidol i et randomiseret studie over fem dage, hvor der ikke fandtes en signifikant forskel i effekten på deliriumindeks (DI), eller i brugen i.v. haloperidol som p.n.-

TABEL 1

Oversigt over prospektive randomiserede studier med andengenerationsantipsykotika mod delirium.

Reference	Design	Studiemedicin	Patienter	n	Effekt	Kommentarer
Devlin et al, 2010 [16]	Randomiseret, dobbeltblindet, »placebo«-kontrolleret Varighed: maks. 10 dg	Quetiapin ^a : 110 mg/dg	Intensivpatienter med ISDS-score ≥ 4 Alder: 63 år	Quetiapin: 18 »Placebo«: 18	Deliriet ophører hurtigere i quetiapingruppen (1 vs. 4,5 dg) Haloperidolforbrug: i quetiapingruppen 1,9 vs. 4,5 mg/dg i placebo-gruppen ($p = 0,26$) 5 tilfælde af somnolens, 1 tilfælde af hypotension i quetiapingruppen	Ekstensive eksklusionskriterier Ingen klar konsensus om, hvordan ophør af delirium defineres P.n.-haloperidol i både quetiapin- og placebo-gruppen
Tahir et al, 2010 [17]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret Varighed: maks. 10 dg	Quetiapin ^a : maks. 40 mg/dg	Patienter indlagt på kirurgisk eller medicinsk afdeling med DRS-R-98 > 15 Alder: 84 år	Quetiapin: 21 Placebo: 21	DRS-R-98-score ved <i>baseline</i> og på behandlingsdag 3, 6 og 10 var ikke signifikant forskellige Forbedringshastigheden fandtes hurtigere i quetiapingruppen 1 patient gik ud af quetiapingruppen pga. sedering	Uklar betydning af bedringshastighed, når testscore ikke er forskellige på noget tidspunkt
Lee et al, 2005 [19]	Randomiseret, ikkeblindet Varighed: til deliriet ophører	Quetiapin ^a : 113 mg/dg Amisulprid ^a : 156 mg/dg	Patienter fra kirurgisk eller medicinsk afdeling med delirium ift. DSM-kriterier Alder: ca. 62 år	Quetiapin: 15 Amisulprid: 16	Samme effekt målt på DRS-R-98 Samme tid til stabilisering (6-7 dg) Ingen alvorlige bivirkninger forekom 1 patient gik ud af quetiapingruppen pga. oversedering	
Skrobik et al, 2004 [20]	Randomiseret (lige/ulige dage) Varighed: 5 dg	Olanzapin ^a : 4,54 mg/dg Haloperidol ^a : 6,5 mg/dg	Intensivpatienter med delirium if. DSM IV-kriterier Alder: 67 år (olanzapin), 63 år (haloperidol)	Olanzapin: 28 Haloperidol: 45	Ingen forskel på effekt over tid målt ved DI-score Ingen bivirkninger i olanzapin-gruppen 6 patienter i haloperidolgruppen havde milde EPS-symptomer	Forbrug af p.n.-haloperidol, opioider og sedativa ikke forskelligt mellem grupperne
Han & Kim, 2004 [21]	Randomiseret, dobbeltblindet Varighed: 7 dg	Risperidon ^a : 1,71 mg/dg Haloperidol ^a : 1 mg/dg	Patienter fra kirurgisk, medicinsk, kræft- eller intensivafdeling med delirium if. DSM III-kriterier Alder: ca. 65 år	Risperidon: 12 Haloperidol: 12	Ingen forskel i effekt målt på DRS 1 patient i haloperidolgruppen havde mild akatisi	
Grover et al, 2011 [22]	Randomiseret, enkeltblindet Varighed: 6 dg	Risperidon ^a : 0,95 mg/dg Olanzapin ^a : 3,05 mg/dg Haloperidol ^a : 0,88 mg/dg	Patienter fra medicinsk afdeling med delirium if. DRS-R-98 Alder: ca. 45 år	Risperidon: 21 Olanzapin: 23 Haloperidol: 20	Ingen forskel mellem de 3 grupper i DRS-R-98-score på dag 3 og 6 Ingen forskel i forekomsten af bivirkninger	I.v. formulering af studiemedicinen må gives som p.n.-medicin i olanzapin- og haloperidol-gruppen I risperidongruppen gives i.v. haloperidol eller lorazepam
Kim et al, 2010 [23]	Randomiseret, investigator-blindet Varighed: 7 dg	Risperidon ^a : 0,9 mg/dg Olanzapin ^a : 2,4 mg/dg	Kræftpatienter, kirurgiske eller medicinske patienter med delirium if. DSM IV-kriterier Alder: ca. 68 år	Risperidon: 17 Olanzapin: 15	Ingen forskel på DRS-R-98 på noget tidspunkt Mild tremor, bradykinesi og akatisi samt øget somnolens rapporteres i begge grupper Response rate signifikant lavere for risperidon hos patienter over 70 år, dog små subgrupper	P.n.-benzodiazepin gives til hhv. 42 og 26% af patienterne i risperidon- og olanzapin-gruppen P.n.-haloperidol gives til 3 patienter i risperidongruppen
Girard et al, 2010 [24]	Randomiseret, dobbeltblindet, »placebo«-kontrolleret Varighed: maks. 14 dg	Ziprasidon ^a : 113 mg/dg Haloperidol ^a : 15 mg/dg »Placebo«	Mekanisk ventilerede intensivpatienter med delirium Alder: ca. 53 år	Ziprasidon: 30 Haloperidol: 35 Placebo: 36	Antallet af dage med delir over en 3-ugersperiode var ens i alle grupper Ingen forskel mht. p.n. haloperidolforbrug Ingen forskel mht. bivirkninger	Koncentrationen af haloperidol var under detektionsgrænsen for alle bortset fra hhv. 2 og 3 patienter i ziprasidon- og placebo-gruppen

DI = deliriumindeks; DRS-R-98 = Delirium Rating Scale Revised 1998; DSM III/IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Delirium Rating Scale, 3./4. udgave; EPS = ekstrapyramidale bivirkninger; ISDS = *intensive care delirium screening checklist*.

a) Dosis optitreres efter klinisk effekt til den angivne gennemsnitlige værdi.

medicin. Seks patienter i haloperidolgruppen havde ekstrapyramidale symptomer i mild grad, mens der ikke var bivirkninger af olanzapinbehandlingen [20].

Der findes et kinesisk studie, hvor olanzapin sammenlignes med haloperidol og placebo [26]. Her angives det, at olanzapin og haloperidol var lige effektive, men at olanzapin havde færre bivirkninger og en hurtigere indsættende effekt. De nærmere forsøgsomstændigheder var ikke tilgængelige.

Der er altså ikke overbevisende holdepunkter for, at olanzapin er mere effektivt eller sikkert end haloperidol som farmakologisk behandling mod delirium.

RISPERIDON

Risperidon metaboliseres via CYP2D6 til sin aktive metabolit, som udskilles via nyrerne. I antipsykotiske doser er risperidon associeret med en relativt lav forekomst af antikolinerge bivirkninger, mens tendensen til at give parkinsonismesyntomer er relativt høj [25]. Risperidon fås i samme formuleringer som olanzapin [18].

I et dobbeltblindet randomiseret studie med 24 hospitalsindlagte patienter med delirium blev der ikke påvist nogen forskel på bedringen af delirium målt på DRS mellem patienter behandlet med risperidon og haloperidol i en syvdagesperiode [21].

I et andet enkeltblindet randomiseret studie sammenlignede man effekten af haloperidol med olanzapin og risperidon givet i seks dage. Der var 20-23 hospitalsindlagte patienter i hver behandlingsgruppe. Ekstra medicindosering var tilladt p.n.. Der fandtes ingen forskel i effekt målt på DRS-R-98 eller Mini-Mental State Examination eller i forekomsten af bivirkninger mellem de tre stoffer [22].

I et undersøgerblindet studie med 32 hospitalsindlagte patienter blev der ligeledes ikke påvist nogen effektforskel mellem risperidon og olanzapin på bedring af delirium målt ved DRS-R-98-ændring over syv dage. På trods af at et lavt antal patienter gennemførte studiet, sås der en dårligere effekt af risperidon hos patienter over 70 år, mens dette ikke var tilfældet for olanzapin. Der var ingen signifikant forskel mht. bivirkninger [23].

Pga. studierne mangel på placebo grupper, kan der ikke konkluderes på effekten af risperidon på deliriets naturlige forløb.

ZIPRASIDON

Ziprasidon metaboliseres i leveren via CYP3A4 [18] og regnes i antipsykotiske doser for at være associeret med en relativt høj forekomst af QTc-forlængelse, mens vægtøgning og antikolinerge bivirkninger er sjældne [25].

I et placebokontrolleret studie af ziprasidon og

haloperidol påvistes der hos mekanisk ventilerede patienter på intensivafdelinger med symptomer på delirium ingen signifikant forskel mellem de tre grupper på antallet af dage med delirium i en 21-dagesperiode. Der var 30-36 patienter i hver studiearm. De fik i gennemsnit studiemedicinen i fire dage, og den gennemsnitlige daglige dosis var 15 mg haloperidol og 113 mg ziprasidon. Indgift af i.v. haloperidol var tilladt som p.n. medicin, og der var en tendens til et højere forbrug i placebo gruppen, men dette var ikke signifikant. Man målte plasmakoncentrationerne af haloperidol hos alle patienter, og kun hos tre patienter i placebo gruppen var de målbare. Dette kan tale for, at antipsykotika ikke afkorter deliriets varighed, men forfatterne peger på, at deres studie var designet til at afgøre, om det var muligt at udføre et klinisk forsøg med mekanisk ventilerede patienter, og at det ikke var tilstrækkeligt stort til at kunne udelukke en effekt. Der var ingen alvorlige bivirkninger i studiet, og mht. mildere bivirkninger var der ikke forskel på grupperne [24].

ARIPRAZOL, ASENAPIN, SERTINDOL, PALIPERIDON OG CLOZAPIN

Der kunne ikke findes randomiserede prospektive studier af disse stoffers anvendelse til behandling af delirium.

DISKUSSION

I de ovennævnte studier påvises der generelt ingen effektforskel mellem de enkelte antipsykotika ved anvendelse mod delirium. Der er i små undersøgelser svage indikationer af, at quetiapin kan give en hurtigere bedring end placebo, og at tillæg af quetiapin til haloperidol kan afkorte deliriets varighed. Olanzapin, risperidon og ziprasidon har vist sig at være lige så effektive som haloperidol. Det skal dog understreges, at fraværet af en placebo gruppe i disse studier ikke gør det muligt at vurdere, om stofferne har en gavnlig effekt på deliriets naturlige forløb. Således er der ikke holdepunkter for en evidensbaseret anbefaling om antipsykotikas anvendelse ved delirium. I det enkelte tilfælde er det dermed et lægeligt skøn, der afgør om patienten med delirium kan have gavn af behandling med antipsykotika, mens man sikrer, at behandlingen af den udløsende årsag er optimal.

Ved forebyggende behandling med eksempelvis risperidon [27] og olanzapin [28] er der i forhold til placebo påvist en reduktion i forekomsten af delirium hos risikopatienter efter kardielle eller ortopædiske operationer. Det binære endepunkt og en større ensartethed i patientmaterialet i disse studier bidrager muligvis til et statistisk signifikant resultat. Til forskel herfra kan de ovenfor nævnte studier om effekten på

eksisterende delirium, hyppigt målt på sværhedsgrad over tid, være præget af den store variabilitet af deliriets naturhistorie, der bl.a. influeres af underliggende sygdom, behandlingsrespons og patientens almentilstand. Korrektion for alle sådanne forklarende variable vil kræve meget store patientmaterialer for at påvise en forskel.

Størrelsen af ovennævnte studier muliggør endvidere ikke en statistisk meningsfuld analyse af bivirkninger. For nylig blev der publiceret et større observationelt studie, hvor knap 2.500 patienter med delirium blev behandlet med andengenerations-AP som risperidon, quetiapin og olanzapin eller parenteralt haloperidol efter lægens valg [29]. Her fandt man, at forekomsten af bivirkninger generelt var lav, idet der observeredes alvorlige bivirkninger hos 0,9% af patienterne. Man fandt ingen forskel i forekomsten af bivirkninger for de forskellige antipsykotika.

KONKLUSION

Effekten på delirium af det traditionelt anvendte førstegenerations-AP, haloperidol, er ikke dokumenteret, og på nuværende tidspunkt kan der ikke findes holdepunkter for, at andengenerations-AP er mere effektive eller sikre end haloperidol ved den kortere behandlingsvarighed og lavere dosering, der anvendes til delirium i forhold til psykotiske tilstande. Der er desuden ikke basis for at rekommandere ét andengenerations-AP frem for et andet.

Ved *off-label*-anvendelse af andengenerations-AP som farmakologisk behandling mod delirium hos hospitalsindlagte patienter kan man derfor vælge ud fra stoffernes bivirknings-, metaboliserings- og interaktionsprofil i det enkelte tilfælde, men vigtigst er behandling af den tilgrundliggende tilstand.

KORRESPONDANCE: Charlotte Uggerhøj Andersen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Wilhelm Meyers Alle 4, 8000 Aarhus C.
E-mail: cua@farm.au.dk

ANTAGET: 16. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. april 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Ely EW, Shintani A, Truman B et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-62.
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
- Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010;38:1513-20.
- Rockwood K, Cosway S, Carver D et al. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999;28:551-6.
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-51.
- Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;168:27-32.

- Hein L, Strøm T, Nibro E et al. Sedationsstrategi – målrettet behandling af gener forbundet med kritisk sygdom. Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Intensiv Terapi (DSIT), 2010. http://anaesthesia.dk/backup/dasaim/images/stories/PDF/Rekommendationer/Sedationsstrategi_samlet.pdf (10. nov 2013).
- Hawkins SB, Bucklin M, Muzik AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 2013;8:215-20.
- Jensen AF, Lublin H. Antipsykotika. www.promedicin.dk (10. nov 2013).
- Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1316-21.
- Kim KS, Pae CU, Chae JH et al. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:515-9.
- Mittal D, Jimerson NA, Neely EP et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:662-7.
- Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2006;47:385-91.
- Pintor L, Fuente E, Bailles E et al. Study on the efficacy and tolerability of amisulpride in medical/surgical inpatients with delirium admitted to a general hospital. *Eur Psychiatry* 2009;24:450-5.
- Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010;38:419-27.
- Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res* 2010;69:485-90.
- www.medicin.dk 2013. (10. nov 2013).
- Lee KU, Won WY, Lee HK et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:311-4.
- Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30:444-9.
- Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45:297-301.
- Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res* 2011;71:277-81.
- Kim SW, Yoo JA, Lee SY et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:298-302.
- Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:428-37.
- Glick ID, Correll CU, Altamura AC et al. Mid-term and long-term efficacy and effectiveness of antipsychotic medications for schizophrenia: a data-driven, personalized clinical approach. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1616-27.
- Hu H, Deng W, Yang H. A prospective random control study comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Med J* 2004;8:1234-7.
- Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for sub-syndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012;116:987-97.
- Larsen KA, Kelly SE, Stern TA et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010;51:409-18.
- Hatta K, Kishi Y, Wada K et al. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry* 25. jun 2013 (epub ahead of print).