

**Author(s):**

**Question:**

**Setting:** Palliativset ravi vajavad täiskasvanud, ambulatoorset ja statsionaarset ravi saavad patsiendid, erinevad haigusseisundid, deliiriumi/ärevuse ravi

**Bibliography:** Agar 2017;

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	farmakoloogilisi meetodeid	mittefarmakoloogilisi meetodeid vs. mõlemaid koos	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Delirium (haloperidool vs platseebo) Agar</b>												
1 <sup>1</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	Haloperidooli grupis olid deliiriumi skoorid 0.24 ühikut suuremad (95%CI, 0.06-0.42; P = .009) kui platseebogrupis		⊕⊕⊕⊖ MODERATE		IMPORTANT	
<b>Delirium (risperidoon vs. platseebo) Agar</b>												
1 <sup>1</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	Risperidooni grupis olid oluliselt suuremad deliiriumi skoorid - keskmiselt 0,48 ühikut (95% CI, 0,09-0,86; P = .02) suuremad kui platseebogrupis		⊕⊕⊕⊖ MODERATE		CRITICAL	
<b>Surm (haloperidool vs platseebo) Agar</b>												
1 <sup>1</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	9/81 (11.1%)	9/84 (10.7%)	not estimable		⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
<b>Neuroleptikumide kõrvaltoimeds (haloperidool vs risperidoon vs platseebo) Agar</b>												
1 <sup>1</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	Uuritavaid oli n=145. Keskmiselt esines päevas statistiliselt oluliselt rohkem ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimede risperidoonigrupis vs platseebogrupis (0.73; 95%CI,0.09-1.37; P = .03) ja haloperidooli vs platseebo grupis (0.79; 95%CI,0.17-1.41; P = .01).		⊕⊕⊕⊖ MODERATE		IMPORTANT	
<b>Delirium (haloperidool + midasolaam ) Ferraz Concalves</b>												
1 <sup>2</sup>	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	Osakonnas A kasutatud protokoll (haloperidool + midasolaam) kontrollis 101 agiteerituse episoodi 121-st (84%) juba esimese annuse manustamisel, samas kui osakonnas B kasutatud protokoll (haloperidool) kontrollis 47 agitatsiooni episoodi 74-st (64%) esimese annuse manustamisel. Keskmine aeg esimese annuse manustamisest agiteerituse kontrolli alla saamiseni oli 15 min (vahemik 5-210min) haloperidooli ja midasolaami kombinatsiooniga ja 60 min (vahemik 10-430min) vaid haloperidooliga, P < .001.		⊕⊕⊖⊖ LOW			
<b>Delirium (haloperidool + lorasepaam või haloperidool + platseebo) Hui</b>												
1 <sup>3</sup>	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Lorasepaami + haloperidooli (n=29) kasutamisel oli RASS skoori vähenemine 8 h hiljem oluliselt suurem (-4.1 punkti) kui platseebo + haloperidooli kasutamisel (n=29) (-2.3 punkti) (keskmine vahe, -1.9 punkti [95% CI, -2.8 to -0.9]; P < .001).		⊕⊕⊖⊖ LOW			
<b>Kõrvaltoimed (haloperidool + lorasepaam või haloperidool + platseebo) Hui</b>												
1 <sup>3</sup>	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Sagedasem kõrvaltoime oli hüpokineesia (3 patsiendil lorasepaami + haloperidooli grupis [19%] aja 4 patsiendil platseebo + haloperidooli grupis [27%]). Minu kommentaar: haloperidooli manustati üsna suurtes annustes (vähemalt 12mg ööpäevas, maksimaalne ööpäevane annus on 20mg)- far beyond the 2 mg that has been reported to be effective in other trials		⊕⊕⊖⊖ LOW			
<b>Patsientide rahulolu (haloperidool + lorasepaam või haloperidool + platseebo) Hui</b>												

1 <sup>3</sup>	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Hooldajate ja õdede hinnangul tundus patsientide rahulolu olevat parem lorasepaami + haloperidooli grupis (hooldajad: 84% lorasepaami + haloperidooli grupis vs 37% platseebo + haloperidooli grupis; keskmine erinevus, 47% [95% CI, 14% to 73%], P = .007; õed 77% lorasepaami + haloperidooli grupis vs 30% platseebo + haloperidooli grupis; keskmine erinevus, 47% [95% CI, 17% to 71%], P = .005). Minu kommentaar: õed ja hooldajad olid pimendatud ja ei teadnud, mis ravimit patsient saab	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
----------------	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---	-------------	-----------

**Delirium (haloperidool vs kloorpromasiin vs lorasepaam) Breitbart**

1 <sup>4</sup>	randomised trials	serious <sup>e</sup>	not serious	serious <sup>f</sup>	serious <sup>d,g</sup>	none	Deliriumi hindlamise skoor haloperidooli grupis oli enne ravi algust keskmiselt 20,45 (SD=3,45), 12,45 teisel ravipäeval (SD= 5,87) ja 11,64 (SD=6,1) ravi lõpus. Deliriumi hindlamise skoor kroorpromasiini grupis oli enne ravi algust keskmiselt 20,62 (SD=3,88), 12,08 teisel ravipäeval (SD= 6,5) ja 11,85 (SD=6,74) ravi lõpus. Deliriumi hindlamise skoor oli lorasepaami grupis enne ravi algust keskmiselt 18,33 (SD=2,58), 17,33 teisel ravipäeval (SD= 4,18) ja 17 (SD=4,98) ravi lõpus.	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	----------------------	-------------	----------------------	------------------------	------	---	------------------	--

**Delirium (haloperidool vs olansapiin) Hu**

1 <sup>5</sup>	randomised trials	serious <sup>h,i</sup>	not serious	serious <sup>j</sup>	not serious	none	Artikli täisteks tundub olevat hieroglüüfides. Haloperidooli, olansapiini ja kontrollgrupi deliriumi skoorid vähenesid oluliselt ( P 0.01). The effective rate of each group was 82.4%,87.5% and 31% respectively.The effective rate of treatment groups and control group had significant difference ( P 0.01). Olansapiiniga saabus ravivastus kõige varem, siis haloperidooliga ja seejärel kontrollgrupis	⊕⊕○○ LOW	
----------------	-------------------	------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	---	-------------	--

**Neuroleptikumide kõrvaltoimed (haloperidool vs olansapiin) Hu**

1 <sup>5</sup>	randomised trials	serious <sup>h,i</sup>	not serious	serious <sup>j</sup>	not serious	none	Uimasust ei esinenud olansapiini grupis oluliselt rohkem kui haloperidooli grupis ( P 0.05). Suukuivust ja ekstrapüramidaalsümptomeid esines haloperidooli grupis oluliselt rohkem kui kvetiapiini grupis ( P 0.01).	⊕⊕○○ LOW	
----------------	-------------------	------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	--	-------------	--

**Delirium (haloperidool vs risperidoon) Han**

1 <sup>6</sup>	randomised trials	serious <sup>g,i</sup>	not serious	not serious	serious <sup>d</sup>	none	Erinevus keskmistes deliriumi raskuse skoorides ei erinenud haloperidooli grupis (keskmine 21.83 [SD4.43]) ja risperidooni grupis (keskmine 23.50 [SD4.19]) (t=-0.95, df22, p0.35) oluliselt. Memorial Delirium Assessment Scale skoorid vähenesid mõlemas grupis of uuringu perioodil olulisel määral (F53.95, df6,132, p0.05). Kahe grupi vahel ei olnud olulist erinevust Memorial Delirium Assessment Scale skooride vahel (F0.46, df1, 22, p0.51). Ühelgi 24st uuringu lõpetanud patsiendist ei esinenud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Ühel haloperidooli grupi patsiendil tekkisid mõõdukad akatiisia sümptomid.	⊕⊕○○ LOW	
----------------	-------------------	------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	-------------	--

**Delirium (olansapiin vs risperidoon) Kim**

1 <sup>7</sup>	randomised trials	serious <sup>g</sup>	not serious	serious <sup>k</sup>	serious <sup>d</sup>	none	DRS-R-98 skoorid paranesid uuringu jooksul kõigis uuringugruppides (kõik p väärtused <0.01). DRS-R-98 skoor paranes ravieelsega võrreldes oluliselt mõlemas grupis igal mõõdetud ajahetkel. Ravi esimesel päeval oli olansapiini grupis suurem trend deliriumi skoori paranemiseks võrreldes risperidooni grupiga, kuid see ei olnud statistiliselt oluline (F=3.378, p=0.076). TRavivastus ei erinenud gruppides oluliselt (risperidooni grupis: 64.7%, olansapiini grupis 73.3%; p=0.712). Keskmine aeg ravivastuse tekkimiseni oli risperidooni grupis 5 päeva ja olansapiini grupis 3 päeva (ei olnud statistiliselt oluline erinevus p=0.298).	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	----------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Neuroleptikumide kõrvaltoimed (haloperidool vs risperidoon) Kim**

1 <sup>7</sup>	randomised trials	serious <sup>g</sup>	not serious	serious <sup>k</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Treemor ja bradükineesia esinemine: risperidooni grupis n=2, olansapiinil n=1. Akatiisia: olansapiini grupis n=2 Päevane uimasus ja unisus: 5 patsiendil mõlemas grupis	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	----------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Delirium (kvetiapiin vs platseebo) Tahir**

1 <sup>8</sup>	randomised trials	very serious <sup>l</sup>	not serious	serious <sup>m</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Keskmine DRS-R-98 tundus vähenevat kiiremini kvetiapiini gupis (ei olnustatistiliselt oluline erinevus). 3 päeval oli keskmine DRS-R-98 skoor kvetiapiini grupis 11.983 (3.115) võrreldes paltseeboga 14.308 (2.634). The differences in rate of improvement (S.E., P value) between the two groups for DRS-R-98 total and severity scores were 0.55 (0.285, P=.54) and 0.827 (0.37, P=.026), respectively.	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Neuroleptikumi kõrvaltoimed (kvetiapiin vs platseebo) Tahir**

1 <sup>8</sup>	randomised trials	very serious <sup>l</sup>	not serious	serious <sup>m</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Mõlemas grupis uuringu jooksul vähe ekstrapüramidaalkõrvaltoimeid (kvetiapiini grupis 4.8%; platseebo grupis 14.3%)	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Delirium (haloperidool vs kvetiapiin) Maneeton**

1 <sup>9</sup>	randomised trials	serious <sup>n</sup>	not serious	serious <sup>o</sup>	serious <sup>d</sup>	none	DRS-R-98 vähenes 7. päeva jooksul kvetiapiini grupis keskmiselt -22.9 (6.9) ja haloperidooli grupis -21.7 (6.7) (P = 0.59). Ravitoime algus ei erinenud gruppide vahel oluliselt 8hazard ratio (HR) of 1.18 (95% CI; 0.62-2.25, P = 0.61)	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	----------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Neuroleptikumide kõrvaltoimed (haloperidool vs kvetiapiin) Maneeton**

1 <sup>9</sup>	randomised trials	serious <sup>n</sup>	not serious	serious <sup>o</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Hüpersomnia: kvetiapiini grupis n=10(42%); haloperidooli grupis n=8 (29%) Treemor: kvetiapiini grupis n=0, haloperidooli n=1 Akatiisia: kvetiapiini grupis n=0, haloperidooli n=1	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	----------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Delirium (haloperidool vs risperidoon vs olansapiin) Grover 2011**

1 <sup>10</sup>	randomised trials	very serious <sup>g,p</sup>	not serious	serious <sup>q</sup>	not serious	none	DRS-R98 skoori vähenes ja MMSE skoor paranes kõigis gruppides 3. ja 6. päeval võrreldes ravieelse skooriga. Gruppidevaheline erinevus DRS-R98 skoori vähenemises 3. ravipäeval ei olnud oluline (Kruskal-Wallis test value 0.685, P=.710) ja 6.päeval (Kruskal-Wallis test value 2.53, P=.282) ning MMSE skooris 3. päeval (Kruskal-Wallis test value 0.259, P=.879) ning 6. päeval (Kruskal-Wallis test value 0.130, P=.937).	⊕○○○ VERY LOW	
-----------------	-------------------	-----------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	--	------------------	--

**Neuroleptikumide kõrvaltoimed (haloperidool vs risperidoon vs olansapiin) Grover 2011**

1 <sup>10</sup>	randomised trials	very serious <sup>g,p</sup>	not serious	serious <sup>q</sup>	not serious	none	Kõrvaltoimed esinesid: haloperidooli grupp n=4, risperidoon n=6 ja olansapiini grupis n=2. Gruppidevahelised erinevused ei olnud statistiliselt olulised.	⊕○○○ VERY LOW	
-----------------	-------------------	-----------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	---	------------------	--

**Delirium (haloperidool vs kvetiapiin) Grover 2016**

1 <sup>11</sup>	randomised trials	serious <sup>g,r</sup>	not serious	serious <sup>q</sup>	not serious	none	DRS-R98 ja MMSE skoorid ei erinenud gruppide vahel 1-6 ravipäeval. Keskmised DRS-R-98 skoorid vähenesid oluliselt haloperidooli grupis (F väärtus= 134.25, corrected DF = 82.44; P < 0.0005) ja ka kvetiapiini grupis (F väärtus = 118.78, corrected DF = 91.23; P < 0.0005). Kõrvaltoimete esinemist ei hinnatud.	⊕⊕○○ LOW	
-----------------	-------------------	------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	--	-------------	--

**Delirium (kliiniline hüdratatsioon 1L füsiol. lahust vs 100ml füsiol. lahust ööpäevas) Brueira**

1 <sup>12</sup>	randomised trials	serious <sup>s</sup>	not serious	serious <sup>c,t</sup>	not serious	none	gruppide vahel ei olnud erinevusi kõigi nelja dehüdratatsiooni sümptomi esinemises (kurnatus, müokloonus, väsimus ja hallutsinatsioonid 3.3 v 2.8, P .77), ESAS (kõik mitteolulised), MDAS (1 v 3.5, P .084), NuDESC (0 v 0, P .13), ja UMRS (0 v 0, P .54) 4 päeval. Tulemused 7. päeval olid samad, sh FACIT-F. Suremus gruppide vahel ei erinenud (keskmiselt, 21 v 15 päeva, P .83).	⊕⊕○○ LOW	
-----------------	-------------------	----------------------	-------------	------------------------	-------------	------	--	-------------	--

#### Ärevus, segasus (kliiniline hüdratatsioon) Fritzon

1 <sup>13</sup>	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	No clinically significant differences in anxiety or confusion were found.	⊕⊕○○ LOW	
-----------------	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---	-------------	--

#### Deliriium (haloperidool vs. olansapiin) Lin 2008

1 <sup>14</sup>	randomised trials	serious <sup>g,u</sup>	not serious	not serious	serious <sup>d</sup>	none	DRS-c ja CGI-S skoorid vähenesid mõlemas grupis (DRS-c: esimesel päeval, p=0.008; at T2, p=0.044; at T3, p=0.043 and CGI-S: at T1, p=0.012; olansapiini grupis: DRS-c: at T3, p=0.042 and CGIS: at T1, p=0.040). Gruppide vahel ei olnud skoorides erinevusi.	⊕⊕○○ LOW	
-----------------	-------------------	------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	-------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- uuritavate valiku kallutatuse risk (enamuse uuringusse kaasatud patsientidest olid vaid kergete psühhootiliste sümptomitega)
- Korruste järgi randomiseerimine - kallutatuse risk
- kõik olid kaugelarenenud kasvajatega patsiendid - võib mõjutada tulemuste üldistatavust, kuna palliatiivravi patsientidel on erinevaid haigusi
- väike uuritavate arv, laiad usaldusvahemikud (CI)
- selektiivse tulemuste avaldamise risk (lorasepaami grupi patsientide ravi lõpetati enneaegselt kõrvaltoimete tõttu, kuid analüüsis kasutati vaid olemasolevaid andmeid)
- AIDSi põdevad patsiendid, terminaalises seisundis patsiendid jäeti välja
- ei ole kirjeldatud vajaliku uuritavate arvu arvutust
- selektiivse tulemuste avaldamise risk (5 patsienti lõpetas uuringu enneaegselt ja ei ole kirjeldatud, kuidas seda tulemuste analüüsis arvesse võeti)
- randomiseerimise tehnika ei ole kirjeldatud
- seniilse deliiriiumiga patsiendid
- 23 (71.9%) vähipatsiendid, 9 reieluu kaela murd, peatrauma või kopsupõetik
- Uuring lõpetati enneaegselt ja ei saadud täis planeeritud uuritavate arvu (underpowered study); lisaravimina oli lubatud manustada süstitavat lorasepaami, kuid kõik lorasepaami saanud patsiendid olid kvetiapiini grupis. Ei ole selge, kuidas vaid ühele uuringugrupile lorasepaami manustamine mõjutas uuringu tulemusi.
- 50% patsientidest (n=15 kokku 29st osalenud patsiendist) olid ortopeedilise operatsiooni järgsel ravil patsiendid
- uuringusse ei võetud piisavalt patsiente (piisava võimsuse jaoks, et näidata olulist erinevust DRS-R-98 skooris oli vaja 34 patsienti ühte gruppi, kuid gruppides oli 24 ja 28 patsienti)
- ei olnud palliatiivravi patsiendid
- selektiivse tulemuste avaldamise risk (10 patsienti ei lõpetanud uuringut, 6 patsienti jäid osaliselt analüüsimate seisundi halvenemise tõttu ja 4 lahkus omavoliliselt haiglast - uuringusse võeti 64 patsienti)
- Terminaalise haigusega patsiendid jäeti uuringust välja
- selektiivse tulemuste avaldamise risk (7 patsienti ei lõpetanud uuringut, 4 lahkus haiglast omavoliliselt, 1 kvetiapiini patsient sai haloperidooli ja 2 ei saanud ravimit, kuna nende seisund halvenes
- uuringusse kaasati planeeritud vähem patsiente (rahastuse probleemide tõttu)
- kaasati ainult patsiente, kes olid dehüdreerumise sümptomitega
- ei ole kirjas palju patsiente kaasati ja palju kaasati analüüsi

#### References

- Agar, Lawlor, . Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med; 2017.
- al., Ferraz Goncalves et. Comparison of haloperidol alone and in combination with midazolam for the treatment of acute agitation in an inpatient palliative care service. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy; 2016.
- Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, Walker P, Zhukovsky DS, Delgado-Guay M, Vidal M, Epner D.. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. JAMA; 2017.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. Am J Psychiatry; 1996.
- Hu, Hua, Wei Deng, and Hui Yang. A prospective random control study comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. Chongqing Med J; 2004.
- Han, Chang-Su, and Yong-Ku Kim.. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. Psychosomatics; 2004.
- Kim, Sung-Wan, et al.. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental; 2010.
- al, Tahir, et. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. Journal of psychosomatic research; 2010.
- Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. Drug Des Devel Ther; 2013.
- Grover, Sandeep, Vineet Kumar, and Subho Chakrabarti. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. Journal of psychosomatic research; 2011.
- Grover S, Mahajan S, Chakrabarti S, Avasthi A. Comparative effectiveness of quetiapine and haloperidol in delirium: a single blind randomized controlled study. World Journal of Psychiatry; 2016.
- Bruera, Eduardo, David Hui, Shalini Dalal, Isabel Torres-Vigil, Joseph Trumble, Joseph Roosth, Susan Krauter et al.. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial.. Journal of clinical oncology; 2013.
- Fritzon, Anna, Björn Tavelin, and Bertil Axelsson.. Association between parenteral fluids and symptoms in hospital end-of-life care: an observational study of 280 patients. BMJ supportive & palliative care; 2015.

14. Lin, C. J.,Sun,F. J.,Fang,C. K.,Chen,H. W.,& Lai,Y. L. Lin, Chen-Ju, et al. "An open trial comparing haloperidol with olanzapine for the treatment of delirium in palliative and hospice center cancer patients. *Journal of Internal Medicine of Taiwan*; 2008.