

Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial

Kotaro Hatta, MD, PhD^{a,*}; Yasuhiro Kishi, MD, PhD^b; Ken Wada, MD, PhD^c; Takashi Takeuchi, MD, PhD^d; Shigeo Ito, MD, PhD^b; Akiko Kurata, MD, PhD^c; Kazunori Murakami, MA^d; Manabu Sugita, MD, PhD^e; Chie Usui, MD, PhD^a; and Hiroyuki Nakamura, MD, PhD^f; for the DELIRIA-J Group

ABSTRACT

Objective: No highly effective pharmacologic interventions to prevent delirium have been identified. We examined whether suvorexant, a potent and selective orexin receptor antagonist, is effective for the prevention of delirium.

Methods: We conducted a multicenter, rater-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial in intensive care units and regular acute wards between April 2015 and March 2016. Eligible patients were 65 to 89 years old, newly admitted due to emergency, and able to take medicine orally and had an expected stay or life expectancy of 48 hours or more. Seventy-two patients were randomly assigned using the sealed envelope method to receive suvorexant (15 mg/d; 36 patients) or placebo (36 patients) every night for 3 days. The primary outcome measure was incidence of delirium as determined by the DSM-5. Trained psychiatrists assessed for delirium.

Results: We found that delirium developed significantly less often among patients taking suvorexant than among those taking placebo (0% [n/N = 0/36] vs 17% [6/36], respectively, $P = .025$). Comparison by log-rank test also showed that delirium developed significantly less often among patients taking suvorexant than among those taking placebo ($\chi^2 = 6.46$, $P = .011$). Analysis of variance revealed a tendency for main effect of treatment ($F = 3.79$, $P = .053$) on the sleep-wake cycle disturbance score (item 1) of the Japanese version of the Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98-J). There were no significant differences in adverse events.

Conclusions: Suvorexant administered nightly to elderly patients admitted for acute care may provide protection against delirium. Larger studies are needed to show the potential of suvorexant to improve the circadian core domain of delirium.

J Clin Psychiatry. 2017 Aug 1.

【方法】

期間: 2015年4月から2016年3月まで

研究デザイン: 多施設共同評価者盲検プラセボ対照無作為化比較試験

対象患者: ICU及び急性期病棟に新規入院した、65歳~89歳、経口摂取可能、48時間以上生存した患者

除外基準: CYP3A 阻害剤使用中、ナルコレプシー、脱力発作、重度の肝不全または呼吸不全、既にせん妄の状態、抗精神病薬使用中、アルコール依存や薬物乱用

主要評価項目: 試験投薬開始後最初の3日間におけるせん妄の発生率

せん妄の定義: DSM-5に準拠、毎日10時~11時に Delirium Rating Scale-Revised-98-Japan (DRS-R-98-J) で発生を評価

副次評価項目: Kaplan-Meier 曲線を用いた試験薬物3日間投与以降のせん妄の累積発生率(7日間まで追跡、4日目以降は試験薬物の投薬なし)及び血清バイオマーカーとの関連(CRP、high-sensitivity CRP、S100β、IGF-1)

Abstract

【背景】

せん妄予防に高い効果を示す薬物学的介入はまだ見つかっていない。我々は選択的オレキシン受容体遮断薬であるスボレキサントがせん妄予防に効果的かどうかについて検討した。

【方法】

我々は、多施設共同評価者盲検プラセボ対照無作為化比較試験を2015年4月から2016年3月まで集中治療室及び急性期病棟で行った。新規に救急入院となった65-89歳で内服が可能な48時間以上滞在が見込まれる患者を対象とした。72例が封筒法でスボレキサント(15mg/日; 36例)またはプラセボ(36例)に無作為に割り付けられて3日間夜間に服用した。主要評価項目はDSM-5に基づくせん妄発生率とした。

【結果】

スボレキサント内服患者はプラセボ内服患者に比して有意にせん妄が少なかった(0%[n/N=0/36] vs 17%[6/36], $p=0.025$)。log-rank 検定による比較においても、スボレキサント内服群の方がプラセボ内服群よりも有意にせん妄が少なかった($\chi^2=6.46$, $p=0.011$)。分散分析により、日本版せん妄評価尺度-98(DRS-R-98-J)の睡眠覚醒サイクル障害スコア(項目#1)における治療の主要な効果の傾向が示された($F=3.79$, $p=0.053$)。有害事象に有意差はみられなかった。

【結論】

急性期ケアでの高齢患者に対する夜間のスボレキサント内服はせん妄に対する保護作用を与える可能性がある。せん妄の概日核ドメインを改善するためのスボレキサントの潜在性を示すためにはより大きな研究が必要である。

Figure 1. Trial Profile

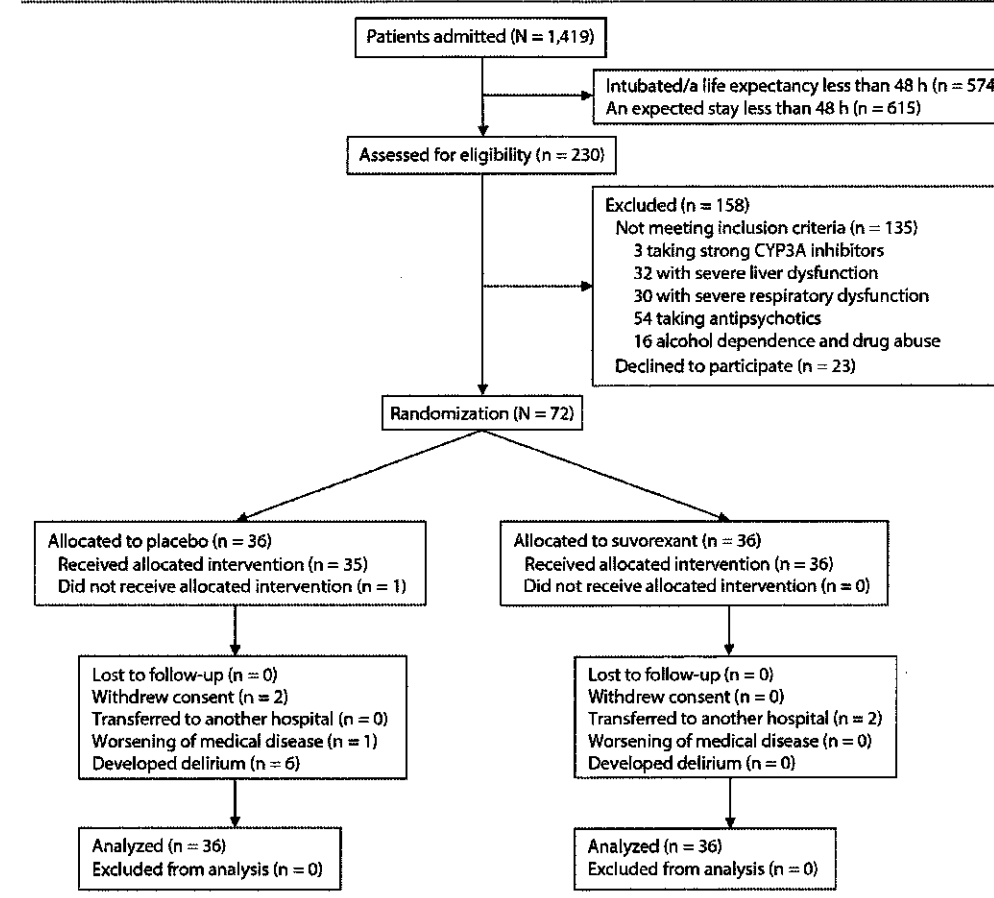


Table 1. Baseline Characteristics^a

Characteristic	Placebo (n=36)	Suvorexant (n=36)	P
Age, y	78.3 (6.2)	78.5 (6.5)	.90
Male, n (%)	19 (53)	23 (64)	.47
Asian, n (%)	36 (100)	36 (100)	1.0
Body mass index	22.9 (4.3)	21.9 (2.9)	.27
Habitual drinking, n (%)	8 (22)	7 (19)	1.0
Total number of medications	5.2 (2.7)	4.8 (3.0)	.54
Number of psychotropic medications	0.22 (0.42)	0.19 (0.40)	.78
Habitual use of sleeping pills, ^b n (%)	7 (19)	8 (22)	1.0
Opioids, n (%)	0	3 (8)	.24
Potentially deliriogenic medication, n (%)	11 (31)	12 (33)	1.0
Previous delirium, n (%)	2 (6)	3 (8)	1.0
Psychiatric diagnosis before admission, ^c n (%)	3 (8)	1 (3)	.61
Admission to intensive care units, n (%)	19 (53)	18 (50)	1.0
Admission diagnosis, n (%)			
Infection ^d	9 (25)	10 (28)	1.0
Heart failure/myocardial infarction ^e	7 (19)	8 (22)	1.0
Stroke ^f	7 (19)	7 (19)	1.0
Lung cancer	3 (8)	2 (6)	1.0
Fracture ^g	3 (8)	1 (3)	.61
Rhabdomyolysis	2 (6)	2 (6)	1.0
Aortic dissection	2 (6)	1 (3)	1.0
Traumatic pneumothorax	2 (6)	1 (3)	1.0
Subdural hematoma	1 (3)	1 (3)	1.0
Diverticular bleeding	0	2 (6)	.49
Anemia	0	1 (3)	1.0
Number of medical or surgical comorbidities	2.0 (1.3)	1.9 (2.0)	.89
Charlson Comorbidity Index	2.3 (2.2)	2.6 (2.4)	.69
APS component of APACHE II	2.8 (2.1)	3.4 (2.2)	.24
ECOG Performance Status	3.3 (0.7)	3.1 (1.1)	.70
Clinical Dementia Rating, n (%)			
Score of 0	27 (75)	27 (75)	1.0
Score of 0.5 or more	9 (25)	9 (25)	1.0
Delirium Rating Scale-Revised-98	4.4 (4.3)	3.6 (3.6)	.47
Sodium, mmol/L	138.5 (3.5)	138.9 (4.1)	.59
Chlorine, mmol/L	103.6 (5.1)	105.1 (4.3)	.16
Potassium, mmol/L	4.08 (0.61)	4.23 (0.60)	.30
Calcium, mg/dL ^h	9.26 (0.56)	9.24 (0.33)	.87
CRP, mg/dL ⁱ	5.79 (6.16)	4.06 (4.78)	.19
hs-CRP, ng/mL ⁱ	53,518 (58,186)	38,388 (46,995)	.24
IGF-1, ng/mL ⁱ	78.3 (6.3)	80.2 (5.9)	.82
S100β, pg/mL ⁱ	<16	<16	

Figure 1

1419人の救急患者 (ICU: 656人 急性期病棟: 763人) の内、48時間以内の余命 (574人) もしくは48時間以内の入院 (615人) が除外され、その他除外基準を満たした症例 (135人) や参加拒否 (23人) を除いた72人が無作為に割り付けられた。

Table 1 患者背景

無作為化された患者背景は2群間でほぼ同等となった。Clinical Dementia Rating scoreが0.5以上で認知症または MCI を示す率は両群間に有意差はなかった。年齢やその他せん妄のリスクとなる項目に有意差はなかった。両群間の CRP、hs-CRP、IGF-1値に有意差はなかった。