

Effect van profylactisch toediening van haloperidol aan intensive care patienten met een verhoogd risico op delirium

Gepubliceerd: 22-02-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

In deze studie willen we het effect onderzoeken van een lage dosering met haloperidol profylaxe bij patiënten met een verwachte ICU verblijfsduur van > 1 dag. We gebruiken twee verschillende doseringen van haloperidol in deze studie en vergelijken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39725

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Delirium_Haldol-prophy

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

acute verwardheid, delirium

Aandoening

neuropsychiatric disorder

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: delirium, hoog-risico, IC, preventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: bepalen van het effect van profylactisch haloperidol op 28-dagen mortaliteit

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat: Er zijn vijf secundaire uitkomstmaten:

1. Bepalen van het effect van profylactisch haloperidol op 90-dagen mortaliteit
2. Om het effect van profylactisch haloperidol op delirium incidentie te bepalen
3. Om het effect van profylactisch haloperidol bepalen van het aantal vrije-delirium en coma-vrije dagen in een periode van 28 dagen
4. Om het effect van profylactisch haloperidol op delirium gerelateerde uitkomst te bepalen; beademingsduur, incidentie van re-intubatie, incidentie van IC-heropname, incidentie van ongewild verwijderen van tubes en catheters:
5. Het preventieve effect van haloperidol te bepalen in verschillende patiëntengroepen basis van het a priori delirium risico delirium: patiënten met een voorspelde kans tot 50%, 50-70%, 70-90%, meer dan 90%
6. Evalueren van bijwerkingen van haloperidol
7. Effect of kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Delirium is een neuropsychiatrische stoornis die wordt gekenmerkt door een acuut begin van verwardheid en bewustzijn veranderingen die fluctueren in de loop van de dag. De incidentie van delirium bij de intensive care (IC) patiënten is hoog, gemiddeld 30-50%, en het optreden ervan is geassocieerd met verlengde beademingsduur, verlengde opnameduur op de IC en in het ziekenhuis, meer ongewilde verwijderingen van tubes en katheters door de patient en een verhoogde mortaliteit. Daarom kan een preventieve delirium behandeling voordelig zijn.

Naast de behandeling van de onderliggende ziekte, is haloperidol het meest voorkomende en aanbevolen antipsychoticum bij de delirium behandeling. Recentelijk is dit geneesmiddel ook gebruikt om het delirium te voorkomen. Bij niet-IC patiënten leidt dit gunstige effecten zien bij oudere, chirurgische patiënten. Voor IC-patiënten zijn deze gegevens met betrekking tot preventieve behandeling met anti-psychotische medicijnen nog schaars, en inconsistent. In een retrospectieve cohort studie bleek dat bij IC-patiënten die werden behandeld met haloperidol een lagere mortaliteit werd gevonden in vergelijking met niet-behandelde IC patiënten. Een andere recente studie toonde aan dat haloperidol profylaxe bij niet-cardiale chirurgische IC-patiënten een gunstig effect had op delirium incidentie en het aantal delirium vrije dagen.

Belangrijk om op te merken, in deze studie werd geen delirium risicofructificatie uitgevoerd, wat suggereert dat de gunstige effecten zou kunnen worden verdund in de hele groep van IC-patiënten (omdat ook bij patiënten met een laag delirium risico waren geincludeerd) en dat meer uitgesproken preventieve effecten aanwezig kunnen zijn bij patiënten met een hoog delirium risico. Recentelijk werd een delirium predictiemodel voor IC-patiënten ontwikkeld en gevalideerd. Met dit model kan de omvang van de preventieve effectiviteit in de verschillende delirium risico groepen worden bepaald.

Gezien de hoge deliriumincidentie, de impact van delirium en de beschikbaarheid van een delirium predictiemodel om hoog risico IC-patiënten te kunnen identificeren hebben we preventie protocol geïmplementeerd in de klinische praktijk. Hierbij kregen patienten met een verhoogd delirium risico een lage dosering haloperidol. Vervolgens hebben we gekeken naar het effect van deze profylactische behandeling bij patiënten met een hoog risico op verschillende relevante delirium uitkomstparameters. In deze studie hebben we gevonden dat bij patiënten met een voorspelde risico delirium > 50% de delirium incidentie daalde (haloperidol vs control) 65 versus 75%), toename van delirium en coma-vrije vrije dagen in 28 dagen (20 versus 13) en de delirium gerelateerde problemen (bv. afname ongewild verwijderen van katheters en tubes) was significant lager bij de patiënten die preventief haloperidol kregen. Deze resultaten van profylactische behandeling met haloperidol moeten worden

bevestigd in een gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde studie. Aangezien geen relevante bijwerkingen werden gevonden in profylactische studies met een lage dosering van haloperidol en de beschreven matige positieve resultaten (bijv. incidentie 75-65%) is het denkbaar dat een iets hogere dosis haloperidol betere resultaten laat zien.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we het effect onderzoeken van een lage dosering met haloperidol profylaxe bij patiënten met een verwachte ICU verblijfsduur van > 1 dag. We gebruiken twee verschillende doseringen van haloperidol in deze studie en vergelijken dit met een placebo. Een dosering van 1 mg of 2 mg drie keer per dag, dubbel blind toegediend, resulteert in een drie-armige gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde study. Het PREDELIRIC-model wordt gebruikt om de a priori kans op delirium vast te stellen waarmee we de preventieve werkzaamheid van haloperidol kunnen bepalen in patiënten op basis van hun delirium risico. Geincludeerde patiënten die binnen 24 uur worden ontslagen van de IC worden geexcludeerd voor verdere analyse. Omdat we weten dat een delirium snel ontstaat na IC-opname (mediaan dag 2) en dat een lage dosering met een korte behandelingsduur met haloperidol geen relevante bijwerkingen heeft, zal randomisatie zo snel mogelijk starten, nog voordat de informed consent procedure is gestart. Deze procedure wordt zo spoedig mogelijk gestart, en wordt geen toestemming verkregen dan worden de patiënt alsnog direct voor deze studie uitgesloten en vervangen door een andere patient totdat de groepsgrootte bereikt.

Onderzoekopzet

Een prospectieve multicenter drie-armige blok-gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde profylactische interventie studie bij IC-patiënten met een hoog delirium risico.

Aantal centra: In totaal 19 centra in Nederland met een level 2 of 3 Intensive Care nemen deel aan deze studie.

Geschatte duur van de studie: Follow-up van geincludeerde patiënten is tot ontslag van de IC of in het geval dat de patient delirant wordt tot het einde van het delirium (gedefinieerd door drie opeenvolgende dagen van negatieve delirium screening).

Totale duur van de uitvoering van het onderzoek: 1,5 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie hebben we twee profylactische haloperidol groepen en een placebogroep. Patiënten toegewezen aan de interventie groep krijgen of 3x1mg of 3x2mg haloperidol profylaxe tot ontslag van de IC of totdat een delirium optreedt. In het laatste geval wordt de

studiemedicatie gestopt en worden de patiënten vervolgens behandeld met open-label haloperidol volgens het delirium protocol. Om onnodige risico's voor bijwerkingen te vermijden wordt de dosis gehalveerd bij patiënten: - Leeftijd ≥ 80 jaar - Gewicht ≤ 50 kg - Leverfalen (serumbilirubine niveau > 50 micromol / l) Patiënten met een aangepaste dosering blijven toegewezen aan de oorspronkelijke onderzoeksgroep. Bij optreden van QTc-tijd verlenging (> 500 msec.) wordt de studiemedicatie onmiddellijk gestopt.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van historische gegevens weten we dat de mediane voorspelde delirium risico is 35% bij patiënten met een verwachte IC verblijfsduur > 1 dag. Dit wordt beschouwd als een hoog risico op het ontwikkelen van delirium.

De IC-patiënten worden driemaal daags gescreend op delirium met de CAM-ICU door de IC-verplegkundige. Deze screening is een standaard onderdeel van de dagelijkse IC-praktijk in alle deelnemende centra.

Patiënten krijgen driemaal daags een studiemedicatie waarvan twee groepen een lage dosis haloperidol krijgen en een derde arm krijgt een placebo. Haloperidol is wereldwijd middel van eerste keus als behandeling van patiënten met een delirium. Wanneer delirium wordt vastgesteld dan worden ze behandeld volgens delirium protocol, met een hogere dosering dan in de profylactische behandelingsperiode zoals beschreven in ons studie protocol. Het is bekend dat vroegtijdige behandeling van delirium gunstige effecten heeft vergeleken met latere behandeling, ook is er enig bewijs dat delirium preventie bij IC-patiënten een gunstig effect heeft, maar onderzoeksopzet was hier steeds niet optimaal.

Mogelijke bijwerkingen van haloperidol zijn: extrapiramidale verschijnselen, slaperigheid, agitatie en ventriculaire aritmieën. Deze laatste zijn uiterst zeldzaam (er zijn enkel case-reports van beschreven met steeds een hogere dosis haloperidol). Met de dosering die in deze studie wordt gebruikt (3x1 of 3x2mg daags) verwachten we geen relevante bijwerkingen. Desalniettemin en gezien het preventieve karakter van deze studie, is extra aandacht voor het herkennen van mogelijke bijwerkingen van haloperidol in het protocol. Belangrijk is dat in drie recente profylactische haloperidol studies geen relevante bijwerkingen en in het bijzonder geen ventriculaire aritmieën zijn gemeld met een vergelijkbare lage dosering van haloperidol.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10

Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Geschreven 'informed consent' van de patient of van de wettelijk vertegenwoordiger.

Alle opeenvolgende IC-patienten:

- leeftijd ≥ 18 jaar
- verwachte IC-opnameduur >1 dag

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Anamnese van epilepsie, de ziekte van Parkinson, hypokinetisch rigide syndroom, dementie of alcohol abus

- Patiënten opgenomen op de IC voor neurologische redenen
- Patiënten die reeds behandeld worden met andere anti-psychotica
- Verlenging van het QTc-tijd ($> 500\text{msec}$) of een anamnese van ventriculaire aritmie (in de laatste 12 maanden)

- zwangerschap
- delirant binnen 24 uur na IC opname
- Ernstige auditieve of visuele stoornissen
- ICU-verblijf $\leq$ 1 dag
- Niet in staat om Nederlands te begrijpen
- Ernstig verstandelijk gehandicapt
- Ernstige sensorische afasie
- Allergisch voor haloperidol
- Moribund en verwachting binnen 2 dagen te overlijden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-06-2013
Aantal proefpersonen:	2145
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Haldol
Generieke naam:	Haloperidol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
Ander register	ClinicalTrials.gov nr. NCT01785290
EudraCT	EUCTR2012-004012-66-NL
CCMO	NL41979.091.12

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-12-2016

Totaal aantal deelnemers: 1789