

Farmacologische evaluatie van intraveneuze haloperidol toediening bij delirium bij ernstig zieke patiënten.

Gepubliceerd: 21-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is de associatie tussen haloperidol serumlevels en de resolutie van delirium onderzoeken. Dit wordt onderzocht in een cohort van ernstig zieke patiënten met delirium die worden behandeld met intraveneuze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Delirium (incl. verwarring)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40833

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacologie van haloperidol

Aandoening

- Delirium (incl. verwarring)

Synoniemen aandoening

acute verwardheid, delier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Delirium, Farmacologie, Haloperidol, Intensive Care

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De relatie tussen deliriumscores (volgens ICDSC) en serum levels van haloperidol bij patiënten op de IC.

Secundaire uitkomstmaten

- karakteriseren van de associatie tussen haloperidol serumlevels en de resolutie van individuele delirium symptomen gemeten via ICDSC
- karakteriseren van de associatie tussen haloperidol serum levels en de ontwikkeling van de volgende bijwerkingen: a) verlengde QT-tijd b) ontwikkelen van acathisie of andere extrapyramidale symptomen en c) comedicaatie.
- onderzoeken van de variabiliteit tussen patiënten van serumlevels van geprotocolleerde toediening van IV haloperidol toediening en onderzoeken van patiëntfactoren die deze serumlevens kunnen beïnvloeden. Deze patiëntfactoren zijn: leeftijd, BMI, geslacht, APACHE-IV score, co-medicatie en SOFA-score.
- onderzoeken van de invloed van CYP3A4 en CYP2D6 genotype op haloperidol serumlevels.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Delirium is een veel voorkomende vorm van orgaanfalen in de Intensive Care (IC). De incidentie van delirium op de IC is gerapporteerd tussen de 24-82%, voornamelijk bij beademende en gesedeerde patiënten. Delirium is geassocieerd met hoge mortaliteit, langere beademingsduur en hoge cognitieve problemen na IC

opname. Bovendien wordt geschat dat IC opname jaarlijks 6-20 miljard dollar kost.

De Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) is een gevalideerde screeningslijst om delirium te diagnosticeren bij ernstige zieken bij niet-psychiaters (verpleegkundigen). Recent onderzoek heeft aangetoond dat individuele delirium symptomen (zoals agitatie en desoriëntatie) anders verdwijnen wanneer antipsychotische behandeling is gestart. Bovendien heeft een recente studie aangetoond dat quetiapine (een atypisch antipsychoticum) de verschillende delirium symptomen sneller doen afnemen dan placebo op de Intensive Care afdeling. Ondanks het feit dat er geen gerandomiseerd onderzoek de effectiviteit van haloperidol voor de behandeling van delirium heeft aangetoond, en de nieuwste Amerikaanse richtlijn 'Clinical Practice for the Management of Pain, Agitation and Delirium in adult patients in the intensive care unit (SCCM PAD)' het gebruik van haloperidol niet aanraadt, wordt haloperidol nog steeds beschouwd als therapie van eerste keus bij de behandeling van delirium.

Evaluatie van de farmacologische respons van intraveneuze respons van IV haloperidol kan de medewerkers in de kliniek beter informeren over de optimale IV dosis van haloperidol dat het best kan worden gebruikt om delirium te verminderen en de bijwerkingen minimaal te houden. Daarnaast kan dergelijke kennis helpen om een optimale dosis te definiëren voor vervolgstudies naar de werkzaamheid (de vermindering van delirium symptomen).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is de associatie tussen haloperidol serumlevels en de resolutie van delirium onderzoeken. Dit wordt onderzocht in een cohort van ernstig zieke patiënten met delirium die worden behandeld met intraveneuze haloperidol toediening volgens protocol.

- karakteriseren van de associatie tussen haloperidol serumlevels en de resolutie van individuele delirium symptomen gemeten via ICDSC
- karakteriseren van de associatie tussen haloperidol serum levels en de ontwikkeling van de volgende bijwerkingen: a) verlengde QT-tijd b) ontwikkelen van acathisie of andere extrapyramidale symptomen en c) comedatie.
- onderzoeken van de variabiliteit tussen patiënten van serumlevels van geprotocolleerde toediening van IV haloperidol toediening en onderzoeken van patiëntfactoren die deze serumlevens kunnen beïnvloeden. Deze patiëntfactoren zijn: leeftijd, BMI, geslacht, APACHE-IV score, co-medicatie en SOFA-score.
- onderzoeken van de invloed van CYP3A4 en CYP2D6 genotype op haloperidol serumlevels.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve observationele cohort studie.

Farmacokinetiek:

De bloedspiegels van haloperidol wordt op dag 2 van de studie bepaald op 1, 3, 5 en 7 uur na toediening van haloperidol. Deze spiegels worden gebruikt voor het uitrekenen van de AUC (oppervlakte onder de curve). Dalspiegels worden bepaald op dag 3, 4, 5 en 6, of totdat haloperidol therapie is gestopt (indien dit voor dag 6 is). Dalspiegels van dag 3 t/6 worden geëxtrapoleerd naar de AUC gemeten op dag 2. Bloedspiegels (1ml, paarse buis), wordt afgenomen van de arteriëlijn en zal onmiddellijk naar het laboratorium van de ziekenhuisapotheek worden gestuurd. Daar zal het worden bewaard op -80graden tot analyse. Analyse zal worden uitgevoerd via de Liquid Chromatography Mass Spectrometry Method (LCMS).

Farmacodynamiek:

CYP3A4 en CYP2D6 zijn de belangrijkste metabolieten die betrokken zijn bij het metabolisme van haloperidol. Proefpersonen worden geclassificeerd afhankelijk van het aantal werkende allelen van de actieve enzymen: slechte metabolizeerders (PM), gemiddelde metabolizeerders (IM), snelle metabolizeerders (EM) en extreme metabolizeerders (UM). CYP2D6 en CYP3A4 genotype zullen worden bepaald op dag 1 van de studie. Een gevalideerde methode is beschikbaar in het laboratorium van de Klinische Chemie (AKC). Voor de analyse zal een bloedspiegel van 3ml worden afgenomen in een paarse buis.

Inschatting van belasting en risico

Een minimaal risico is te verwachten voor het afnemen van de bloedsamples. Patientten worden behandeld volgens het standaard protocol.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230

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)

- Leeftijd > 18 jaar
- Diagnose delirium gesteld d.m.v. ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) van dag 1 van opname of intensive care of later (of patiënten die bij opname al delirium hebben, maar nog niet worden behandeld met haloperidol)
- Verwachte opnameduur > 48 uur
- Patiënten die worden behandeld volgens het geïmplementeerde protocol op de IC in het Erasmus Medisch Centrum

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandeling met haloperidol 24uur voor opname
- ICDSC kan niet worden afgenomen door coma
- Patiënten met leverfalen
- Primaire neurologische opname
- Voorgeschiedenis met ernstige dementie
- Voorgeschiedenis met parkinsonisme en/of psychoses
- Qt-tijd van >450msec bij opname
- Patiënten die medicatie gebruiken met grote kans op interactie met haloperidol (bosentan, carbamazepine, efavirenz, etravirine, phenobarbital, fenytoïne, nevirapine, primidon, rifabutin, lopinavir, ritonavir, rifampicine).
- Patiënten met acute alcoholintake

- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2014

Aantal proefpersonen: 40

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CCMO	NL48875.078.14