

# Effectiviteit van haloperidol voor de behandeling van delirium bij patiënten opgenomen op de intensive care: een prospectieve gerandomiseerde multicenter dubbelblinde placebo gecontroleerde klinische studie

Gepubliceerd: 04-10-2017 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

De studie zal onderzoek doen naar het effect van haloperidol op het verkorten van de delirium duur, en tevens bestuderen of dit middel behulpzaam is bij het voorkomen van overlijden en lange termijn cognitieve en functionele uitkomsten. Tenslotte...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestart
<b>Type aandoening</b>	Delirium (incl. verwarring)
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48650

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Haloperidol voor delirium in kritisch zieke patiënten

### Aandoening

- Delirium (incl. verwarring)

### Synoniemen aandoening

acute verwardheid, IC psychose

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** ZonMw

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cognitie, Delirium, Haloperidol, Intensive Care

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Delirium en coma-vrije dagen op de ICU (tot 14 dagen na randomisatie)

### Secundaire uitkomstmaten

Er wordt gekeken naar de werkzaamheid van haloperidol om korte- en lange-termijn gevolgen (tot één jaar), gerelateerd aan ICU-delirium, te verminderen, welke bestaan uit: 1) mortaliteit, 2) cognitieve en functionele beperkingen, 3) patiënt- en familie ervaringen en psychologische gevolgen tijdens en na ICU opname, 4) bijwerkingenprofiel en veiligheid van haloperidol.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Delirium, of plots optredende verwardheid, is een veel voorkomende vorm van vitaal orgaan falen bij ernstig zieke patiënten die behandeld worden op een Intensive Care (IC) en is sterk geassocieerd met vooral een verhoogd overlijdensrisico (3 x verhoogd of meer) en, bij overlevenden van de IC opname, met lange-termijn cognitieve achteruitgang. Door dit inzicht van het laatste decennium is de aandacht voor delirium bij IC patiënten evident toegenomen en is het aantal publicaties erover exponentieel gestegen. Door de sterke associatie met ongewenste klinische uitkomsten is veel energie gestopt in studies die ten doel hebben zowel delirium als de gevolgen ervan te beperken. Echter, ondanks wijdverbreid gebruik van haloperidol bij delirium op de IC, bestaan geen studies van voldoende kwaliteit en grootte die de gunstige effecten van dit medicijn hebben aangetoond. Daarnaast kan haloperidol ook bijwerkingen veroorzaken en bij IC patiënten is het maar zeer de vraag of de

eventuele gunstige werking opweegt tegen eventuele bijwerkingen. In de meest recente richtlijnen wordt gesteld dat een gerandomiseerde studie van afdoende grootte noodzakelijk is om te kunnen aantonen dat haloperidol deliriumsymptomen vermindert. In een dergelijke studie zouden tevens de delirium-geassocieerde uitkomsten zoals overlijden of cognitieve achteruitgang moeten worden onderzocht evenals de bijwerkingen. Een dergelijke studie is nog niet gedaan en staat bovenaan de lijst van geïdentificeerde kennislacunes van de recente multidisciplinaire Nederlandse \*Richtlijn delier volwassenen\* (2013).

## **Doel van het onderzoek**

De studie zal onderzoek doen naar het effect van haloperidol op het verkorten van de delirium duur, en tevens bestuderen of dit middel behulpzaam is bij het voorkomen van overlijden en lange termijn cognitieve en functionele uitkomsten. Tenslotte zal een evaluatie plaatsvinden van patient- en familie ervaringen tijdens en na de IC opname in relatie tot de delirante patient.

## **Onderzoeksopzet**

Gerandomiseerde prospectieve geblindeerde multicenter interventiestudie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Haloperidol versus placebo in delirant kritisch zieke patiënten, startend met 2.5mg i.v. elke 8 uur, opgetitreerd tot maximum 5mg i.v. elke 8 uur.

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting bestaat uit cognitieve en functionele beoordelingen na ontslag uit het ziekenhuis, na 3 maanden en na 12 maanden. De proefpersonen zullen 1 jaar na opname op de IC gevolgd worden, waarbij er in totaal twee follow-up bezoeken zullen zijn om neurocognitieve testen af te nemen. Ook zullen proefpersonen vragenlijsten invullen met betrekking tot functionele uitkomsten en voor de kosteneffectiviteitsanalyse.

Het risico van deelname aan het onderzoek voor proefpersonen wordt als verwaarloosbaar geschat, aangezien haloperidol al wijdverbreid wordt gebruikt in de praktijk. Bovendien zal het toezicht door de studieprocedures toenemen, waardoor de veiligheid eerder zal toenemen dan afnemen.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
NL

## Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
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)

Inclusiecriteria voor geschiktheid:

1. Leeftijd  $\geq$  18 jaar
2. Opgenomen op één van de zes deelnemende ICU's van de EuRIDICE studie; Randomisatie inclusiecriteria:
  1. Delirium, beoordeeld met de Intensive Care Delirium Screening Checklist - ICDSC:  $\geq$ 4 of Confusion Assessment Method for the ICU - CAM-ICU: positief). NB: Delirium kan optreden tijdens IC opname of reeds aanwezig zijn bij opname.
  2. Schriftelijk Informed Consent is verkregen van patiënt of wettelijk vertegenwoordiger
  3. Voldoet aan inclusiecriteria, maar NIET aan de exclusiecriteria voor geschiktheid voor studiedeelname

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor geschiktheid:

1. Opgenomen op de IC met een neurologische diagnose (zoals een beroerte, traumatisch hersenletsel, intracraniële maligniteit, anoxisch coma)
2. Zwangerschap (uit te sluiten met een zwangerschapstest bij vrouwen van vruchtbare leeftijd)
3. Voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie inclusief "torsade de pointes" (TdP)
4. Bekende allergie voor haloperidol
5. Voorgeschiedenis van dementie of een Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) score  $\geq 4$
6. Voorgeschiedenis van maligne neuroleptica syndroom of parkinsonisme (ziekte van Parkinson of een andere hypokinetisch rigide syndroom)
7. Schizofrenie
8. Onmogelijkheid om een valide delirium screening af te nemen (bijv. coma, doof, blind) of geen of onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal
9. Verwachting dat de patiënt binnen 24 uur overlijdt, of verwachting dat de patiënt binnen 24 uur na evaluatie de IC verlaat (dagelijks herbeoordeling) ;Exclusiecriteria voor randomisatie:
  1. Verlengd QTc-interval ( $QTc > 500ms$ )
  2. (Recente) \*torsade de pointes\* (TdP)
  3. (Recent) maligne neuroleptica syndroom of parkinsonisme
  4. Bewijs van acuut alcohol (of drugs) onthouding waar farmacologisch ingrijpen voor nodig is (bijv. benzodiazepines of alfa-2 agonisten)
  5. IQCODE niet afgenomen bij patiënten van 50 jaar of ouder of bij vermoeden op cognitieve achteruitgang
  6. Verwachting dat de patiënt binnen 24 uur zal overlijden
  7. Geen (eerder) getekend informed consent door patiënt of wettelijk vertegenwoordiger
  8. Huidige deelname in een andere interventiestudie waarin medicatie, apparatuur of een gedragmatige interventie wordt geëvalueerd

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle: Placebo  
Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 22-02-2018  
Aantal proefpersonen: 742  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Haloperidol  
Generieke naam: Haldol  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-10-2017  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-02-2018  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-12-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-01-2019  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
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

ID: 26510

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

### In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-003115-20-NL
CCMO	NL62689.078.17
OMON	NL-OMON26510