

Doen of laten, wie onderzoekt weet het!

Prophylactic haloperidol use for delirium in ICU patients at high risk for delirium

Mark van den Boogaard, senior onderzoeker Intensive Care, Radboudumc
(Mark.vandenBoogaard@Radboudumc.nl)



ZonMw

Radboudumc
Intensive Care

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• ZonMW programma GGG•••

Delirium in ernstig zieke patienten

- Komt vaak voor
 - Prevalentie cijfers tot 89% en incidenties tussen 25-50%
- Kortetermijnevolgen
 - Langere beademingsduur, meer re-intubaties, meer IC-heropnames, langere IC-opname en hogere mortaliteit
- Langetermijnevolgen
 - Aanhoudende verminderde cognitie 12-18 maanden na IC-opname

Haloperidol

- Meest voorgeschreven middel als behandeling van IC delirium
- Soms ook als preventie toegepast bij hoog-risico patiënten
- Tegenstrijdige preventiestudie resultaten (2 positieve haloperidol studies en 1 studie met negatief resultaat)
- Gebaseerd op positieve effecten van onze pre-post design studie (preventie haloperidol) start met de **REDUCE study**

REDUCE studie

- Dubbel-blind, placebo gecontroleerde RCT uitgevoerd in 21 IC's
- Doel: vaststellen of profylactische toediening van haloperidol de uitkomst van de IC-patient met verhoogd delirium risico verbetert of niet.



Methode

- Patiënten (≥ 18 jr, niet delirant, geen contra-indicatie haloperidol) 1mg of 2mg haloperidol of placebo 3dgs iv
- Studiemedicatie <24hrs na IC opname, tot IC-ontslag (max 28 dagen), of optreden van delirium (open-label)
- Eindpunten: 28dgn overleving (prim), 90-dgn, delirium en outcome, bijwerkingen
- 4 interimanalyses door DSMB (veiligheid, futiliteit, superioriteit)

Resultaten

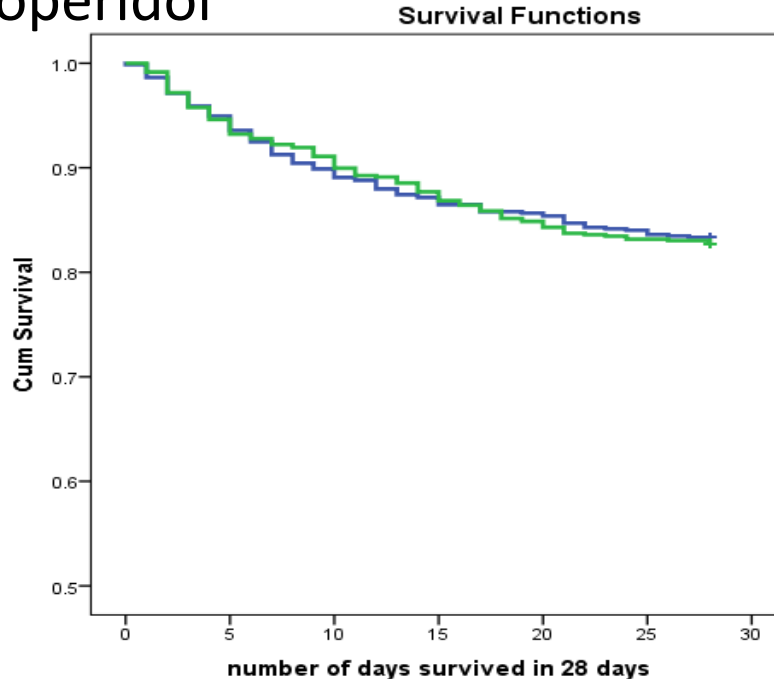
- In totaal zijn 1789 patienten geïncludeerd

	3x1 mg Haloperidol	3x2 mg Haloperidol	Placebo
Leeftijd, gemiddeld (SD)	66.1±12.6	66.7±12.7	67.0±12.6
Man, n (%)	206 (58.9)	459 (62.7)	434 (61.4)
Opname groep, n (%)			
- Chirurgisch	163 (46.6)	337 (46.0)	328 (46.4)
- Medisch	171 (48.9)	365 (49.9)	357 (50.5)
- Trauma	16 (4.6)	30 (4.1)	22 (3.1)
Spoedopname, n (%)	285 (81.4)	600 (82.0)	572 (80.9)
APACHE-II score, gemiddeld (SD)	20.1±7.1	19.2±6.9	19.0±6.8
Sepsis, n (%)	107 (30.6)	274 (37.4)	234 (33.1)
PRE-DELIRIC score, gemiddeld (SD)	26.3±12.4	26.1± 11.9	25.6±11.8
E-PRE-DELIRIC score, gemiddeld (SD)	21.7±12.7	21.1±11.5	21.4±11.6
QTc-tijd bij inclusie, mediaan [IQR]	440 [410-469]	447 [422-466]	443 [420-468]

Resultaten

Primaire endpoint: 28-dagen survival

- 83.3% 3x2mg groep haloperidol
- 82.7% placebo groep



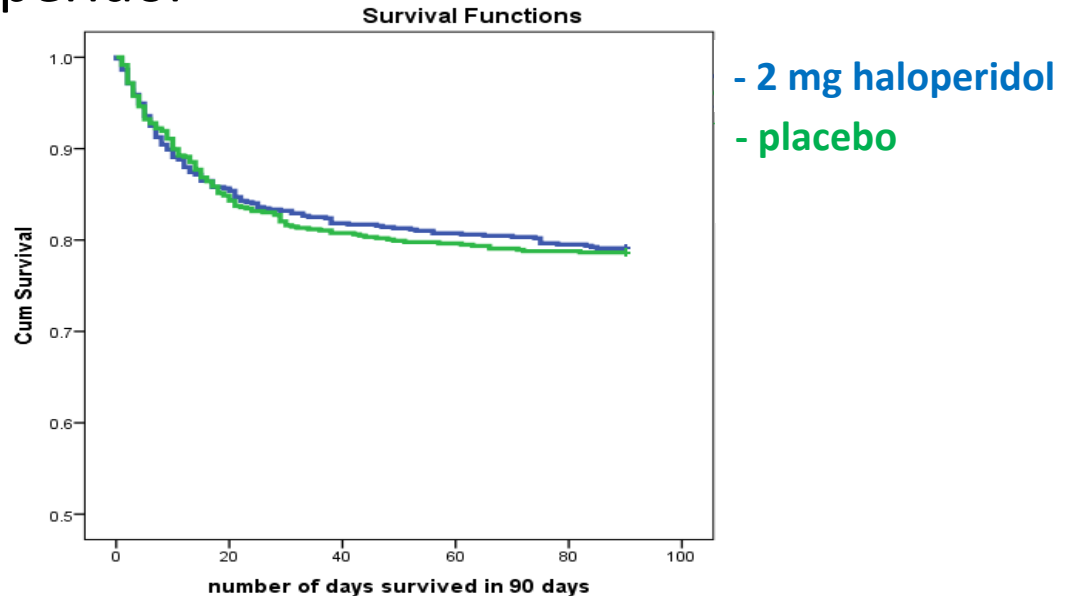
- 2 mg haloperidol
- placebo

'Kissing' survival lijnen

Resultaten

Secundaire endpoint: 90-dagen survival

- 79.1% 3x2mg groep haloperidol
- 78.6% placebo groep

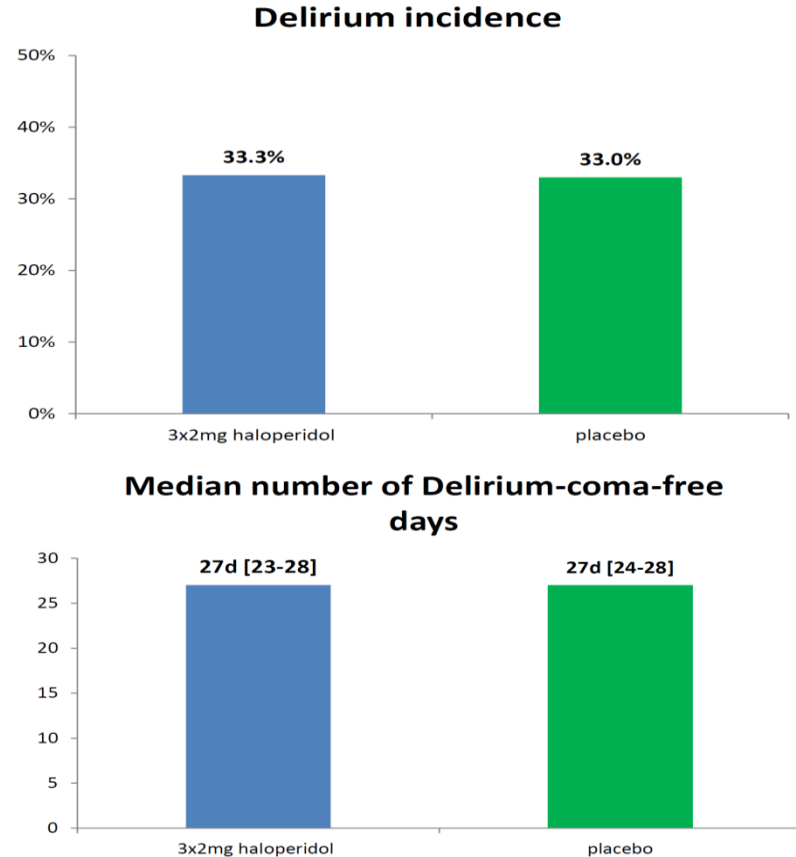


'Kissing' survival lijnen

Resultaten

Secundaire eindpunten:

- Delirium incidentie
- Mediaan aantal delirium-en-coma vrije dagen in 28-dagen [IQR]



Resultaten

Secundaire eindpunten:

- Alle andere secundaire eindpunten geen verschil:
 - Verwijderen tubes/katheters
 - Beademingsduur
 - Heropnames
 - Bijwerkingen etc
- *Per-protocol analyse* met n=682 patiënten in 3x2mg haloperidol groep en n=668 patiënten in the placebo groep
 - **geen verschil** op de uitkomsten

Resultaten

- Subgroep analyses: diagnose groepen, APACHE, PRE-DELIRIC
28-dagen overleving

Subgroup

Diagnose

Surgical

Medical

Trauma

APACHE-II

APACHE-II <20

APACHE-II 20-30

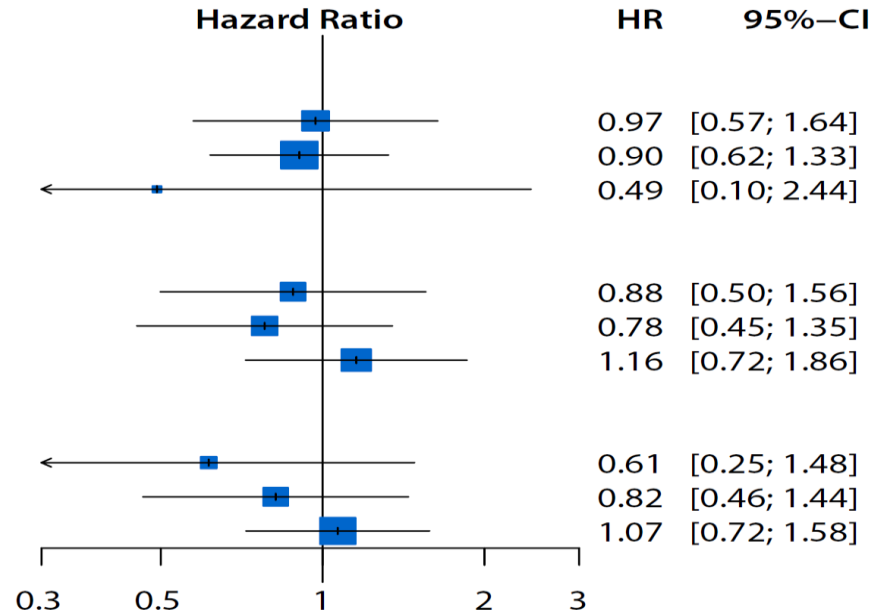
APACHE-II >30

PRE-DELIRIC score

PRE-DELIRIC <20

PRE-DELIRIC 20-30

PRE-DELIRIC >30



Resultaten

- In **GEEN** van de subgroepen hebben we een verschil kunnen aantonen tussen de 3x2mg haloperidol groep en de placebo groep voor alle uitkomstmaten
 - Duur van profylactische therapie: ≤ 2 dgn, ≤ 3 dgn en ≤ 5 dgn
 - Patiënten met en zonder delirium

Conclusie

- In deze grote multicenter dubbel blind gerandomiseerde studie hebben we **geen enkel relevant effect gevonden** van profylactische haloperidol therapie in ernstig zieke patiënten met een verhoogd delirium risico
- Onze studie resultaten laten het toe om een duidelijk statement te doen dat **profylactisch haloperidol niet effectief** is en moet voor deze **daarom niet worden gebruikt**
- Leidt tot minder polyfarmacie op de IC

Doen of **LATEN**, wie onderzoekt weet het!

Vervolg

- Publicatie in JAMA

Research

JAMA | **Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium The REDUCE Randomized Clinical Trial

Mark van den Boogaard, PhD; Arjen J. C. Slooter, MD, PhD; Roger J. M. Brüggemann, PharmD, PhD; Lisette Schoonhoven, PhD; Albertus Beishuizen, MD, PhD; J. Wytze Vermeijden, MD, PhD; Danie Pretorius, MD; Jan de Koning, MD; Koen S. Simons, MD; Paul J. W. Dennesen, MD, PhD; Peter H. J. Van der Voort, MD, PhD; Saskia Houterman, PhD; J. G. van der Hoeven, MD, PhD; Peter Pickkers, MD, PhD; for the REDUCE Study Investigators

IMPORTANCE Results of studies on use of prophylactic haloperidol in critically ill adults are inconclusive, especially in patients at high risk of delirium.

OBJECTIVE To determine whether prophylactic use of haloperidol improves survival among critically ill adults at high risk of delirium, which was defined as an anticipated intensive care unit (ICU) stay of at least 2 days.

- ← Editorial page 659
- + Supplemental content
- + CME Quiz at jamanetwork.com/learning

- Hot Topic session grootste Europese IC-congres (okt Wenen)



Vervolg

'Preventief toedienen deliriummiddel zinloos'

- Veel (inter-)nationale media aandacht in tijdschriften

Skipr

NIEUWS BLOGS EVENTS VACATURES HRM TECH GASTVRIJHEID VASTGOED

'Preventief toedienen deliriummiddel zinloos'

Skipr Redactie

21 februari 2018

Het preventief toedienen van het veelgebruikte medicijn Haloperidol om delirium bij patiënten op de intensive care te voorkomen heeft geen enkele zin. Het Nijmeegse Radboudumc concludeert dat na een

February 23, 2018

Critical Care SmartBrief

Society of
Critical Care Medicine
The Intensive Care Professionals

Right Care. Right Now.

SIGN UP - FORWARD

CRITICAL CARE UPDATE

Study: Haloperidol does not reduce delirium, mortality in ICU

A study that included 1,789 ICU patients found prophylactic haloperidol did not reduce delirium or delirium-related outcomes or improve survival at 28 days, compared with placebo, researchers reported in the Journal of the American Medical Association. They recommended clinicians stop using prophylactic haloperidol in ICU patients.

[Physician's Briefing/HealthDay News](#) (2/22), [Medscape \(free registration\)/Reuters](#) (2/21)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

NU.nl > Lifestyle > Gezondheid



Foto: 123RF

'Preventief toedienen deliriummiddel leidt niet tot betere overlevingskans'

Physician's Briefing

Home

Consumer News

HealthDay en Español

HealthDay TV

Wellness Library

License Our News

News By Specialty

Allergy

Anesthesiology

Cardiology

Cosmetic Surgery

Critical Care



Haloperidol for Delirium in Critically Ill No Help for Survival

Prophylactic haloperidol does not improve survival at 28 days compared with placebo in critically ill adults

Contact HealthDay
Tel: 203.855.1400 or E-mail

- Select Department -

February 26, 2018

Archive Search

By Keyword:



By Category:

SELECT

Vervolg

- Veel (inter-)nationale media aandacht in tijdschriften
- Vele uitnodigingen voor presentaties (conferenties, symposia)
- Richtlijncommissies zorgen aanpak van delirium in richtlijnen en daardoor veranderingen in de praktijk
 - resultaten zijn toegevoegd aan de Amerikaanse richtlijn (Pain, Agitation, Delirium, Immobility and Sleep disorders)
 - Nederlandse IC-Delirium richtlijn wordt geupdate

STOPPEN MET HALOPERIDOL PROFYLAXE

Dank voor u aandacht

- UMC Utrecht
- Medical Spectrum Twente Enschede
- St. Jansdal Hospital Harderwijk
- Máxima Medical Center Veldhoven
- Jeroen Bosch Hospital Den-Bosch
- Haaglanden Medical Center, The Hague
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam
- Zuyderland Medical Center, Heerlen
- Amphia Hospital, Breda
- Scheper Hospital, Emmen
- Gelre Hospital, Apeldoorn
- UMC Groningen
- Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen
- Diaconessenhuis Utrecht
- HagaZiekenhuis, The Hague

A. Slooter, D. Donker
A. Beishuizen, J. Vermeijden
D. Pretorius
J. de Koning
K. Simons
P. Dennesen
P. van der Voort
M. van der Woude
A. Besselink
L. Hofstra
P. Spronk
W. van den Bergh
M. Fuchs
A. Karakus
M. Koeman
M. van Duijnhoven

- RadboudUMC: P. Pickkers, H. van der Hoeven,
R. Brüggeman, L. Schoonhoven

We danken alle patiënten en familie, IC participanten, de (research-)verpleegkundigen en ZonMw voor hun bijdrage



ZonMw