

Preventief haloperidol bij patiënten met hoog-risico op postoperatief delier in Zuyderland Medisch Centrum

Deniz Doğan^a en prof. dr. Hugo van der Kuy^b

^aStudente Farmakunde, Hogeschool Utrecht

^bKlinisch farmacoloog en ziekenhuisapotheker, Zuyderland Medisch Centrum

15-01-2018

Kernpunten

- Haloperidol wordt al als onderhoudsbehandeling bij een delier toegepast
- De prevalentie van een delier bij een ziekenhuisopname ligt tussen de 10-31%
- Door vroege opsporing van een delier kunnen de hoge kosten en de mortaliteit worden afgenomen
- Geen van de participanten was delirant geweest
- Het uitzetten van de studie in meerdere ziekenhuizen

Inleiding

Een delier is acute verwardheid die voornamelijk voorkomt bij ouderen boven 65 jaar. Een essentiële risicofactor voor de ontwikkeling van een delier is het gebruik van anticholinerge middelen (Eizenga, et al., 2014). De prevalentie van een delier bij een ziekenhuisopname ligt tussen de 10-31%. Daarnaast blijkt uit een retrospectief onderzoek dat de incidentie van een delier in het Zuyderland Medisch Centrum (MC) 17,4% is (Wit, et al., 2016). Het is belangrijk dat een delier vroegtijdig wordt herkend, omdat de zorgkosten hoog zijn en het de kans op overlijden verhoogd (Dautzenberg, et al., 2014); (Wit, et al., 2016). De niet-medicamenteuze behandeling van een delier bestaat voornamelijk uit het verzorgen van de patiënt door een bekende en het stimuleren van de beweging. Dit kost echter meer tijd dan de medicamenteuze behandeling (Eizenga, et al., 2014); (Dautzenberg, et al., 2014). Er is geen standaardbehandeling ter voorkoming van een delier. Wel wordt haloperidol gebruikt wanneer men al een delier heeft gehad (Farmaceutisch Kompas, 2017); (Dautzenberg, et al., 2014).

Uit de literatuur bleek bij een prospectief dubbelblind gerandomiseerd onderzoek dat de incidentie van postoperatief delier binnen de eerste zeven dagen statistisch significant lager was in de haloperidolgroep (15,3%, n=229) ten opzichte van de controlegroep (23,2%, n=228) ($P = .031$) (Wang, et al., 2012). Uit een ander

ABSTRACT

The efficacy of prophylactic haloperidol in patients with a high risk on developing postoperative delirium.

OBJECTIVE

The aim of this research was to prove within 20 weeks the efficacy of prophylactic haloperidol in patients who are 60 years and older with a high risk on developing postoperative delirium.

DESIGN AND METHODS

A randomized double-blind placebo-controlled trial in 10 patients who are 60 years or older with a high risk on developing postoperative delirium. Six patients received prophylactic haloperidol 1 mg and four patients received placebo. Patients were informed about the study by phone. The procedure of the study was explained and the patients were asked if they would like to receive information about the study. The outcome measures were the clinical observations of the doctors and the nurses and the Delirium Observation Screening (DOS) scale scores.

RESULTS

A total of 13 participants were included to the study. Three patients were excluded. Two patients used serotonin reuptake inhibitors. For the third patient, the nurse involved was unaware of the study, which was the reason why the participant did not receive the study medication. 10 participants were left. Six patients were assigned to the haloperidol group and four patients were assigned to the placebo group. None of the participants experienced a delirium. During the study, no deaths were reported.

CONCLUSION

No clear data was available to confirm the efficacy of prophylactic haloperidol in patients who are 60 years and older with a high risk on developing postoperative delirium.

prospectief gerandomiseerde studie blijkt ook dat de incidentie van postoperatief delier statistisch significant lager was in de haloperidolgroep (18,2%, n=101) ten opzichte van de controlegroep (32%, n=100) ($P = 0.02$) (Fukata, et al., 2016). Een derde studie daarentegen concludeerde dat het preventief toedienen van haloperidol geen effect heeft op het voorkomen van postoperatief delier. Dit was een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek met 430 patiënten. De studie liet een klein verschil van 1,4% zien tussen beide groepen. De deliriumincidentie in de haloperidolgroep was namelijk 15,1%. In de

placebogroep was dit 16,5% (Kalisvaart, et al., 2005).

In 2013 waren er risicoanalyses gemaakt, waaruit vanwege de kosten en mortaliteit was gebleken dat delier een groot probleem is binnen het Zuyderland MC. Bij deze retrospectieve analyse was het DElirium MOdel (DEMO) ontwikkeld, waarbij er was gekeken naar het gebruik van antidiabetica, analgetica, antipsychotica, antiparkinsonmiddelen, antidepressiva, anti-dementie-middelen, slaapmedicatie en anxiolytica. Volgens deze analyse werd voorspeld wie er een hoog risico had op een delier binnen vijf dagen (Wit, et al., 2016). Aan de hand van een prospectief onderzoek werd de DEMO-analyse gevalideerd (Mestres Gonzalvo, et al., 2017).

De studie ging van start in juni 2017. De huidige onderzoeker pakte het onderzoek op vanaf september 2017. Het doel van dit deel van het onderzoek was om binnen 20 weken te achterhalen of haloperidol aantoonbaar profylactisch werkte bij patiënten boven 60 jaar met een verhoogd risico op het ontwikkelen van postoperatief delier, door middel van een vergelijking tussen twee groepen; haloperidol vs. placebo. Hierbij was de hoofdvraag of haloperidol aantoonbaar effectief was om postoperatief delier profylactisch te voorkomen bij patiënten boven 60 jaar met een verhoogd risico op een delier.

Methoden

Dit onderzoek was dubbelblind en gerandomiseerd, waarbij haloperidol werd vergeleken met placebo. De onderzoekspopulatie bestond uit iedereen die werd geopereerd in het Zuyderland MC bij de orthopeed, chirurg, uroloog of gynaecoloog boven de 60 jaar met een hoog risico op delier. In de inleiding staat beschreven hoe het hoge risico op een delier werd bepaald. De onderzoekspopulatie diende minimaal één nacht opgenomen te zijn in het ziekenhuis. Ook een preoperatieve absentie van een delier was één van de inclusiecriteria. De patiënten dienden vrijwillig te beslissen of ze wel of niet deelnamen aan het onderzoek. De patiënten werden één voor één gebeld. Hierbij werd eerst uitgelegd wat het onderzoek inhield. Vervolgens werd er gevraagd of er informatie gestuurd mocht worden naar de patiënten. Het meetinstrument dat bij dit onderzoek was gebruikt was de Delirium Observatie Screening schaal (DOS schaal) die driemaal per dag werd ingevuld door de verpleging. De DOS schaal bevat 13 verbale en non-verbale

gedragsobservaties die de kenmerken van een delier in kaart brengt. Scoorde men een drie of hoger, dan werd de patiënt gezien als delirant. Score lager dan een drie betekende dat de patiënt niet delirant was (Schuurmans, 2001). Met de verpleging was afgesproken dat de DOS schaal alleen ingevuld diende te worden indien de verpleging vermoedde dat er sprake was van een delier. Ook de klinische observaties van de verpleging waren van belang en werden meegenomen met de resultaten. Deze werden vastgelegd in het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD). De gegevens die werden verzameld voor de DOS schaal scores en de klinische observaties waren in dit geval: "Delier" en "Geen delier". Naast deze gegevens werden ook de binaire uitkomstvariabelen verwerkt op een nominaal meetniveau. De leeftijd werd meegenomen op ratio meetniveau. De gegevens werden handmatig verwerkt in SPSS. Invoerfouten werden geborgd, doordat de invoering dubbel werd gecheckt. Voor de numerieke uitkomstvariabelen werden de t-toets en de Fisher's exact toets gedaan. Dit zijn statistische toetsen.

De onderzoeksopzet was goedgekeurd op 23-05-2017 door de METC van het Zuyderland MC als WMO-plichtige studie. Ook de raad van bestuur van het Zuyderland MC had de onderzoeksopzet goedgekeurd op 30-05-2017. Daarnaast was er een proefpersonenverzekering afgesloten voor eventuele schade die kon ontstaan tijdens het onderzoek of een gevolg was van deelname aan de studie.

Resultaten

Sinds de start van de studie tot en met november 2017 werden er 13 patiënten geïnccludeerd. In totaal vielen drie patiënten uit. Bij één patiënt was de afdeling niet op de hoogte van de studie, waardoor de patiënt de studiemedicatie niet meer kreeg toegediend. De andere twee patiënten gebruikten serotonineheropnameremmers, wat onder de exclusiecriteria viel. Er bleven 10 patiënten over die werden verdeeld in twee groepen: zes in de haloperidolgroep en vier in de placebogroep.

Uit de klinische observaties van de verpleging bleek dat er bij geen van de participanten een delier werd vastgesteld. Hierbij waren er geen DOS schaal scores aanwezig. Doordat het percentage in beide groepen onder het variabel "Geen delier" 100% was, was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen. In Tabel 1: haloperidol vs. placebo zijn de resultaten weergegeven. De P-waarde in de tabel is het statistisch significante effect.

Het statistisch significante effect is de kans op toeval van het resultaat.

Variabel	Haloperidol (n=6)	Placebo (n=4)	P-waarde
Geen delier	6 (100%)	4 (100%)	0,190
Geslacht			
Vrouw	1 (16,7%)	3 (75%)	
Man	5 (83,3%)	1 (25%)	
Gemiddelde leeftijd	76	75,5	
Locatie			0,571
Sittard/Geleen	3 (50%)	3 (75%)	
Heerlen	3 (50%)	1 (25%)	
Soort ingreep			1,000
Orthopedisch	4 (66,7%)	4 (100%)	
Chirurgisch	1 (16,7%)	0 (0%)	
Urologisch	1 (16,7%)	0 (0%)	
Gynaecologisch	0 (0%)	0 (0%)	

Tabel 1: haloperidol vs. placebo

De bijwerkingen, die al dan niet samenhangen met haloperidol, waren ook meegenomen in de resultaten. Hierin werd onderscheid gemaakt in de placebogroep en de haloperidol groep. Adverse Events (AEs) die optraden in de placebogroep waren diarree (n=1), slaperigheid (n=1) en een licht gevoel in het hoofd (n=1). Serious Adverse Events (SAEs) in de placebogroep waren wondlekkage (n=2) en onvoldoende herstel na de operatie (n=1). Eén patiënt in de haloperidolgroep kreeg als AE een licht bloederige wond. Een andere patiënt kreeg een stolsel, waarvoor de patiënt werd geopereerd (SAE). De laatste bijwerking staat ook beschreven in de bijsluiters van haloperidol 1 mg. Geen van de participanten waren overleden tijdens het onderzoek.

Beschouwing

Conclusie

Op basis van de beschikbare data was er geen verschil gevonden tussen de haloperidol- en placebogroep om postoperatief delier te voorkomen. Het verschil tussen beide groepen was 0%. Het spreekt dan ook voor zich dat er geen sprake was van een statistisch significant verschil. Er waren geen DOS schaal scores beschikbaar, omdat er bij geen van de participanten sprake was van een delier, wat bleek uit de klinische observaties van de verpleging. In de discussie wordt besproken wat het gevolg hiervan was op de hoofdvraag. In de inleiding was al besproken dat een delier bij 1 op de 6 patiënten voorkomt. Het zou mogelijk zijn geweest dat een patiënt binnen de groep van 10 participanten een delier had doorgemaakt. Het was echter niet merkwaardig geweest als niemand delirant was binnen deze groep. Er zijn dus geen

gegevens beschikbaar die ondersteunen dat haloperidol effectief is ter voorkoming van postoperatief delier bij patiënten boven 60 jaar. Dit komt doordat het aantal participanten veel te laag was, de participanten geen delier hadden doorgemaakt en er geen verschil was tussen beide groepen. Hiermee blijft de hoofdvraag van het onderzoek onbeantwoord.

Discussie

Uit onderzoeken van (Wang, et al., 2012) en (Fukata, et al., 2016) bleek dat haloperidol wel effectief was ter voorkoming van postoperatief delier bij ouderen, gebaseerd op statistisch significante cijfers. (Kalisvaart, et al., 2005) laat zien dat er geen statistisch significant verschil was tussen haloperidol en placebo. Het laatste onderzoek komt overeen met de resultaten van dit onderzoek. Het verschil is dat er bij dit onderzoek 10 participanten waren en bij het onderzoek van (Kalisvaart, et al., 2005) 430 participanten.

Doordat de inclusie niet verliep zoals gewenst, waren er ideeën binnen de onderzoeksgroep om het onderzoek multicenter uit te zetten. Uit een Engelstalige editorial bleek namelijk dat de opzet van de studie prima was, alleen zou het beter zijn als er meerdere centra betrokken zouden zijn bij de studie in verband met het aantal participanten (Teale, 2017).

Betrouwbaarheid en validiteit

De voorlopige resultaten van dit onderzoek zijn valide, omdat de klinische observaties zijn gedaan door de verpleging waarbij men vanuit mag gaan van hun deskundigheid. Daarentegen zijn deze resultaten niet representatief, omdat geen van de participanten delirant was geweest, het aantal participanten veel te weinig was en er geen verschil was tussen beide groepen. Voor een representatief onderzoek en concrete resultaten, had de statisticus vóór de start van het onderzoek een hypothese opgesteld, namelijk: het verminderen van de deliriumincidentie met meer dan 30%. Om een reductie van 30% te krijgen met een significantieniveau van $P = 0.05$, zijn er in beide groepen minimaal 614 participanten nodig. Om 10% uitval mogelijk te maken, is het nodig om per groep 683 patiënten te includeren. Voor de hele studie zijn dit in totaal 1366 patiënten.

Daarnaast kon de laatste deelvraag niet worden beantwoord, omdat de DOS schaal per patiënt niet was ingevuld. Het gevolg hiervan op de hoofdvraag was gering, omdat er bij de klinische observaties vanuit mag worden gegaan van de deskundigheid van de

verpleging. Doordat de klinische observaties dagelijks en daarnaast ook meerdere malen per dag werden gedaan, heeft dit de betrouwbaarheid van het onderzoek verhoogd. Ook de dubbele check bij het invoeren van de resultaten in SPSS heeft een bijdrage geleverd aan het verhogen van de betrouwbaarheid.

Aanbevelingen

- Zorg voor voldoende omvang van het onderzoek door het uit te breiden naar meerdere ziekenhuizen. Momenteel is de studie alleen uitgezet in het Zuyderland MC te Sittard/Geleen en Heerlen. Het multicenter uitzetten van de studie kan de inclusie bevorderen, waardoor de eindresultaten concreter en representatief zullen worden.
- Wijs het onderzoek toe aan één of meerdere personen, zodat er consequent aan wordt gewerkt. Zorg er ook voor dat iedereen binnen de onderzoeksgroep op de hoogte is over de voortgang van het onderzoek. Houd hierbij om de twee maanden een vergadering, zodat het onderzoek goed wordt aangestuurd voor het vervolg ervan. Momenteel wordt er door niemand binnen de onderzoeksgroep aan het onderzoek gewerkt, waardoor het dreigt te leiden tot niet concrete resultaten. Ook weet niet iedereen binnen de groep evenveel af over de voortgang van het onderzoek.

Bibliografie

Dautzenberg, P., Molag, M., Munster, B. v., Rooij, S. d., Luijendijk, H., & Leentjens, A. (2014, juni). *Herziene richtlijn 'Delier volwassenen en ouderen'*. Opgehaald van Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde: http://www.vmszorg.nl/_library/20016/NTvG%20artikel%20delier%20juni%202014.pdf

Eizenga, W., Dautzenberg, P., Eekhof, J., Scholtes, A., Venrooij, M. v., Verduijn, M., . . . Weele, G. v. (2014). *NHG-Standaard Delier*. Opgehaald van Huisarts Wet: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-delier#idm1055152>

Farmaceutisch Kompas. (2017, augustus 30). *Haloperidol*. Opgehaald van Farmaceutisch Kompas: <https://www.farmacotherapieutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/haloperidol>

Fukata, S., Kawabata, Y., Fujishiro, K., Kitagawa, Y., Kuroiwa, K., Akiyama, H., . . . Hattori, H. (2016). Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Springer Japan*, 815-826.

Kalisvaart, K., Jonghe, J. d., Bogaards, M., Vreeswijk, R., Egberts, T., Burger, B., . . . Gool, W. v. (2005). Haloperidol Prophylaxis for Elderly Hip-Surgery Patients at Risk for Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1658-1666.

Mestres Gonzalvo, C., Wit, H. d., Oijen, B. v., Deben, D., Hurkens, K., Mulder, W., . . . Kuy, P. v. (2017). Validation of an automated delirium prediction model (DEMO Delirium Model): an observational study. Sittard, Limburg, Nederland. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016654>

Schuurmans, M. (2001). *Delirium Observatie Screening (DOS) schaal*. Opgehaald van Tijdschrift voor psychiatrie: http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/assets/measuringinstruments/meetinstrumenten_46pdf.pdf

Teale, E. (2017). Haloperidol for delirium prevention: uncertainty remains. *Age and Ageing*, 1-3.

Wang, W., Li, H.-L., Wang, D.-X., Zhu, X., Li, S.-L., Yao, G.-Q., . . . Zhu, S.-N. (2012). Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*, 731-739.

Wit, H. d., Winkens, B., Mestres Gonzalvo, C., Hurkens, K., Mulder, W., Janknegt, R., . . . Schols, J. (2016). The development of an automated ward independent delirium risk prediction model. *Springer International Publishing*, 915-923.