

Delier bij terminale patiënten

Antipsychotica niet nuttig?

dr A.J.F.A. Kerst

Nr 11-12 | 2018 (52) | Pagina 95-96 | Nieuw

Tags

delier terminale fase haloperidol risperidon hospice

Bij terminale patiënten is het optreden van een delier geen uitzondering. Als niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende helpen, lijkt het logisch over te gaan tot een behandeling met antipsychotica zoals haloperidol en risperidon. Recent onderzoek laat echter zien dat de logica hierachter ontbreekt. Sterker nog, er zijn aanwijzingen voor een averechts effect waarbij de terminale patiënt geen voordeel heeft van behandeling, maar wel wordt geconfronteerd met de bijwerkingen. De richtlijnen mogen meer aangescherpt worden en rekening houden met het minimale nut van antipsychotica bij delirante terminale patiënten.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Bij terminale patiënten met een delier die zijn opgenomen in een hospice, lijken haloperidol of risperidon gecombineerd met een basisbehandeling minder werkzaam dan alleen een basisbehandeling.**
- **De gepresenteerde bevindingen gelden voor patiënten opgenomen in een hospice, er mag echter worden aangenomen dat het palliatieve gebruik van antipsychotica bij terminale patiënten ook in de thuissituatie weinig nuttig is.**
- **Bij terminale patiënten met een delier is een individueel rustgevende en relationele benadering met preventie van delieruitlokkende factoren de eerste behandeloptie.**
- **Voor de behandeling van een delier in de terminale fase is alleen haloperidol in Nederland geregistreerd. Het voorschrijven van risperidon, clozapine, olanzapine, quetiapine of rivastigmine voor deze indicatie is off label.**
- **Het is aan te bevelen om in de Nederlandse richtlijnen voor de behandeling van een delier in de palliatieve fase de indicatie voor gebruik van antipsychotica verder aan te scherpen.**

Inleiding

De meeste richtlijnen voor medicamenteuze behandeling van delier adviseren antipsychotica pas in te zetten als de patiënt zichtbaar lijdt of een gevaar vormt voor zichzelf of anderen.^{1,2,3} Een delier komt bij patiënten in de terminale fase vaak voor. Of het inzetten van antipsychotica zinvol is bij de behandeling van een delier van patiënten in de terminale fase werd onderzocht in een, in dit artikel te bespreken, vorig jaar verschenen studie.⁴

Onderzoek

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden twee oraal toegediende antipsychotica, risperidon en haloperidol, vergeleken met placebo bij 247 terminale patiënten met een delier.⁴ Zij waren voor hun palliatieve zorg opgenomen in 11 Australische hospices. Het delier werd op een zorgvuldige en gevalideerde manier geclassificeerd en met symptom scores gekwantificeerd. Medicatie of placebo werd iedere 12 uur gedurende 3 etmalen oraal toegediend. De dosering van risperidon of

haloperidol werd protocollair aangepast aan de leeftijd en aan de symptoomernst van minimaal 0,5 mg tot maximaal 4 mg per dag. Daarnaast kregen alle groepen de gebruikelijke niet-medicamenteuze basisbehandeling ter correctie van mogelijk reversibele oorzaken, individueel aangepast afhankelijk van het delieruitlokkend mechanisme. Bij ernstige onrust werd subcutaan midazolam toegediend (om de 2 uur 2,5 mg).

De primaire uitkomstmaat was het gemiddelde van de laatste twee scores op dag drie op de zogenaamde 'Nursing Delirium Screening Scale' (NuDESC, zie samenvatting onderzoek) en werd gecorrigeerd voor de beginscore. De scores werden elke dag om de 8 uur vastgelegd. Secundaire uitkomstmaten waren onder meer ernst van het delier, midazolamgebruik, extrapiramidale bijwerkingen en sedatie.

Financiering: Australische overheid (Ministerie van Gezondheidszorg) en aanvullende subsidie van de Australische Gezondheidsraad

Belangenverstrengeling auteurs: geen gemeld

Onderzoekopzet: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in 11 hospice-instellingen

Insluitlecriteria: volwassen patiënten met een progressieve terminale ziekte voor wie opname nodig was in een hospice-instelling met specialistische palliatieve zorgverleners en met een DSM-geclassificeerde delierdiagnose, een delierscore van zeven of meer volgens de Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) en een score van één of meer volgens drie domeinen van de Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC): ongepast gedrag, ongepaste communicatie en waarneemstoornissen zoals hallucinaties (totaalscore 0, geen symptomen, tot 6, maximale symptomen)

Belangrijke uitsluitingscriteria: regelmatig gebruik van antipsychotica, extrapiramidale ziekten, verlengd QT-syndroom, klinisch te verwachten overlijden binnen 7 dagen, CVA in de voorafgaande 30 dagen

Powerberekening: omdat geen eerder onderzoek bekend was, werd de power berekend op basis van consensus van de betrokken deskundigen. Gebaseerd op een (klinisch relevante) afname van minimaal 1 op de NuDESC en een power van 80% zouden 55 patiënten per groep moeten worden ingesloten. In verband met de verwachte uitval werd vastgesteld dat 80 patiënten per groep moesten worden gerandomiseerd

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Onderzoeksduur: 3 dagen

Aantal patiënten: 249 gerandomiseerd (risperidon 82, haloperidol 81, placebo 86), 172 volbrachten de hele studie (risperidon 47, haloperidol 61, placebo 64). De meest voorkomende reden voor uitval was verslechtering van de toestand van de patiënt (risperidon 16, haloperidol 8, placebo 7).

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd ca. 75 jaar, ca. 70% mannen, ca. 88% kankerdiagnose, morfinegebruik ca. 40%, MDAS-score ca. 15

Trial registratie: ACTRN 12607000562471

Na 3 dagen was in alle behandelgroepen een afname te zien van de deliersymptomen volgens een vergelijkbaar patroon. De primaire uitkomstmaat, het gemiddelde van de laatste twee NuDESC-scores op de derde en laatste onderzoeksdag, bleef in de risperidonarm echter 0,48 punten hoger dan in de placebogroep (95%BI=0,09-0,86) en in de haloperidolarm 0,24 punten hoger (0,06-0,42).

Met betrekking tot de secundaire uitkomstmaten bleef de ernst van het delier (MDAS-score) per dag gemiddeld hoger in de antipsychotica groepen. Het verschil was echter alleen statistisch significant in de risperidongroep. Toediening van midazolam was nodig bij ongeveer één op de zes patiënten in de placebogroep versus één op de drie patiënten die een antipsychoticum kregen. Er waren significant meer extrapiramidale bijwerkingen in beide antipsychoticagroepen ten opzichte van de placebogroep. Sedatie als bijwerking kwam minder vaak voor bij patiënten die een placebobehandeling kregen, maar dit verschil was niet statistisch significant.

Volgens de onderzoekers resulteert bij terminale patiënten een medicamenteuze aanpak van delier met antipsychotica naast de reguliere zorg in een slechtere score voor de ernst van de deliersymptomen in vergelijking met een placebobehandeling⁴

Medicamenteuze behandeling van delier volgens de richtlijnen

Richtlijn delier volwassenen en ouderen NVKG¹

De richtlijn waarschuwt voor de beperkte wetenschappelijke onderbouwing van medicamenteuze behandelingen bij een delier en dat de te verwachte gunstige effecten moeten worden afgewogen tegen de potentiële bijwerkingen. Routinematige preventieve medicamenteuze behandeling wordt afgeraden. Behandeling van delier is alleen aangewezen als niet-medicamenteuze behandeling faalt of bij symptomen als agitatie en psychotische verschijnselen. Haloperidol is dan behandeling van eerste keuze, gevolgd door de atypische antipsychotica risperidon of olanzapine.

NHG-Standaard Delier 2014²

Ook het NHG raadt aan niet routinematig te starten met de medicamenteuze behandeling van delier, en alleen te behandelen bij specifieke symptomen. De voorkeur gaat uit naar haloperidol (2 dd 0,5-1,5 mg oraal, maximaal 1 week, in crisissituaties max. 10 mg/dag, in de palliatieve situatie max. 20 mg/dag). Bij blijvende onrust wordt geadviseerd een benzodiazepine toe te voegen. Wanneer dit onvoldoende werkt, wordt aangeraden te overleggen met een medisch specialist. Risperidon kan eventueel worden toegepast bij langdurige symptoombestrijding. Andere antipsychotica worden niet geadviseerd.

Landelijk richtlijn Delier Integraal Kankercentrum Nederland 2010³

In deze richtlijn wordt een stappenplan aanbevolen met als eerste een aantal niet-medicamenteuze adviezen. Als tweede stap dient bij patiënten met verwardheid gestart te worden met haloperidol 0,5 tot 2 mg oraal, buccaal, intramusculair, subcutaan of intraveneus elk half uur (bij parenterale toediening) tot effect optreedt. Onderhoudsdosering 1-5 mg/24 uur met maximum 10 mg/24 uur parenteraal en 20 mg/24 uur oraal. De richtlijn raadt aan lager te doseren bij ouderen. Deze hoge doseringen zijn gebaseerd op consensus van de werkgroepleden van de richtlijn, en worden niet ondersteund door gerandomiseerd onderzoek. Als haloperidol gecontra-indiceerd is in verband met de ziekte van Parkinson wordt clozapine geadviseerd. Bij onvoldoende effect van haloperidol na 5-7 dagen kunnen volgens de richtlijn off label andere antipsychotica worden geprobeerd (olanzapine, risperidon, quetiapine of rivastigmine).

Beschouwing

Opnieuw blijkt de betrekkelijke klinische waarde van antipsychotica bij ernstig zieke en kwetsbare patiënten. Terminale patiënten opgenomen in een hospice-instelling lijken zelfs slechter af wanneer risperidon of haloperidol toegevoegd wordt aan de niet-medicamenteuze individuele basisbehandeling met zorg voor het vermijden van stress- en delieruitlokkende factoren. De onderzochte patiëntenpopulatie is een andere groep van patiënten dan zij die in hun laatste levensfase thuis verzorgd worden. Maar dit goed uitgevoerde onderzoek geeft zeker argumenten om niet alleen in hospices, maar ook in thuiszorgsituaties strikt om te gaan met antipsychotica bij de palliatieve zorg van terminale delirante patiënten.

De Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Delier volwassenen en ouderen uit 2013, een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, de NHG-Standaard Delier uit 2014 van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de richtlijn Delier van het Integraal Kankercentrum Nederland uit 2010 zouden wat betreft het palliatieve gebruik van antipsychotica bij terminale patiënten met een delier aangescherpt mogen worden.¹²³ Met uitzondering van haloperidol is in Nederland de toepassing van risperidon (en de andere in dit artikel genoemde middelen) bij de behandeling van een delier off label, met alle daarbij horende consequenties voor de voorschrijver.

Literatuurreferenties

1. Richtlijn delier Volwassen en ouderen. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie 2013. Via: <https://www.nvvp.net/stream/richtlijn-delier-volwassen-en-ouderen-2014.pdf>.
2. Eizenga WH, Dautzenberg PLJ, Eekhof JAH, Scholtes ABJ, Van Venrooij MH, Verduijn MM, et al. NHG-Standaard Delier(eerste herziening). Huisarts Wet 2014;57(4):184-93.
3. Richtlijn Delier. Integraal Kankercentrum Nederland 2018. Via: <https://www.pallialine.nl/delier>.
4. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care. JAMA Intern Med 2017;177(1):34-42.

Gerelateerde artikelen

- [Overleving IC-patiënten met delierrisico](#)
19-07-2018 | dr H.J.E.M. Janssens