



Proportionele sedatie van aanhoudend hyperactief delier tijdens palliatieve zorg.

Referentie

Hui D, De La Rosa A, Tsai J, et al. Proportional sedation for persistent agitated delirium in palliative care: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2025;11:1031-43.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.2212

Duiding

Johan Wens, Vakgroep FAMPOP (Family Medicine and Population Health), Universiteit Antwerpen.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is bij palliatieve kankerpatiënten die lijden aan een hyperactief delier het effect van proportionele sedatie met haloperidol in vergelijking met lorazepam op de ernst van de agitatie?

Achtergrond

Een duiding in Minerva van 2024 leert ons dat niet-medicamenteuze multicomponente interventies de incidentie van delirium verlagen bij oudere personen die zijn opgenomen in een ziekenhuis of verblijven in een zorginstelling voor langdurige zorg (1). In een eerdere duiding van 2017 besloten we dat het toevoegen van neuroleptica aan de behandeling van mild tot matig ernstig delier in de palliatieve zorg af te raden is (2). De Nederlandse richtlijn 'Delier in de palliatieve fase' van 2022 bevestigt een niet-medicamenteuze aanpak en/of het behandelen van onderliggende oorzaken als eerstekeusbehandeling en adviseert verder om geneesmiddelen alleen te gebruiken wanneer het delirium hiermee onvoldoende onder controle is (3). Op basis van de resultaten van een systematische review van de Cochrane Collaboration wordt hierbij aanbevolen om antipsychotica (met haloperidol als eerste keuze en risperidon als alternatief) te gebruiken voor rusteloosheid en agitatie bij een delirium in de palliatieve zorg (4). Kortwerkende benzodiazepines worden dan voorbehouden voor refractaire situaties of wanneer een diepere sedatie noodzakelijk is op het einde van het leven (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering in 3 acute palliatieve zorgeenheden in Taiwan
- inclusiecriteria: 18 jaar of ouder, gevorderde kanker, verwezen naar een acute palliatieve zorgeenheid, met een delirium volgens de DSM-5-criteria en met hyperactiviteit in de voorgeschiedenis (**Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)** ≥ 1), onder behandeling met een vast schema van haloperidol of met haloperidol ≥ 4 mg als noodmedicatie wegens agitatie in de voorbije 24 uur
- exclusiecriteria: myastenia gravis, acuut gesloten hoek glaucoom, maligne neurolepticasyndroom, actieve epilepsie, ziekte van Parkinson, Alzheimerdementie, Lewy Body dementie, QTc-verlenging, overgevoeligheid voor haloperidol of lorazepam, inname van lorazepam minder dan 48 uur voor inclusie in de studie
- van de 2 888 patiënten die waren doorverwezen naar de acute palliatieve zorgeenheid (waar men onderliggende oorzaken van delirium routinematig evalueerde en behandelde en niet-farmacologische behandelingen opstartte wanneer nodig) voldeden 245 patiënten aan de in- en exclusiecriteria; hiervan werden er 111 gerandomiseerd (zie verder) en open-label opgestart met

intraveneus haloperidol volgens een vast schema van 2 mg om de 6 uur en 2 mg om het uur bij toenemende agitatie of rusteloosheid; 75 patiënten bij wie in deze open-labelfase rusteloosheid/agitatie doorbrak ($RASS \geq 1$) kregen verder dubbelblind en double dummy het medicatieschema waaraan ze bij randomisatie waren toegewezen (*zie verder*); de gemiddelde leeftijd van deze 75 patiënten bedroeg 64 (SD12) jaar, 58% was man en de mediane (IQR) **MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale)-score** bedroeg 24 (18-29).

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde dubbelblinde **double dummy** gecontroleerde studie met 4 parallele groepen:

- haloperidol 2 mg om de 4 uur en 2 mg om het uur als noodmedicatie (bij $RASS \geq 1$), waarna elke dosis van haloperidol met 2 mg werd opgedreven indien $RASS \geq 2$ of ≥ 3 dosissen nodig waren binnen de 4 uur
- rotatie naar lorazepam met 1 mg om de 4 u en 1 mg om het uur als noodmedicatie (bij $RASS \geq 1$), waarna elke dosis van lorazepam met 1 mg werd opgedreven indien $RASS \geq 2$ of ≥ 3 dosissen nodig waren binnen de 4 uur
- combinatie van schema voor haloperidol en lorazepam, waarna elke dosis van haloperidol met 2 mg en van lorazepam met 1 mg werd opgedreven indien $RASS \geq 2$ of ≥ 3 dosissen nodig waren binnen de 4 uur
- placebo voor zowel haloperidol als lorazepam, maar wel met lorazepam 1 mg per uur indien nodig ($RASS \geq 1$) en mogelijkheid om dosis telkens met 1 mg te verhogen indien $RASS \geq 2$ of ≥ 3 dosissen nodig waren binnen de 4 uur
- de deelnemers werden intraveneus behandeld met studiemedicatie of placebo (identiek volume en uiterlijk) tot ontslag, overlijden of terugtrekking uit de studie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in RASS-score tussen tijdstip 0 (start van de geblindeerde fase) en 24 uur later
- secundaire uitkomstmaten:
 - gebruik van noodmedicatie (neuroleptica of benzodiazepines) voor doorbraak rusteloosheid of agitatie tijdens de eerste 24 uren
 - percentage patiënten dat in comfort was (apart beoordeeld door verpleegkundigen en mantelzorgers)
 - ongewenste effecten.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - RASS-score daalde statistisch significant in alle groepen
 - RASS-score was statistisch significant meer gedaald met rotatie naar lorazepam versus opdrijven van haloperidol (gemiddeld verschil van -2,1 met 95% BI van -3,4 tot -0,9; $p < 0,001$)
 - RASS-score was statistisch significant meer gedaald met combinatie van haloperidol en lorazepam versus opdrijven van haloperidol (gemiddeld verschil van -2,0 met 95% BI van -3,2 tot -0,8; $p = 0,002$)
 - geen statistisch significant verschil tussen opdrijven van haloperidol en placebogroep, noch tussen combinatiegroep en rotatie naar lorazepam
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - er was minder noodmedicatie nodig in de combinatiegroep (32%) en de lorazepagroep (37%) versus de haloperidolgroep (56%) en de placebogroep (83%) ($p = 0,006$)
 - een hoger percentage patiënten werden als comfortabel ingeschat door de verpleegkundigen met combinatietherapie (92%) en lorazepam (100%) versus haloperidol (60%) en placebo (68%) ($p = 0,009$)
 - geen verschil in comfort ingeschat door mantelzorgers, noch in ongewenste effecten en overleving tussen de verschillende behandelgroepen.

Besluit van de auteurs

De resultaten van deze gerandomiseerde klinische studie wijzen erop dat een proactief geplande toediening van sedativa en dan vooral op basis van schema's met lorazepam, aanhoudende rusteloosheid en/of agitatie bij patiënten met gevorderde kanker en delirium kan verminderen in een palliatieve zorgcontext.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door het Amerikaanse National Cancer Institute; de eerste auteur werd tevens ondersteund door andere subsidies van het NCI en de 'Dallas FortWorth Living Legend Professorship'; een andere werd deels ondersteund door een subsidie van het 'National Institutes of Health Cancer Centre'; een derde werd deels ondersteund door subsidies van het NCI.

Belangenconflicten van de auteurs:

De eerste auteur vermeldde adviesvergoedingen van Eton Pharmaceuticals buiten het ingediende werk; er werden geen andere belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers deden heel wat inspanningen om de interne validiteit van deze studie te maximaliseren. Men volgde een strikt studieprotocol met duidelijke in- en exclusiecriteria en een gedetailleerde beschrijving van de interventie. De studie werd zowel dubbelblind als double dummy uitgevoerd. Men gebruikte zelfs een placebogroep wat in onderzoek bij mensen in palliatieve zorgnood ongebruikelijk is. Toch kunnen enkele opmerkingen geformuleerd worden: zo is het minder duidelijk welke inspanningen er geleverd werden om variatie tussen de verschillende verpleegkundigen bij de evaluatie van de MDAS-score en de RASS-score te beperken. Onderzoek heeft echter aangetoond dat de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid voor deze instrumenten vrij groot is, wat maakt dat het risico van interpretatiebias voor deze metingen eerder laag zal zijn (6,7). Ondanks de correcte randomisatie zien we verschillen in basiskkenmerken tussen de verschillende onderzoeksgroepen. Zo was de gemiddelde leeftijd ongeveer 11 jaar hoger in de lorazepamgroep, terwijl er ook duidelijke verschillen leken te bestaan tussen de verschillende behandelgroepen in geslacht, etniciteit en opleidingsgraad. Verschillen na randomisatie kunnen aan toeval toegeschreven worden maar mogelijk heeft de hoge mate van studie-uitval (35%) in deze studie met een beperkt aantal deelnemers per studiearm toch voor vertekening gezorgd. Bovendien gebeurde de stratificatie bij randomisatie wel op basis van studiecentrum en RASS-score bij opname in de studie, maar hield men geen rekening met andere patiëntkenmerken. Het is niet duidelijk in hoeverre deze verschillen in basiskkenmerken de resultaten beïnvloed hebben.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze studie suggereren dat aanhoudende rusteloosheid en agitatie ondanks behandeling met haloperidol meer gereduceerd kan worden door rotatie naar benzodiazepines, in casu lorazepam, of door haloperidol te combineren met lorazepam, in plaats van haloperidol verder op te drijven. Alhoewel er geen verschil kon vastgesteld worden in verlagen van RASS-score met opdrijven van haloperidol in vergelijking met de placebogroep (die alleen lorazepam kreeg als noodmedicatie) wordt het voordeel van haloperidol in deze context wel ondersteund door een snelle initiële reductie in RASS-score bij de eerste intraveneuze dosis van 4 mg, de noodzaak van minder noodmedicatie tijdens de volgende 24 uur en het grotere effect wanneer lorazepam wordt toegevoegd aan haloperidol. Het comfort werd door de verpleegkundigen hoger ingeschat bij personen in de lorazepam- of combinatiegroep. Maar dit reflecteert misschien meer het gevoel van de hulpverlener dan het comfort van de patiënt zelf. Wanneer mantelzorgers comfort moesten inschatten, vielen de verschillen immers weg. Er werden geen verschillen in ongewenste effecten waargenomen. We

moeten echter wel voorzichtig zijn bij het lezen van de secundaire uitkomsten gezien de kleine aantallen deelnemers in de verschillende studiegroepen, waardoor er mogelijk een gebrek aan voldoende statistische kracht (power) is om verschillen vast te stellen.

De resultaten van deze studie zijn wellicht moeilijk vertaalbaar naar onze eerstelijnszorgcontext. Het gebruik van geneesmiddelen via intraveneuze toediening beperkt de resultaten haast volledig tot de ziekenhuiscontext. Zelfs binnen woonzorgcentra is het niet gebruikelijk (of mogelijk) om dergelijke intensieve evaluaties uit te voeren en intraveneuze behandelingen op te volgen, en wordt er net naar gestreefd om mensen in hun laatste levensperiode zo veel als mogelijk thuis (of in een thuisvervangend milieu) te begeleiden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Nederlandse (2022) en Vlaamse (2012) richtlijnen vermelden haloperidol als eerste keuze bij agitatie en rusteloosheid bij delirium in palliatieve zorg, 2^{de} generatieantipsychotica als alternatief in geval van ziekte van Parkinson of Lewy body dementie en benzodiazepines als deze middelen niet voldoende zijn om agitatie en rusteloosheid te milderen (3,8).

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde double dummy RCT toont aan dat na een ineffectieve behandeling met intraveneus haloperidol het proactief schematisch gebruik van intraveneus lorazepam al dan niet in combinatie met haloperidol, de aanhoudende rusteloosheid en/of agitatie op korte termijn verder kan doen afnemen bij patiënten met gevorderde kanker en delirium in de palliatieve zorgomgeving en dat in vergelijking met het opdrijven van haloperidol. Deze studie is van goede methodologische kwaliteit maar de resultaten zijn gebaseerd op een kleine steekproef wat de resultaten weinig robuust maakt.

Referenties

1. Wens J. [Niet-medicamenteuze interventies om delirium te voorkomen of te behandelen bij oudere personen](#). Minerva Duiding 25/10/2024.
Duiding van Zhao Q, Liu S, Zhao H, et al. Non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older people: an overview of systematic reviews. *Int J Nurs Stud* 2023;148:104584. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104584
2. Pye P. Risperidon en haloperidol: meer nadelen dan voordelen als behandeling van delirium in de palliatieve zorg. Minerva Duiding 14/07/2017.
Duiding van Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:34-42 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.74914
3. Denissen, H. Richtlijn Delir in de palliatieve fase. Pallialine/Verenso, 2022. (Website geraadpleegd op 27/02/2026).
4. Finucane AM, Jones L, Leurent B, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD004770.pub3
5. Hui D, De La Rosa A, Tsai J, et al. Proportional sedation for persistent agitated delirium in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2025;11:1031-43. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.2212
6. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial delirium assessment Scale (MDAS). *J Pain Symptom Manage* 1997;13:128-37.
7. Sessler CN, Gosnell MS, Grap M, et al. 2022. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;166:1338-44.
8. Huysmans G, Laporta T, De Coninck C. Delirium in de palliatieve zorg - een richtlijn. Pallialine november 2012. Url: https://palliatievezorgvlaanderen.be/wp-content/uploads/2021/07/richtlijn_delirium.pdf (bezoekt op 02/01/2026)