

Indicatie

- Acute behandeling van delirium, wanneer niet-farmacotherapeutische behandelingen hebben gefaald.
- Behandeling van aanhoudende agressie en psychotische symptomen bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie, die niet reageren op niet-farmacologische methodes en als er gevaar is voor de patiënt of anderen.
- Schizofrenie, schizo-affectieve stoornis, matig tot ernstige manische episoden geassocieerd met bipolaire stoornis type I, acute psychomotorische agitatie geassocieerd met een psychotische stoornis of manische episoden van bipolaire stoornis type I, therapie bij enige tot veel kans op postoperatieve misselijkheid en braken, als andere geneesmiddelen niet werken of worden verdragen, behandeling van tic stoornissen en milde tot matige chorea bij de ziekte van Huntington.(1,2)

Voor (kwetsbare) ouderen is het gebruik bij delier en bij agitatie/agressie en psychose bij dementie van belang; deze indicaties worden daarom hier besproken.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Delier

Haloperidol wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van een delier wegens (gering) bewijs van effectiviteit bij ouderen evenals **risperidon**. In de palliatieve fase heeft behandeling met haloperidol en risperidon een kleiner effect op afname van de symptomen dan placebo. Haloperidol gaf in vergelijking met placebo een kortere levensduur.(4)

Agitatie/agressie bij dementie

Haloperidol wordt door Ephor niet geadviseerd als middel voor de behandeling van agitatie/agressie bij dementie wegens onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij ouderen en de hoogste mortaliteit van de antipsychotica. Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van agitatie/agressie bij dementie gaat de voorkeur uit naar **risperidon** wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

Psychose bij dementie

Haloperidol wordt door Ephor niet geadviseerd als middel voor behandeling van psychose bij dementie wegens ontbreken van bewijs voor effectiviteit. Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van psychose bij dementie gaat de voorkeur uit naar **risperidon** wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

Dosering:

Delier:

oraal: startdosering bij ouderen: 0,5-5 mg/dag in 1-3 doses, eventueel ophogen tot max. 5 mg/dag.

intramusculair: startdosering bij ouderen: 0,5-5 mg, eventueel ophogen tot max. 5 mg/dag.(1,2)

Aanhoudende agitatie/agressie en psychotische symptomen bij dementie:
oraal: startdosering bij ouderen: 0,5 mg/dag, geleidelijk ophogen tot maximaal 5 mg/dag. Binnen 6 weken beoordelen of gebruik moet worden voortgezet.
Er kan op indicatie gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(5)

Gebruiksgemak:

Tablet: 1-2x daagse dosering, mag worden fijngemalen.
Drank: 1-2x daagse dosering.
Injectie 1-2x daagse injectie. Injectie 'depot': 1x per 4 weken.

Stoppen van de medicatie: het wordt aangeraden om haloperidol geleidelijk te stoppen.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. In zes trials werd haloperidol gebruikt.

In een pilotstudie bij patiënten met psychose en agitatie bij dementie met goede reactie op haloperidol was de tijd tot terugval korter in de groep die gestopt was met haloperidol (p=0.04).

Twee andere studies suggereren dat patiënten met meer ernstige symptomen baat hebben bij antipsychotica. Bij hen wordt stoppen van de antipsychotica niet aanbevolen.(6)

Er is een stopalgoritme beschikbaar.(7,8)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is voor:

Delier: klein aantal (150-200 patiënten).(4, 9-13)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: middel groot aantal (>300 patiënten).(14-20)

Effectiviteit:

Delier

Haloperidol (gemiddelde dosis 5,5 mg, n=21) is gedurende 2 jaar vergeleken met risperidon (gemiddelde dosis 1,3 mg, n=21), aripiprazol (gemiddelde dosis 18,3 mg n=21) en olanzapine (gemiddelde dosis 7,1 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw). De MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale) score nam af zowel voor haloperidol (van 19,9 naar 6,8, p<0,001), risperidon (van 18,6 naar 7,1, p<0,001), aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 p< 0,001) en olanzapine (van 19,4 naar 11,7 p<0,01).(9)

Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met een delier daalde na een week de Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-SI) scores met haloperidol (2,5-10 mg i.m., n=72) bij 88%, met olanzapine (1,25-2,5 mg oraal, n=74) bij 82% en bij de controlegroep (n=29) bij 31%. Haloperidol en olanzapine hadden een vergelijkbaar effect, maar bij olanzapine trad het effect sneller op.(10)

Haloperidol is in twee studies vergeleken met olanzapine bij patiënten met een delier met gemiddelde leeftijd van respectievelijk 63±11 jaar en 65±18 jaar. Haloperidol gaf een vergelijkbare verbetering als olanzapine.(11,12)

In een dubbelblinde studie werden patiënten zeven dagen behandeld met een gemiddelde dosis van 1,7 mg haloperidol (n=12, leeftijd 67±16 jaar) of 1 mg risperidon (n=12, leeftijd 66±8 jaar). De MDAS-scores waren aan het eind van de studie significant lager. Er was geen significant verschil tussen beide middelen.(13)

Haloperidol (n=81) is in een dubbelblinde RCT vergeleken met risperidon (n=82) of placebo (n=84) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 75±9 jaar) met een delier in een palliatieve setting. Haloperidol gaf in vergelijking met placebo significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,24 units hoger 95% BI 0,06-0,42, p=0,009). Risperidon gaf ook significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,48 units hoger 95% BI 0,09-0,86, p=0,02) in vergelijking met placebo. Met palliatieve ondersteuning was er dus een beter effect dan wanneer haloperidol of risperidon aan de ondersteunende therapie werd toegevoegd. Haloperidol gaf in vergelijking met placebo een kortere levensduur.(4)

Een single-blinde en open-label studie in de algemene populatie lieten een significante verbetering zien van het delier na 6-7 dagen behandeling met haloperidol.(14,15)

Agitatie/agressie bij dementie

Meta-analyse en review

In een netwerk meta-analyse met 36 RCTs werden een groot aantal middelen, waaronder antipsychotica, bij 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82±5 jaar, 69% vrouw) voor de behandeling van agitatie bij dementie bestudeerd. Van alle bestudeerde antipsychotica was haloperidol het minst effectief en niet beter dan placebo (OR 0,86; 95% BI, 0,54-1,37), terwijl risperidon (OR 1,96; 95% BI, 1,49-2,59) het meest effectief bleek.(16)

In een systematische review had haloperidol in drie studies een statistisch significant gunstig effect op de 'Behavioural pathology in Alzheimer's disease rating scale' (BEHAVE-AD) en de 'Neuropsychiatric inventory - nursing home version' (NPI).(17)

Placebogecontroleerde studies

Een studie naar de behandeling van agitatie bij dementie liet geen verschil in effectiviteit zien tussen 1,8 of 3 mg haloperidol en placebo.(18)

In een studie bij 306 oude patiënten met prikkelbaarheid en agitatie bij dementie werd haloperidol (2-6 mg) vergeleken met tiapride (100-30 mg) en placebo. Het aantal responders (vermindering van 25% op de Multidimensional Observation Scale for the Elderly Subjects, MOSES prikkelbaarheid/agressieschaal) was met haloperidol 69% (p=0.004), met tiapride 63% (p=0.04) en met placebo 49% (niet significant).(19)

Psychose bij dementie

Placebogecontroleerde studies

Haloperidol (1,9 mg) is bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar, n=284) met een psychose bij de ziekte van Alzheimer vergeleken met quetiapine (96,9 mg) of placebo. In alle groepen werd een verbetering van de psychose geobserveerd, maar de verschillen waren onderling niet statistisch significant.(20)

In andere studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.

In een 6-weekse gerandomiseerde dubbelblinde studie werd haloperidol, 2-3 mg/dag (n=20) en haloperidol 0.50-0.75 mg/dag (n=20) vergeleken met placebo (n=20) bij patiënten psychose en gestoord gedrag bij dementie type Alzheimer. De dosis van 2-3 mg/dag gaf een grotere respons (55%–60%) op de Brief Psychiatric Rating Scale psychose factor en op de psychomotore agitatie in vergelijking met de lage dosering haloperidol (25%–35%) en placebo (25%–30%). De 2-3mg/dag dosis haloperidol was significant beter dan placebo for de BPRS psychose factor scores ($p<0.03$) en psychomotore agitatie ($p<0.04$). De lagere dosis haloperidol was niet significant verschillend van placebo.(21)

In een 16-weekse gerandomiseerde dubbelblinde studie werd haloperidol, gemiddeld 1,8 mg/dag (n=34) en trazodon, gemiddeld 200 mg/dag (n=37) vergeleken met placebo (n=36) bij patiënten met psychose en gestoord gedrag bij dementie type Alzheimer, Er was geen significant verschil tussen de 3 groepen.(22)

De vergelijkende studies tussen haloperidol en andere antipsychotica worden in de uitgebreide tekst besproken.

Bijwerkingen:

Algemene bijwerkingen

In een observationeel onderzoek met haloperidol (5,5 mg, n=21), risperidon (1,3 mg, n=21), aripiprazol (18,3 mg n=21) en olanzapine (7,1 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar) met een delier had 5% (risperidon), 10% (aripiprazol), 19% (haloperidol) en 43% (olanzapine) van de patiënten een bijwerking.(15)

Mortaliteit

In een retrospectieve studie bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 72 ± 6 jaar) is het gebruik van haloperidol oraal (0,75-1,5 mg, n=95) en haloperidol intramusculair/intraveneus (2,5-5 mg, n=61) vergeleken met risperidon (0,5-1 mg, n=93). Sterfte bij een delier trad op bij haloperidol oraal (2%), haloperidol injectie (13%) en risperidon (3%). Na een jaar was de mortaliteit significant hoger bij de haloperidol injectie (46%), en niet verschillend bij het oraal gebruik van haloperidol (30%) of risperidon (30%).(23)

Mortaliteit is bij haloperidol (n=2.855), risperidon (n=13.356), olanzapine (n=4.716) en quetiapine (n=10.651) bij ouderen (≥ 65 jaar) onderzocht in vergelijking met niet-gebruikers. Haloperidol gaf het grootste risico op mortaliteit: 3,8% (95% BI 1,0-6,6%, $p<0,01$) met NNH 26 (95% BI 15-99). Voor risperidon is het toegenomen risico in de eerste 30 dagen: 3,7% (95% BI 2,2-5,3%, $p<0,01$) met NNH 27 (95% BI 19-46), olanzapine 2,5% (95% BI 0,3-4,7%, $p=0,02$) met NNH 40 (95% BI 21-312) en quetiapine 2,0% (95% BI 0,7-3,3%, $p<0,01$) met NNH 50 (95% BI 30-150).(24,25)

In een cohortstudie op basis van een Duitse database (2005-2011) werd het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥ 65 jaar) onderzocht. Er werd een significant hoger risico op sterfte gevonden voor haloperidol (aHR 1,45, 95% BI, 1,35-1,55) in vergelijking met risperidon.(26)

Extrapiramidale bijwerkingen

Haloperidol (n=81) is vergeleken met risperidon (n=82) of placebo (n=84) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 75±9 jaar). Haloperidol gaf meer extrapiramidale symptomen vergeleken met placebo (placebo vs haloperidol: RR 0,79;95% BI 0,17-1,41, p=0,01). Risperidon gaf ook meer extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met placebo (placebo vs risperidon: RR 0,73;95% BI 0,09-1,37, p=0,03).(4)

Eerste generatie antipsychotica (zoals haloperidol) gaven in vergelijking risperidon met een hoger risico op extrapiramidale symptomen na 30, 60, 90 en 180 dagen bij ouderen (leeftijd 83±7 jaar, n= 4.643).(27)

In een observationele studie is haloperidol (5,5 mg, n=21) vergeleken met risperidon (1,3 mg, n=21) bij patiënten (leeftijd: 64-70 jaar). Extrapiramidale symptomen traden vaker op met haloperidol (19%) dan met risperidon (5%).(15)

Slaperigheid

Haloperidol (1,9 mg), vergeleken met quetiapine (96,9 mg) of placebo, gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar) slaperigheid bij respectievelijk 36%, 25% en 4% van de patiënten.(22)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident

In een systematische review en meta-analyse van 10 studies werd de associatie tussen antipsychoticagebruik en het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) onderzocht. Significante toename van het risico op CVA was geassocieerd met eerste generatie antipsychotica (OR 1.49; 95% CI 1.24-1.77) maar niet met tweede generatie antipsychotica (OR 1.31; 95% CI 0.74-2.30). Gebruik van antipsychotica bij patiënten met dementie was geassocieerd met een klein risico op CVA (OR 1.17; 95% CI 1.08-1.26).(28)

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 1,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(29)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(30)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de antipsychotica (adjusted OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1,5; 95% BI 1,2- 1,9).(31)

Een meta-analyse van zeven observationele studies toont dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(32)

Het gebruik van antipsychotica is geassocieerd met een hoger risico (aHR 2,01 95% BI 1,90-2,13) op pneumonie bij patiënten met Alzheimer. Het gebruik van antipsychotica is bij patiënten zonder Alzheimer ook geassocieerd met een hoger risico (aHR 3,43 95% BI 2,99-3,92). De drie meest gebruikte antipsychotica (quetiapine, risperidon, haloperidol) hadden een vergelijkbare associatie met het risico op pneumonie. Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 80±7 jaar) zonder de ziekte van Alzheimer was het risico op pneumonie voor quetiapine vergelijkbaar met risperidon.(33)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: haloperidol plasmaconcentraties zijn hoger bij oudere patiënten, ook is er een kleinere klaring en langere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met jongere patiënten.(1)

De hoogte van de plasma haloperidolconcentratie is niet geassocieerd met extrapiramidale bijwerkingen bij ouderen.(34)

Uitgebreide tekst

Dosis

Delier:

oraal: startdosering bij ouderen: 0,5-5 mg/dag in 1-3 doses. Bij aanhoudende agitatie kan de dosis elke 2-4 uur stapsgewijs worden aangepast tot max. 5 mg/dag, tenzij patiënten eerder hogere doses hebben verdragen.

intramusculair: startdosering bij ouderen: 0,5-5 mg. Bij aanhoudende agitatie mag de dosis elke 2-4 uur stapsgewijs worden aangepast tot max. 5 mg/dag, tenzij patiënten eerder hogere doses hebben verdragen.(1,2)

Aanhoudende agitatie/agressie en psychotische symptomen bij dementie:

oraal: startdosering bij ouderen: 0,5 mg/dag, geleidelijk ophogen tot maximaal 5 mg/dag. Binnen 6 weken beoordelen of gebruik moet worden voortgezet.

Er kan gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(5)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet goed bestudeerd.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: bij ernstige nierinsufficiëntie kan een lagere startdosis nodig zijn en ophoging met kleinere stappen en grotere intervallen.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: aanbevolen wordt om de startdoserings te halveren en de dosis op te hogen met kleinere stappen en langere intervallen.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet: 1-3x daagse dosering, mag worden fijngemalen.

Drank: 1-3x daagse dosering.

Injectie 1-2x daagse injectie.

Injectie 'depot': 1x per 4 weken.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Er zijn zeer zeldzame meldingen van acute onttrekkingsverschijnselen (inclusief nausea, braken en insomnia) na het abrupt stopzetten van hoge doses antipsychotica, geleidelijke afbouw wordt daarom aangeraden.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. In zes trials werd haloperidol gebruikt.

In een pilotstudie bij patiënten met psychose en agitatie bij dementie met goede reactie op haloperidol was de tijd tot terugval korter in de groep die gestopt was met haloperidol ($p=0.04$).

In één trial hadden patiënten met psychose en agitatie bij dementie goed gereageerd op risperidon over een periode van 4-8 maanden. Bij hen ontstond in vergelijking met de groep die niet was gestopt, een terugval op de Neuropsychiatric Inventory score van $>30\%$ ($p=0.04$).

Twee andere studies suggereren dat patiënten met meer ernstige symptomen baat hebben bij antipsychotica. Bij hen wordt stoppen van de antipsychotica niet aanbevolen.(6)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

STOPP D9 criteria: Het gebruik van antipsychotica bij patiënten met probleemgedrag bij dementie: vanwege beperkte effectiviteit en een verhoogd risico alleen gebruiken tenzij symptomen zeer ernstig zijn en niet- medicamenteuze maatregelen geen effect hebben.

Bij gebruik langer dan een maand is er risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen.(35)

Er is een stopalgoritme beschikbaar.(7,8)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥ 65 jaar:

Delier: klein aantal (198 patiënten).(4, 9-13)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: middel groot aantal (>300 patiënten).(14-20)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2018)?

65-74 jaar: 4.314 mannen en 3.742 vrouwen.

75+ jaar: 13.262 mannen en 17.879 vrouwen.

Haloperidol is sinds 1981 in de handel.

Effectiviteit

Delier

Haloperidol (gemiddelde dosis 5,5 mg, n=21) is gedurende 2 jaar vergeleken met risperidon (gemiddelde dosis 1,3 mg, n=21), aripiprazol (gemiddelde dosis 18,3 mg n=21) en olanzapine (gemiddelde dosis 7,1 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw). De MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale) score nam af zowel voor haloperidol (van 19,9 naar 6,8, $p<0,001$), risperidon (van 18,6 naar 7,1, $p<0,001$), aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 $p<0,001$) en olanzapine (van 19,4 naar 11,7 $p<0,01$).(9)

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie is haloperidol (2,5-10 mg intramusculair, n=72) vergeleken met olanzapine (1,25-2,5 mg oraal, streefdosering 1,25-25 mg/dag, n=74) en een controlegroep (n=29) bij patiënten met een delier (gemiddelde leeftijd: 73 jaar, 36% vrouw). In de controlegroep kregen de patiënten uitsluitend een somatische behandeling gericht op delier. Na behandeling van een week waren de Global Impression-Severity of Illness (CGI-SI) scores in zowel de haloperidolgroep (88%), olanzapinegroep (82%) en controlegroep (31%) significant lager ($p<0,01$). Haloperidol en olanzapine hadden een vergelijkbaar effect op de behandeling van een delier bij kwetsbare ouderen, bij het gebruik van olanzapine trad het effect wel sneller op in vergelijking met haloperidol.(10)

Het gebruik van haloperidol (6,5 mg, range 1-28 mg, n=45, gemiddelde leeftijd 63±11 jaar, 31% vrouw) is vergeleken met olanzapine (4,5 mg, range 2,5-13,5 mg, n=28, gemiddelde leeftijd: 67±6 jaar, 21% vrouw) bij patiënten met een delier die waren opgenomen op de intensive care. Gedurende vijf dagen na de diagnose delier werden de patiënten geobserveerd. Zowel de deliriumindex als het benzodiazepinegebruik nam gedurende de observatieperiode in beide behandelgroepen af (exacte getallen niet beschikbaar).(11)

Haloperidol is bij ouderen (gemiddeld 5,1 mg, n=11, gemiddelde leeftijd: 65±18 jaar, 9% vrouw) vergeleken met olanzapine (gemiddeld 8,2 mg, n=11, gemiddelde leeftijd: 64±23 jaar, 45% vrouw). De Delirium Rating Scale (DRS) nam af voor olanzapine (van 17,9±4,4 tot 10,3±4,8) en haloperidol (van 20,1±5,2 tot 11,1±7,1). De gemiddelde verbetering was voor olanzapine: 7,2 en voor haloperidol: 10.(12)

In een dubbelblinde studie werden 24 patiënten behandeld (gemiddelde leeftijd 66 jaar) gedurende zeven dagen met een gemiddelde dosis van 1,7 mg haloperidol (n=12, leeftijd 67±16 jaar, 42% vrouw) of 1 mg risperidon (n=12, 66±8 jaar, 50% vrouw). Gedurende de studieperiode werden de MDAS-scores voor beide middelen significant verlaagd. Er

was geen significant verschil tussen beide middelen. De gemiddelde tijd tot respons was voor haloperidol 4,22 dagen en risperidon 4,17 (niet statistisch significant).(13)

In een RCT is het gebruik van haloperidol (n=81) vergeleken met risperidon (n=82) of placebo (n=84) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 75±9 jaar, 34% vrouw) met een delier in een palliatieve setting (hospice of palliatieve afdeling in een ziekenhuis). Delier werd gemeten op de Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS). Het gebruik van haloperidol gaf in vergelijking met placebo significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,24 units hoger 95% BI 0,06-0,42, p=0,009). Risperidon gaf ook significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,48 units hoger 95% BI 0,09-0,86, p=0,02) in vergelijking met placebo. Met placebo en palliatieve ondersteuning was er dus een beter effect dan wanneer haloperidol of risperidon aan de ondersteunende therapie werd toegevoegd. Haloperidol gaf in vergelijking met placebo een kortere levensduur.(4)

In een gerandomiseerde open (rater geblindeerde) trial werden patiënten met een delier behandeld met risperidon (n=20, gemiddelde leeftijd 47 jaar, spreiding 25-78 jaar, 10% vrouw), met haloperidol (n=21, gemiddelde leeftijd 4 jaar, spreiding 20-72 jaar, 38% vrouw) of met olanzapine (n=23, gemiddelde leeftijd 45 jaar, spreiding 19-78 jaar, 39% vrouw). Doseringen varieerden met risperidon van 0,25-4 mg, haloperidol van 0.25-10 mg en olanzapine van 1.25-20 mg. Er was een significante daling van de Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R98) over een periode van zes dagen bij alle drie behandelingen, zonder onderling verschil.(14)

In een open observationele studie is haloperidol (5,5 mg, n=21) vergeleken met risperidon (1,3 mg, n=21), aripiprazol (18,3 mg n=21) en olanzapine (7,1 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw) met delier die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een kankerbehandeling. De ernst van de delier werd gemeten met de MDAS. De MDAS-score nam af in elke medicatiegroep. Deze afname was voor haloperidol (van 19,9 naar 6,8, p<0,001), risperidon (van 18,6 naar 7,1 met p<0,001), aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 p< 0,001) en olanzapine (van 19,4 naar 11,7 p<0,01) vergelijkbaar.(15)

Agitatie/agressie bij dementie:

Meta-analyse en systematische review

In een netwerk meta-analyse met 36 RCT werden een groot aantal middelen, waaronder antipsychotica, bij 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82±5 jaar, 69% vrouw) voor de behandeling van agitatie bij dementie bestudeerd. Risperidon (OR 1,96; 95% BI, 1,49–2,59), dextromethorphan/quinidine (OR 3,04; 95% BI, 1,63–5,66) en selectieve serotonine heropnameremmers als geneesmiddelengroep (OR 1,61; 95% BI, 1,02–2,53) waren significant meer effectief dan placebo. Van alle bestudeerde antipsychotica was haloperidol het minst effectief en niet beter dan placebo (OR 0,86; 95% BI, 0,54-1,37), terwijl risperidon het meest effectief bleek.(16)

In een systematische review werden 14 effectiviteitsstudies van verschillende antipsychotica geïncludeerd. Haloperidol had in drie studies een statistisch significant gunstig effect op de 'Behavioural pathology in Alzheimer's disease rating scale' (BEHAVE-AD) en de 'Neuropsychiatric inventory – nursing home version' (NPI). Een directe vergelijking tussen atypische en klassieke antipsychotica resulteerde niet in een statistisch significant verschil.(17)

Placebogecontroleerde studies

Een studie naar de behandeling van agitatie bij dementie liet geen verschil in effectiviteit zien tussen 1,8 of 3 mg haloperidol en placebo.(18)

Bij 306 patiënten met prikkelbaarheid en agitatie bij dementie met gemiddelde leeftijd van 79,6±7,6 jaar (55–94 jaar) werd een dagdosering van 2-6 mg haloperidol (n=101) vergeleken met 100-300 mg tiapride (n=102) of placebo (n=103). Het percentage responders (verschil met baseline op de MOSES irritatie/agressie subschaal) was significant groter in de actieve behandelgroepen (haloperidol 63%, p=0.04, tiapride 69%, p=0.04) dan in de placebogroep (49%). Er was geen significant verschil tussen haloperidol en tiapride.(19)

Vergelijkende studies met antipsychotica

Een 12-weken dubbelblinde gerandomiseerde studie van haloperidol (gemiddelde dosis 0,90 mg) en risperidon (gemiddelde dosis 0,85mg) bij 58 patiënten met gedragsstoornissen bij dementie (Alzheimer of vasculaire dementie) toonde voor beide middelen een significante afname op de Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) en BEHAVE-AD. Er was geen significant verschil tussen haloperidol en risperidon.(36)

In een RCT werd bij ouderen met agitatie bij dementie (gemiddelde leeftijd: 82 jaar, 57% vrouw) het gebruik van haloperidol (1-3 mg, n=28) vergeleken met olanzapine (2,5-7,5 mg, n=30) gedurende 5 weken. Agitatie nam niet significant af voor zowel haloperidol als olanzapine. Het verschil in totale CMAI-score van baseline tot eindpunt was voor haloperidol -16,6 (p=0,338) en voor olanzapine -10,1.(37)

Haloperidol (n=20, gemiddelde dosis 7 mg) werd in een dubbelblinde studie vergeleken met loxapine (n=20, gemiddelde dosis 36 mg) bij patiënten met agressie bij dementie met gemiddelde leeftijd 79 jaar (45% vrouw). Er was geen statisch verschil tussen de responders van haloperidol (79%) en loxapine (82%).(38)

Psychose bij dementie

Placebogecontroleerde studies

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde trial werd bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar, n=284) met psychose bij de ziekte van Alzheimer het gebruik van haloperidol (1,9 mg) vergeleken met quetiapine (96,9 mg) of placebo. In alle groepen werd een verbetering van de psychose geobserveerd, maar de verschillen waren onderling niet statistisch significant. De BPRS-agitatie scores verbeterde voor quetiapine in vergelijking met placebo, maar niet voor quetiapine in vergelijking met haloperidol. De BPRS-aneergie score (afwezigheid van reactie) verslechterde voor haloperidol in vergelijking met quetiapine, maar niet voor quetiapine in vergelijking met placebo.(20)

In andere studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.

In een 6-weekse gerandomiseerde dubbelblinde studie werd haloperidol, 2-3 mg/dag (n=20) en haloperidol 0.50-0.75 mg/dag (n=20) vergeleken met placebo (n=20) bij patiënten met dementie type Alzheimer. De dosis van 2-3 mg/dag gaf een grotere

respons (55%–60%) op de Brief Psychiatric Rating Scale psychose factor en op de psychomotore agitatie in vergelijking met de lage dosering haloperidol (25%–35%) en placebo (25%–30%). De 2-3mg/dag dosis haloperidol was significant beter dan placebo for de BPRS psychose factor scores ($p < 0.03$) en psychomotore agitatie ($p < 0.04$). De lagere dosis haloperidol was niet significant verschillend van placebo.(21)

In een 16-weekse gerandomiseerde dubbelblinde studie werd haloperidol, gemiddeld 1,8 mg/dag ($n=34$) en trazodon, gemiddeld 200 mg/dag ($n=37$) vergeleken met placebo ($n=36$) bij patiënten met met psychose en gestoord gedrag bij dementie type Alzheimer. Er was geen significant verschil tussen de 3 groepen.(22)

Haloperidol (0,5 mg) vergeleken met zuclopentixol (5 mg) bij dementerende ouderen ($n=47$, gemiddelde leeftijd: niet bekend) gaf geen significante veranderingen bij beide groepen op de geriatrische schaal van de Gottfries-Cronholm en Crichton en CGI. De Gottfries-Cronholm schaal meet diverse variabelen waaronder psychose en gestoord gedrag. De Crichton schaal meet gestoord gedrag. In de haloperidolgroep werd in de eerste en achtste week een significante verslechtering geobserveerd. Alleen de motorische activiteit verschilde significant tussen de twee groepen, zuclopentixol was hierbij van positieve invloed.(39)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Algemene bijwerkingen

In een observationeel onderzoek met haloperidol (5,5 mg, $n=21$), aripiprazol (18,3 mg $n=21$) en olanzapine (7,1 mg, $n=21$) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar) met een delier had 5% (risperidon), 10% (aripiprazol), 19% (haloperidol) en 43% (olanzapine) van de patiënten een bijwerking.(15)

Mortaliteit

Het gebruik van haloperidol oraal (0,75-1,5 mg, $n=95$) en haloperidol intramusculair/intraveneus (2,5-5 mg, $n=61$) is bij Japanse ouderen (gemiddelde leeftijd: 72 ± 6 jaar, 33% vrouw) in een retrospectieve studie vergeleken met risperidon (0,5-1 mg, $n=93$). Sterfte bij een delier trad op bij haloperidol oraal (2%), haloperidol injectie (13%) en risperidon (3%). Na een jaar was sterfte vergelijkbaar bij het gebruik van haloperidol oraal (30%) en risperidon (30%), maar significant vaker bij haloperidol injectie (46%).(23)

In een retrospectieve cohortstudie is met behulp van een database het gebruik van haloperidol (n=2.855), risperidon (n=13.356), olanzapine (n=4.716) en quetiapine (n=10.651) onderzocht bij patiënten (≥ 65 jaar, 3% vrouw) met dementie. Haloperidol gebruikers liepen het grootste risico op mortaliteit (RR 1,54; 95% BI 1,38-1,73), gevolgd door risperidon (referentie), olanzapine (RR 0,99; 95% BI 0,89-1,10), valproïnezuur en de derivaten (RR 0,91; 95% BI 0,78-1,06) en quetiapine (RR 0,73; 95% BI 0,67-0,80). Het risico bij haloperidol is het grootste gedurende de eerste 30 dagen, waarna het scherp en significant afneemt. Bij de andere middelen was het risico op mortaliteit het meest significant gedurende de eerste 120 dagen, en nam af in de hier opvolgende 60 dagen.(24)

Bij de hierboven beschreven cohortstudie is het number needed to harm berekend. In vergelijking met niet-gebruikers is voor haloperidol het toegenomen risico op mortaliteit het hoogste: 3,8% (95% BI 1,0-6,6%, $p < 0,01$) met NNH 26 (95% BI 15-99). Voor risperidon is het toegenomen risico: 3,7% (95% BI 2,2-5,3%, $p < 0,01$) met NNH 27 (95% BI 19-46); olanzapine 2,5% (95% BI 0,3-4,7%, $p = 0,02$) met NNH 40 (95% BI 21-312) en quetiapine 2,0% (95% BI 0,7-3,3%, $p < 0,01$) met NNH 50 (95% BI 30-150).(25)

In een cohortstudie op basis van een Duitse database (2005-2011) werd het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥ 65 jaar) onderzocht. Er werd een significant hoger risico op sterfte gevonden voor haloperidol (aHR 1,45, 95% BI, 1,35-1,55) in vergelijking met risperidon.(26)

Extrapiramidale symptomen

Haloperidol (n=81) is vergeleken met risperidon (n=82) of placebo (n=84) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 75 ± 9 jaar). Placebo gaf minder extrapiramidale symptomen vergeleken met haloperidol (0,79 95% BI 0,17-1,41, $p = 0,01$). Placebo gaf ook minder extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met risperidon (0,73 95% BI 0,09-1,37, $p = 0,03$). (4)

Eerste generatie antipsychotica (zoals haloperidol) gaven in vergelijking risperidon met een hoger risico op extrapiramidale symptomen na 30, 60, 90 en 180 dagen bij ouderen (leeftijd 83 ± 7 jaar, n= 4.643).(27)

In een observationele studie is haloperidol (5,5 mg, n=21) vergeleken met risperidon (1,3 mg, n=21) bij patiënten met delier die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een kankerbehandeling. Extrapiramidale symptomen traden vaker op met haloperidol (19%) dan met risperidon (5%).(9)

Slaperigheid

Haloperidol (1,9 mg) vergeleken met quetiapine (96,9 mg) of placebo gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar) slaperigheid bij respectievelijk 36%, 25% en 4% van de patiënten.(22)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident

In een systematische review en meta-analyse van 10 studies werd de associatie tussen antipsychotica gebruik en het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) onderzocht. Significante toename van het risico op CVA was geassocieerd met eerste generatie antipsychotica (OR 1.49; 95% CI 1.24-1.77) maar niet met tweede generatie

antipsychotica (OR 1.31; 95% CI 0.74-2.30). Gebruik van antipsychotica bij patiënten met dementie was geassocieerd met een klein risico op CVA (OR 1.17; 95% CI 1.08-1.26).(28)

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(29)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(30)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1,5; 95% BI 1,2- 1,9).(31)

Een meta-analyse van zeven observationele studies toont dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(32)

Het gebruik van antipsychotica is geassocieerd met een hoger risico (aHR 2,01 95% BI 1,90-2,13) op pneumonie bij patiënten met Alzheimer. Het gebruik van antipsychotica is bij patiënten zonder Alzheimer ook geassocieerd met een hoger risico (aHR 3,43 95% BI 2,99-3,92). De drie meest gebruikte antipsychotica (quetiapine, risperidon, haloperidol) hadden een vergelijkbare associatie met het risico op pneumonie. Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 80±7 jaar) zonder de ziekte van Alzheimer was het risico op pneumonie voor quetiapine vergelijkbaar met risperidon.(33)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Ouderen zijn gevoeliger voor de bijwerkingen van antipsychotica.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) droge mond.

Delier: averechts effect van antipsychotica met ontstaan van een delier is bekend.

Duizeligheid: vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie: zeer vaak (>10%) agitatie, extrapiramidale verschijnselen, hyperkinesie. Vaak (1-10%) (tardieve) dyskinesie, dystonie, acathisie, bradykinesie, hypertonie, tremor, spierrigiditeit. Soms (0,1-1%) parkinsonisme, onwillekeurige spiercontracties, loopstoornis, spierspasmen. Zelden (0,01-0,1%) motorische disfunctie, spiertrekkingen.

Sedatieve effecten: zeer vaak (>10%) slaperigheid. Vaak (1-10%) somnolentie. Soms (0,1-1%) sedatie.

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) hypersalivatie, misselijkheid, braken.

Hemostase: soms (0,1-1%) leukopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) tachycardie. Zelden (0,01-0,1%) verlengd QT-interval.(40)

Cognitie: vaak (1-10%) depressie, psychotische stoornis. Soms (0,1-1%) verwardheid, convulsie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Afname concentratie haloperidol

De concentratie haloperidol daalt door krachtige CYP3A4-inductoren (zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne), waardoor de werkzaamheid van haloperidol kan afnemen.

Toename concentratie haloperidol

De concentratie haloperidol neemt toe door cobicistat en ritonavir, vanwege remming van het metabolisme. De haloperidol plasmaconcentraties kunnen verhogen door CYP3A-remmers (zoals alprazolam, fluvoxamine), CYP2D6-remmers (zoals bupropion, chloorpromazine) en remmers van zowel CYP3A4 als CYP2D6 (fluoxetine) en door buspiron (door een onduidelijk mechanisme).

Overige interacties

Haloperidol kan het QTc-interval verlengen. Het risico op ernstige hartritmestoornissen is verhoogd bij combinatie met andere middelen waarbij ernstige hartritmestoornissen zoals torsade de pointes zijn gemeld: klasse IA en klasse III antiaritmica, bepaalde antidepressiva, antibiotica, antipsychotica, antimycotica, antimalariamiddelen, gastro-intestinale geneesmiddelen en bepaalde geneesmiddelen gebruikt bij kanker. Voorzichtigheid is geboden wanneer haloperidol wordt gebruikt in combinatie met middelen die de elektrolytenbalans verstoren.

Haloperidol kan de werking van alcohol, hypnotica, sedativa of sterke analgetica, versterken. Ook in combinatie met methyldopa is een versterkt effect op het centrale zenuwstelsel gemeld.

Haloperidol kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegengaan. Haloperidol remt CYP2D6 en remt het metabolisme van tricyclische antidepressiva (zoals imipramine, desipramine), waardoor de plasmaconcentratie van deze middelen stijgt.

Bij gelijktijdig gebruik van haloperidol en lithium zijn zeldzame gevallen van onder andere encefalopathie, extrapiramidale symptomen, tardieve dyskinesie gemeld (waarvan de meeste symptomen reversibel waren).

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties met 10-20 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Haloperidol dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met bradycardie, hartziekte, familiale voorgeschiedenis van QTc-verlenging of een voorgeschiedenis van blootstelling aan grote hoeveelheden alcohol.

Bij trage CYP2D6 metabolisatoren is ook voorzichtigheid geboden omdat hoge plasmaconcentraties haloperidol kunnen optreden.

Haloperidol moet ook voorzichtig worden gebruikt met patiënten met risicofactoren voor beroerte.

Bij patiënten met epilepsie, en patiënten met aandoeningen die kunnen leiden tot epileptische aanvallen (bijvoorbeeld ontwenning van alcoholgebruik, hersenbeschadiging) moet haloperidol voorzichtig worden gebruikt.

Antipsychoticatherapie dient bij patiënten met hyperthyreoïdie altijd met voorzichtigheid te worden toegediend en altijd in combinatie met een behandeling gericht op euthyreoïdie.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Haloperidol is een butyrofenonderivaat met antipsychotische en geringe sederende werking. Het blokkeert zowel dopaminerge als alfa-1-adrenerge receptoren en vermoedelijk ook de dopaminereceptoren in de chemoreceptor trigger-zone.

Haloperidol heeft een sterke centraal antidopaminerge en een zwakke centraal anticholinerge werking. Bij opvallend weinig werkzaamheid van haloperidol kan er sprake zijn van een CYP2D6-polymorfisme.

Haloperidol wordt via verschillende routes gemetaboliseerd: in de lever via glucuronidering, ketonreductie, re-oxidatie en N-dealkylering. De oxidatie wordt gekatalyseerd door het cytochroom P450-enzymstelsel, in het bijzonder CYP3A4 en, in mindere mate, CYP2D6. De reductiemetaboliet heeft een matig antidopaminerge activiteit. De halfwaardetijd is 12-38 uur (oraal) en 3 weken (depotpreparaat). De eliminatie vindt plaats via de feces (60%) en urine (40%) en ongeveer 1% onveranderd.

Bij oudere patiënten zijn (bij toediening van dezelfde dosis) de haloperidol plasmaconcentraties hoger dan bij jongere patiënten. Bij ouderen is er een verminderde klaring en langere eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met jongere patiënten.(1)

De hoogte van de plasma haloperidolconcentratie bij 150 patiënten, met gemiddelde leeftijd 85±8 jaar (64% vrouw), is niet geassocieerd met extrapiramidale bijwerkingen bij ouderen.(34)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Bij terminale patiënten (n=28, gemiddelde leeftijd: 69,5 jaar (range: 43-93) jaar, 51% vrouw) die een delier doormaakte in hun laatste dagen, werd het gebruik van haloperidol oraal (0,5-2 mg) en subcutaan (0,5-5 mg) onderzocht. De biologische beschikbaarheid (0,86 (intra-individuele variatie (IIV) 55%)), klaring (29,3 L/u) (IIV 43%) en distributievolume (1260 L (IIV 70%)) van terminale patiënten verschilde niet van de andere patiënten. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van haloperidol lag rond de 30 uur.(41)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Bij het gebruik van haloperidol (3-45 mg) door patiënten met schizofrenie was er geen significante correlatie tussen de leeftijd van de patiënten (n=23, leeftijd: 20-72 jaar) en de vrije fractie haloperidol in het serum (r=0,26).(42)

Bij patiënten van 55 jaar en ouder was er een 18,6% reductie in klaring, bij patiënten van 65 jaar en ouder een vermindering van 66,4% van het schijnbare distributie volume.(43)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Niet bekend.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Niet bekend.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Bij dit geneesmiddel wordt (op indicatie) gedoseerd op geleide van de bloedspiegel.(5) (Bijvoorbeeld bij poor metabolizers van CYP2D6).

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Ouderen en mensen met dementie: een kleine stijging van het aantal gevallen van overlijden en beroerte is gemeld bij ouderen met dementie die geneesmiddelen tegen psychotische verschijnselen gebruiken. Neem contact op met uw arts voordat u haloperidol krijgt als u op leeftijd bent, in het bijzonder als u dementie heeft.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [haloperidol](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [haloperidol](#).
3. [Richtlijn delier NVKG](#).
4. 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 Jan 1;177(1):34-42.
5. TDM monografie [haloperidol](#).

6. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; (3):CD007726. Epub 2013 Mar 28.
7. Antipsychotica Deprescribing Algorithm [antipsychotica](#).
8. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 Jan;64(1):17-27.
9. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care*. 2015 Aug;13(4):1079-85.
10. Hu, H., Deng, W., Yang, H., Liu, Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. 2006 Nov;10(42):188-190.
11. Skrobik, Y.K., Bergeron, N., Dumont, M., Gottfried, S.B. Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Medicine*. 2004 Maart; 30(3):444-449.
12. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 1998 Sep-Oct;39(5):422-30.
13. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004 45:297-301.
14. Grover, S., Kumar, V., & Chakrabarti, S. (2010). Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of Psychosomatic Research* 2010 71 (4), 277-281.
15. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care*. 2015 Aug;13(4):1079-85.
16. Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, Bell JS, Hilmer SN, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 84(7):1445-1456.
17. Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006 150:1565-1573.
18. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*. 2000 55:1271-8.
19. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gerard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 148:361-6.
20. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 14: 767-776.
21. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger, JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999 53:946-55.
22. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for

- psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1998 155:1512-20.
23. Miyaji S, Yamamoto K, Hoshino S, et al. Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Jun;61(3):275-82.
 24. Kales H, Kim H, Zivin K, Valenstein M, et al. Blow. Risk of Mortality Among Individual Antipsychotics in Patients with Dementia. *Am J Psychiatry*. 2012 Jan; 169(1): 71–79.
 25. Maust D, Kim H, Seyfried L, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2015 72(5):438-445.
 26. Schmedt N, Kollhorst B, Enders D, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Sep;26(9):1390-1400.
 27. Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW, Metge CJ, Alessi-Severini S. Movement disorders in elderly users of risperidone and first generation antipsychotic agents: a Canadian population-based study. *PLoS One*. 2013 May 16;8(5):e64217.
 28. Hsu, WT, Esmaily-Fard A, Lai CC, Zala D, Lee SH, Chang SS, Lee CC. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017 Aug 1;18(8):692-699.
 29. Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TCG, et al. Antipsychotic Drug Use and the Risk of Venous Thromboembolism in Elderly Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010 30:526-530.
 30. Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2013 33:753-758.
 31. Knol W., van Marum RJ, Jansen PAF, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts TCG. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008 56(4):661-666.
 32. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2018 Nov;32(11):1167-1181.
 33. Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, et al. Antipsychotic Use and Risk of Hospitalization or Death Due to Pneumonia in Persons With and Those Without Alzheimer Disease. *Chest*. 2016 Dec;150(6):1233-1241.
 34. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Egberts TC, Schobben AF. Parkinsonism in Elderly Users of Haloperidol: Associated With Dose, Plasma Concentration, and Duration of Use. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 32: 688-693.
 35. [Stopcriteria](#).
 36. Chan WC, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li SW, Chiu HF. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioral and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 16:1156–62.
 37. Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R; Olanzapine-Haloperidol in Dementia Study group. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006 21(1):1-8.
 38. Carlyle W, Ancill RJ, Sheldon L. Aggression in the demented patient: a double-blind study of loxapine versus haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993 8:103-8.

39. Götestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981 294:46-53.:46-53.
40. [Kortdurend antipsychoticagebruik en QTc tijd.](#)
41. Franken LG, Mathot RAA, Masman AD, et al. Population pharmacokinetics of haloperidol in terminally ill adult patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Oct;73(10):1271-1277.
42. Rowell FJ, Hui SM, Fairbairn AF, Eccleston D. Total and free serum haloperidol levels in schizophrenic patients and the effect of age thioridazine and fatty acid on haloperidol-serum protein binding in vitro. *Br J Clin Pharmacol*. 1981 Apr;11(4):377-82.
43. Yukawa E, Hokazono T, Yukawa M, et al. Population pharmacokinetics of haloperidol using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese patients. *Clin Pharmacokinet*. 2002 41(2):153-9.