



## THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

---

### HALOPERIDOL

|                   |   |
|-------------------|---|
| Geldt voor:       | Patiënten met psychotische stoornissen.   |
| Monstermateriaal: | Grote buis stolbloed; bepaling in serum<br>Het is ook mogelijk haloperidol in een EDTA-buis te bepalen  |
| Afnametijdstip:   | Mits consistent afgenomen (zelfde tijdstip) en afhankelijk van de doseringsfrequentie kan bloedspiegel 12-24 uur na de laatste orale gift afgenomen worden.<br>Bij depot preparaat zo dicht mogelijk voor een volgende toediening de bloedspiegel afnemen |
| Bewaarcondities:  | Als stolbloed 24 uur bij 2-8 graden; als serum 7 dagen bij 2-8 graden. Buiten invloed van licht bewaren.  |
| Inzending:        | Klinisch Farmaceutisch laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium  |
| Interpretatie     | Ondergrens 1-2 µg/l<br>Bovengrens 15 µg/l<br>Toxiciteit: > 20 µg/l  |

#### Inleiding <sup>1,2</sup>

Haloperidol is geregistreerd voor de behandeling van psychosen, manieën, symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust, tics en choreatische bewegingen. Ook is haloperidol geregistreerd voor kortdurende behandeling van misselijkheid en braken. Verder wordt haloperidol gebruikt bij een delirium of misselijkheid bij terminale patiënten (continue subcutane infusie), delirium bij ouderen (ook postoperatief), de hik en bij obsessieve compulsieve stoornissen indien SSRI's alleen onvoldoende effect hebben.

#### Doseringsrichtlijnen <sup>1,2</sup>

*Oraal:* afhankelijk van de indicatie 0,5-10 mg per dag, zo nodig verhogen tot max. 60 mg.  
*Intramusculair(-):* afhankelijk van de indicatie 1-10 mg per keer, zo nodig vaker herhalen  
*Intramusculair (als decanoaat):* 25-150 per 2-4 weken, maximaal 300 mg per 4 weken  
*Subcutaan als continue infusie:* 2-10 mg per 24 uur

#### Spiegelafname <sup>4</sup>

Een spiegel kan 12-24 uur na de laatste inname van haloperidol afgenomen worden. Bloedspiegels kunnen helpen bij het vinden van de juiste dosering voor een individuele patiënt. Spiegels kunnen worden bepaald wanneer de patiënt de eerste maal wordt ingesteld op haloperidol, er sprake is van een slechte respons, de patiënt moeilijk in te stellen is, er interacties te verwachten zijn, bij vermoeden van intoxicatie, bij doseringen hoger dan 20 mg per dag en bij therapie ontrouw. Bepaling moet plaatsvinden na het bereiken van de steady state concentratie. Hiertoe moet de dosering ca 1 week constant zijn geweest. Indien herhaalde bloedspiegelbepalingen plaatsvinden heeft het voor het vinden van de juiste



## THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

---

dosering de voorkeur om iedere keer op hetzelfde moment na inname van haloperidol bloed af te nemen.

Bepaling vindt plaats in serum (monstermateriaal: grote buis stolbloed). Uit ervaring is gebleken dat het ook mogelijk is haloperidol te bepalen in een EDTA-buis.

### Interpretatie resultaten

Uit onderzoek blijkt dat bij haloperidol sprake is van een bisigmoïdaal verband tussen serumconcentratie en effect. Tot een serumconcentratie van ongeveer 10 µg/l is sprake van een normaal verband tussen concentratie en effect. Daarboven daalt het klinisch effect<sup>5</sup>. Op basis van dit onderzoek wordt geadviseerd een referentiegebied van 5 - 15 µg/l aan te houden. Deze concentraties correleren ook met een (optimale) D<sub>2</sub>-receptorbezetting van 60-70%.

### Achtergrondinformatie<sup>1,3</sup>

Haloperidol wordt onder andere door cytochroom P 450 2D6 (CYP450 2D6) en CYP450 3A4 gemetaboliseerd tot een aantal metabolieten, waarbij onder andere het minder actieve hydroxyhaloperidol gevormd wordt. De overig gevormde metabolieten hebben geen antipsychotische activiteit. Andere biotransformatieprocessen zijn oxidatieve N-dealkylatie en glucuronidatie.

Haloperidol wordt in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine (± 40%) en met de feces (± 60%). Ongeveer 1% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine.

Door genetisch polymorfisme (CYP450 2D6) bestaat er een grote interindividuele variatie in serumconcentraties en andere farmacokinetische parameters.

### Toxiciteit<sup>3</sup>

Er is geen eenduidige relatie tussen de serumconcentratie en de (ernst van de) toxische effecten. Een intoxicatie met haloperidol wordt gekenmerkt door slaperigheid, coma, depressie van de ademhaling, extrapyramidale bijwerkingen, aritmieën en hypotensie. De mogelijkheid van een maligne neuroleptica syndroom en acuut nierfalen moet altijd in het achterhoofd gehouden worden.

### Interacties

*Klinisch relevant:* enzyminductoren (barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, promidon en rifampicine) kunnen het effect van haloperidol verminderen. Zo nodig moet de dosering haloperidol verhoogd worden.

Ritonavir remt het haloperidol metabolisme.

Haloperidol kan het QTc-interval verlengen en torsade de pointes is gemeld. Het risico hierop is verhoogd bij combinatie met andere middelen waarbij torsade de pointes is gemeld. Het risico moet per individuele patiënt afgewogen worden.

Haloperidol remt het cytochroom P450 enzym CYP2D6. Hierdoor kunnen spiegels van geneesmiddelen die via dit enzym gemetaboliseerd worden stijgen.

*Weinig relevant:* parasympatholytica kunnen de werking verzwakken mogelijk mede door vermindering van de absorptie. Het effect op de serumconcentratie haloperidol is onduidelijk.



## THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

---

### Kinetische parameters

| Haloperidol            | F %                    | V (l/kg) | t <sub>1/2</sub> , β | % eiwit | Tmax      |
|------------------------|------------------------|----------|----------------------|---------|-----------|
| Oraal                  | 60-70%<br>(first pass) | 9-22     | 24 (12-38) uur       | 92      | 2-6 uur   |
| Parenteraal (-)        |                        |          | 21 uur               |         | 20 min    |
| Parenteraal (decanoat) |                        |          | 3 weken              |         | 3-9 dagen |

### Literatuur

1. IB1-test haldol. Janssen-Cilag versie 16 juni 2004
2. Informatorium Medicamentorum 2005: 870-871
3. Micromedex 2005
4. Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (onder auspiciën van). **Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie 2005**. Richtlijn voor de diagnostiek, zorgorganisatie en behandeling van volwassen cliënten met schizofrenie. Utrecht: Trimbo-instituut, 2005.
5. Ulrich, Wurthmann, Brozs, Meyer. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. Clin Pharmacokinet. 1998 mar; 34 (3): 227-33

### Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: M. van Soest en I. van Berlo-van de Laar, Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, januari 2006.