

Afkorting:

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

BAC = bloed-alcohol-concentratie

VAS = visual analogue scale

SmPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 17-11-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft haloperidol ingedeeld in categorie II op basis van de uitgevoerde metingen van psychomotore en cognitieve functies. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille. De KNMP adviseert om na een incidentele inname of kortdurend gebruik 72 uur te wachten met verkeersdeelname.

Het is onbekend wanneer gewenning optreedt. Gebruikers moeten eerst een stabiele dosering hebben bereikt en geen last meer hebben van de bijwerkingen met effect op de rijvaardigheid voor ze veilig aan het verkeer kunnen deelnemen. Als richtlijn hiervoor geldt dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken na bereiken van de onderhoudsdosering.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er zijn geen rij-onderzoeken op de weg bekend met haloperidol, behalve een studie uit 1972 waarin de proefpersonen verrichtingen in een auto moesten uitvoeren op een parkeerplaats [Betts, 1972]. Helaas leverde dit onderzoek onvoldoende betrouwbare resultaten op.

Wel zijn er meerdere studies uitgevoerd met laboratoriumtests relevant voor verkeersdeelname.

Het acute effect

Haloperidol 2-4 mg lijkt minder sederend dan olanzapine 3 en 10 mg (Beuzen 1999, Morrens 2007, Wezenberg 2007), clozapine 50 mg (Pretorius 2001) en risperidon (Chung 2012). Het effect lijkt vergelijkbaar met dat van aripiprazol 10 mg (Chung 2012) maar is mogelijk wel sederender dan amisulpride 50, 200 of 400 mg (Chung 2012, Raemakers 1999).

Een meta-analyse (Berghaus 2010) heeft in totaal 10 studies naar de negatieve cognitieve effecten van haloperidol bekeken. Dit onderzoek geeft aan dat de beïnvloeding van cognitieve tests overeenkomen met die van een BAC tussen de 0,05 en 0,08%.

DRUID heeft de orale toediening van haloperidol ingedeeld in categorie II en de parenterale (i.v en i.m) in categorie III.

Op basis van bovenstaande deelt de KNMP haloperidol in categorie II in. Voor de praktische toepasbaarheid geldt de categorie voor alle toedieningsvormen.

Piek van beïnvloeding

Ramaekers (1999) heeft enkele voor verkeersdeelname relevante laboratoriumtest uitgevoerd. Hieruit blijkt dat haloperidol 4 mg nog zeker tot 7 uur na inname effecten vertoont op alle tests. Dit blijkt ook uit het onderzoek van Lynch (1997): het effect op psychomotore functies (gemeten met de DSST) 4 uur na inname van 4 mg en 6 mg komt overeen met een BAC van 0,6-0,7 promille. Beuzen (1999) meet ook 8 uur na inname en Legangneux 9 uur na inname. Op dat moment is in beide onderzoeken het sterkste effect van haloperidol 3 mg respectievelijk 2 mg te zien.

Uit de meta-analyse van Berghaus (2010) bleek dat effecten op cognitieve functies van 3 mg (in 5 studies) op hun hoogtepunt zijn rond 5 uur na inname en zeker aanhouden tot meer dan 10 uur na inname (de meta-analyse geeft hier aan dat op dat moment minder dan 15% van de tests statistisch significant beïnvloed zijn).

Duur van het effect

McClelland (1990) vond nog 48 uur na inname een statistisch significant effect

Beuzen (1999) vond bij oudere proefpersonen dat een vierdaags gebruik van 3 mg na stoppen bij een deel van hen nog zeker 48 uur kon aanhouden.
De DRUID-categorisering adviseert om na kortdurend gebruik 24 uur na de laatste inname te wachten met verkeersdeelname.

Gezien de resultaten van McClelland, Beuzen en de halfwaardetijd van haloperidol van ongeveer 20 uur vindt de KNMP dat te kort

Daarom gaat de KNMP bij een incidentele inname of na stoppen met de medicatie uit van 4 maal de (gemiddelde) halfwaardetijd. Dus ongeveer 3 dagen.

Gewenning na chronisch gebruik

De steady-state zal meestal na 4 dagen bereikt zijn (halfwaardetijd is gemiddeld 21 uur).

Na 4 of 5 dagen gebruik (van doseringen van 3 of 4 mg) wordt door zowel Ramaekers 1999 als Beuzen 1999) nog altijd een statistisch significant effect gemeten op functies als vigilantie, informatieverwerking en reactietijd die wijzen op een vergelijkbaar effect van een BAC van meer dan 0,05%.

Diekmann (1996) ziet dit ook na 2 weken gebruik van 3 mg haloperidol op een reactietijdstest.

Brunnauer (2009), Soyka (2005), Kagerer (2003) en Noh (2020) onderzochten de effecten op rijgeschiktheid van haloperidol bij schizofreniepatiënten. Brunnauer onderzocht dit in een rijimulator, Soyka, Kagerer en Noh in een testbatterij ontworpen voor de beoordeling van rijgeschiktheid.

In deze onderzoeken voldeed respectievelijk 20%, 5%, 5% en 33% aan de rijgeschiktheidseis. Matig presteerden respectievelijk 40%, 35%, 24% en 48%. Slecht 40%, 60%, 70% en 20%

De DRUID-categorisering adviseert om slechts de eerste paar dagen van gebruik niet aan het verkeer deel te nemen. Op basis van bovenstaande vindt de KNMP dat te kort.

Op basis van bovenstaande gaat de KNMP uit van een gewenningsperiode van minimaal 4 weken.

Aanvullende opmerkingen

Haloperidol blokkeert de D₂-receptor sterk en is een zwakker remmer van de α 1-receptor. Het heeft nauwelijks tot geen anticholinerg of antihistaminerg effect. De remming van de α 1-receptor kan wel sedatie teweegbrengen. (IM 2021 en Stahl 2021)

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van haloperidol bedraagt gemiddeld 21 uur (bereik van 13 tot 36 uur) na intramusculaire toediening.

De gebruikelijke dosering van haloperidol bij schizofrenie is 2 tot 10 mg per dag.

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Beuzen JN, Taylor N, Wesnes K, Wood A. A comparison of the effects of olanzapine, haloperidol and placebo on cognitive and psychomotor functions in healthy elderly volunteers. J Psychopharmacol. 1999;13(2):152-8.	Deelnemers 14 gezonde oudere vrijwilligers (>65 jaar) Medicatie Haloperidol 3 mg Olanzapine 3 mg, gedurende 4 dagen	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-over studie. Er werd gebruik gemaakt van een testbatterij, de Cognitive Drug Research computerized assesment system. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • <i>Vigilantie</i> werd gemeten met de digit vigilance test (DVT)

Randomized controlled trial	Moment van meting Baseline op dag 1 en daarna 2, 4, 6 en 8 uur na inname. Op dag 2 en 3 voorafgaand aan inname. Op vierde dag 2, 4, 6, 8, 24 en 48 uur na inname.	• Reactietijd en psychomotore functies met Simple reaction time (SRT), choice reaction time (ChRT) en body sway. • Sensorisch perceptuele functies: Critical Flicker Fusion (CFF). • Bovendien werd de Bond&Lader VAS gebruikt om subjectieve sedatie te meten. Resultaten Haloperidol veroorzaakte een verslechtering van prestaties. Op dag 1 waren deze over het algemeen kleiner dan van olanzapine, maar ze namen toe bij meermalige dagelijks dosering. De sterkste effecten van haloperidol op dag 1 waren te zien 8 uur na inname. Ze waren vooral te zien bij simple reaction time, de snelheid van digit vigilance, word recognition speed, body sway en subjectieve alertheid. Op dag 4 waren meer effecten te zien, meestal al 2 uur na inname, bij de meeste taken, behalve bij body sway, memory scanning en CFF. Na stoppen met het gebruik, bleven de effecten van haloperidol bij een deel van de deelnemers nog 48 uur waarneembaar. Opmerkingen KNMP Dit betroffen oudere proefpersonen, die gevoeliger kunnen reageren op middelen als haloperidol.
Morren M, Wezenberg E, Verkes RJ, Hulstijn W, Ruigt GS, Sabbe BG. Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. J Clin Psychopharmacol. 2007 Feb;27(1):15-21 Randomized controlled trial	Deelnemers 15 gezonde vrijwilligers (7 mannen, 8 vrouwen), gemiddelde leeftijd 22,3 jaar, Medicatie haloperidol 2,5 mg olanzapine 10 mg paroxetine 20 mg Moment van meting Op T_{max}: haloperidol en paroxetine 2,5 uur na inname olanzapine 3,5 uur na inname,	Studieopzet Dubbelblind, placebogecontroleerd, 4-way cross-over studie met een wash-out periode van 1 week. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Aandacht en snelheid informatieverwerking: pursuit test (met de muis een ronddraaiend cirkel volgen) • Reactietijd en psychomotore functies: pointing test (een pen een minuut lang in een vaste positie houden), symbol digit substitution test (SDST), 'line copying task' • Sensorisch-perceptuele functies: saccadische oogbewegingen • Executieve functies: verbal memory task • Subjectieve sedatie: een VAS voor de mate van sufheid (drowsiness). Resultaten Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden voor haloperidol ten opzichte van placebo, behalve bij de pursuit test. Dit in tegenstelling tot olanzapine waar de meeste tests wél een statistisch significant verslechtering vertoonden. Bij paroxetine was dat alleen het geval bij de saccadische oogbewegingen, waarbij snellere oogbewegingen optraden.
Wezenberg E, Sabbe BG, Hulstijn W, Ruigt GS, Verkes RJ. The role of sedation test in	Deelnemers 16 gezonde vrijwilligers (8 mannen, 8 vrouwen)	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-overstudie De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname

identifying sedative drug effects in healthy volunteers and their power to dissociate sedative-related impairments from memory dysfunctions. Psychopharm (2007) Randomized controlled trial	Medicatie haloperidol 2,5 mg mirtazapine 15 mg, lorazepam 2,5 mg, olanzapine 10 mg, Moment van meting Tmax voor de 3 geneesmiddelen: haloperidol 2,5 uur na inname, olanzapine 3,5 uur na inname, mirtazapine en lorazepam 2 uur na inname	• Reactietijd en psychomotore functies. Gemeten werd choice-reaction time (CRT) en simple-reaction time (SRT) • Sensorisch perceptuele functie. Gemeten werden de saccadische oogbewegingen (bij het volgen van een snel-bewegend punt). • Executieve functies werden o.a. gemeten met de symbol digit substitution task (SDST). • Subjectieve sedatie Gebruikt zijn de items drowsy/alert en energetic/lethargic van de visual analogue scale van Bond&Lader, Resultaten In geen van de hierboven genoemde tests gaf gebruik van haloperidol een statistisch significant verschil te zien. Dit in tegenstelling tot de andere condities. Opmerkingen KNMP Negatieve effecten van haloperidol worden bij de meeste tests pas gemeten 4-5 uur na inname. Mogelijk is de meettijd van 2,5 uur dus te vroeg.
Pretorius JL, Phillips M, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of clozapine and haloperidol on some autonomic and psychomotor functions, and on serum prolactin concentration, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2001;52:322-6 Randomized controlled trial	Deelnemers 12 gezonde vrijwilligers Medicatie 3 mg haloperidol 50 mg clozapine Moment van meten 2-5 uur	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-over studie. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Sensorisch perceptuele functies werden gemeten met de flash fusion threshold (CFF) • Subjectieve sedatie werd gemeten met een VAS van Bond&Lader. Resultaten • De CFF was bij zowel haloperidol als clozapine significant verminderd (-1,8 en -3,8 respectievelijk). Bij clozapine beduidend sterker dan bij haloperidol. Deze effecten hielden de 5 uur na inname aan en verminderden toen nog niet. • De subjectieve sedatie was alleen voor clozapine statistisch significant. Opmerkingen KNMP De invloed op de CFF duidt op een effect zeker vergelijkbaar met meer dan 0,05% alcohol.
Chung YC, Park TW, Yang JC, Huang GB, Zhao T, Oh KY, Kim MG. Cognitive effects of a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers compared with placebo or haloperidol. J Clin Psychopharmacol. 2012 Dec;32(6):778-86..	Deelnemers 78 gezonde vrijwilligers Medicatie Haloperidol 3 mg Aripiprazol 10 mg Risperidon 2 mg Amisulpride 400 mg Placebo Moment van meten 4 h na inname	Studieopzet 15 proefpersonen (28,20 +/- 1,86 jaar) kregen haloperidol. De overige proefpersonen kregen amisulpride, aripiprazol, risperidon of placebo. Het effect werd vanaf 4 uur na de tweede inname gemeten. Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Vigilantie. in de auditory continuous performance test (CPT) was, net als bij de andere antipsychotica een negatieve beïnvloeding te zien Voor risperidon het sterkst, haloperidol en aripiprazol vergelijkbaar en amisulpride het minst. Deze onderlinge verschillen waren echter niet statistische significant.

Randomized controlled trial	Subjectieve sedatie na 2,4, en 24 uur.	• Reactietijd en psychomotore functies getest werd met de Trail-Making Test (TMT) A en B. Reactietijden in TMT A en B vertoonden verbeteringen of minimale verslechtingen onder alle condities. • Executieve functies: Bij de Word Fluency Test de Stroop test en de Winconson Card Sorting Test (WCST) waren er geen statistisch significante verschillen. • Er was sprake van een subjectieve sedatie: gemeten met 2 dimensies van de Visual Analogue Scale (Bond & Lader), maar minder sterk dan bij aripiprazol of risperidon. Ook was sprake van spontaan gemelde sedatie 2 uur (bij 13%) en 4 uur (bij 47%) na inname van haloperidol, maar niet meer 24 uur na inname. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld aripiprazol waar nog 31% van de proefpersonen sedatie meldde (bij amisulpride 20% bij risperidon 13%). Bij melding van cognitieve traagheid (cognitive slowing) was een zelfde beeld te zien. Haloperidol was daar vergelijkbaar met amisulpride. Hierbij moet wel vermeld dat ook de placebogroep relatief vaak sedatie of 'cognitive slowing' meldde (na 2 uur 6% en 50%, na 4 uur 44% en 25% en na 24 uur 13% en 0%). Opmerkingen KNMP Het onderzoek richtte zich primair op het meten van verbeteringen van cognitieve functies. Deze waren vooral voor placebo statistisch significant, wat kan betekenen dat er van een leereffect sprake was. Dit maakt het moeilijk de effecten van de antipsychotica te beoordelen. Alleen bij de CPT was (bij alle antipsychotica) een verslechtering te zien. De overige tests gaven geen verschil of trends naar verbetering.
Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, Milius H, de Bie A, Rosenzweig P, Patat A, O'Hanlon JF. Psychomotor, Cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. J Clin Psychopharmacol. 1999 Jun;19(3):209-21 Randomized controlled trial	Deelnemers 21 gezonde vrijwilligers (18-35 jaar) Medicatie Haloperidol 4 mg 5 dagen Amisulpride 50 mg 5 dagen, Amisulpride 400 mg 5 dagen Moment van meten Vanaf 3 en 6 uur na inname op dag 1 en dag 5	Studieopzet Haloperidol 4 mg en amisulpride 50 en 400 mg werden gegeven aan de proefpersonen in een cross-oversetting. De metingen vonden plaats op dag 1 en dag 5, telkens vanaf 3 uur en 6 uur na inname. Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • <i>Vigilantie</i> werd gemeten met een 45 minuten durende Continuous Performance Task. Hierbij presteerden de deelnemers met haloperidol zowel op dag 1 als op dag 5 slechter dan placebo 4-5 uur en 7-8 uur na inname. Een statistisch significante beïnvloeding vond op dag 5 ook plaats bij amisulpride 400 mg in dezelfde orde van grootte. • <i>Aandacht en informatieverwerking</i> Zowel de Divided Attention Task (DAT) als Syntactic Reasoning (SR) waren op dag 1 en 5 statistisch significant beïnvloed. Op dag 5 echter nog niet 3 uur na inname, maar wel 6 uur na inname. Amisulpride gaf alleen een verschil op dag 5, op beide tijdstippen.

		• <i>Reactietijd en psychomotore functies</i> In een critical tracking task (CTT) en choice reaction time (CRT) presteerden de deelnemers met haloperidol slechter ten opzichte van placebo, op beide dagen en op beide tijdstippen na inname. Dit in tegenstelling tot amisulpride. De Digit Symbol Substitution Test (DSST) liet tussen 3 en 6 uur na inname een duidelijke verslechtering zien ten opzichte van placebo. Deze verslechtering nam nog verder toe na 5 dagen gebruik. De uitkomstmaat na 5 dagen was vergelijkbaar met een BAC van ca 0,7 promille.. Opmerkingen KNMP In alle tests presteerden de deelnemers met 4 mg haloperidol slechter dan bij de baseline. De verslechtering nam bij meerdere tests nog verder toe bij de metingen op dag 5. Het negatieve effect op cognitieve functies is sterker dan dat van amisulpride 400 mg. Een vertekening kan optreden doordat de deelnemers bij ernstige extrapyramidale klachten na de metingen op de eerste dag biperideen kregen. Dat was vaker het geval bij haloperidol dan bij amisulpride. Biperideen kan ook sederend werken.
Lynch G, King DJ, Green JF, Byth W, Wilson-Davis K. The effects of haloperidol on visual search, eye movements and psychomotor performance. <i>Psychopharmacology</i> (Berl). 1997 Oct;133(3):233-9 Randomized controlled trial	Deelnemers 15 gezonde vrijwilligers Medicatie Haloperidol 2mg Haloperidol 4mg Haloperidol 6 mg Lorazepam 2,5 mg Moment van meting Baseline, 2, 4 en 6 uur na inname	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-over studie. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Vigilantie: Continuous Attention Task (CAT) • Reactietijd en psychomotore functies: DSST • Sensorisch perceptuele functie werden gemeten met Saccadische oogbewegingen (SEM) en smooth pursuit. • Subjectieve sedatie met een VAS voor sufheid (drowsiness). Resultaten • De digit symbol substitution test (DSST) vertoonde 4 uur na inname bij 4 en 6 mg haloperidol een statisch significant verschil van ongeveer 8 tot 9 punten, wat overeenkomt met een BAC van 0,6-0,7 promille. Bij 2 mg was het verschil niet significant. • Bij de SEM was een vertraging waar te nemen bij doseringen vanaf 4 mg haloperidol. De invloed was het sterkst 4 uur na inname. De verslechtering komt overeen met een BAC van 0,06 of meer. • Op de smooth pursuit werd geen effect waargenomen, noch op de continuous attention task. • De subjectieve sedatie was significant verminderd, maar met een te grote spreiding om een relatie te zien met dosis en tijd. • Lorazepam 2,5 mg vertoonde op bijna alle test significante effecten.
McClelland G, Cooper S, Pilgrim A. A comparison of the	Deelnemers 12 gezonde vrijwilligers	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-over studie.

central nervous system effects of haloperidol, chlorpromazine and sulpiride in normal volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology 1990; 30:795-803. Randomized controlled trial	Medicatie Haloperidol 3 mg Sulpiride 400 mg Chloorpromazine 50 mg Moment van meting Voorafgaand en 2, 4, 6, 8, 24 en 48 h na inname	<i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> - Aandacht en snelheid informatieverwerking: rapid information processing task. - Reactietijd en psychomotore functies werden gemeten met een choice reaction time (CRT)-test, de body sway, tapping rate, en een manipulative motor task. - sensorisch perceptuele functies werden gemeten met de flash fusion threshold (CFF) - Subjectieve sedatie werd gemeten met de Bond&Lader VAS. Resultaten - Alle antipsychotica hadden een negatief effect op de snelheid van informatieverwerking.. Haloperidol verminderde het aantal correcte identificaties vanaf 4 uur tot 48 uur na inname. Dat was bij chloorpromazine het geval van 2 tot 6 uur na inname en bij sulpiride alleen 24 uur na inname. - Haloperidol verminderde 6 uur na inname de CFF. - De subjectieve sedatie voor haloperidol was op zijn sterkst 4 uur na inname, maar meer op gevoelsaspecten dan op subjectieve sufheid. Ook bij chloorpromazine was sprake van een subjectieve sedatie, maar niet bij sulpiride. Opmerkingen KNMP De spreidingen van de resultaten zijn erg groot, waardoor de resultaten niet eenduidig zijn te interpreteren
Diekmann V, Grözinger B, Westphal KP, Reinke W, Kornhuber HH. Changes in EEG order in neuroleptically treated normal volunteers during a voluntary movement task. J Neural Transm (Vienna). 1996;103(8-9):1127-39 Randomized controlled trial	Deelnemers 15 gezonde vrijwilligers Medicatie Haloperidol 0,04mg/kg Moment van meting Baseline en na 2 weken gebruik van haloperidol	Studieopzet <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> Een VAS voor subjectieve sedatie en een simpele reactietijdtest Resultaten De reactietijden na 2 weken gebruik van haloperidol waren significant hoger dan bij baseline. Opmerkingen KNMP De dosering van 0,04mg per kg komt ongeveer overeen met 3 mg (voor een persoon van 70 kg). Uit het onderzoeksverslag blijkt niet op welk moment na inname de onderzoeken plaatsvonden.
Brunnauer A, Laux G, Zwick S. Driving performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. Eur Arch	Deelnemers 80 mensen met schizofrenie 32.6 ± 9,8 jaar Medicatie Haloperidol 2-15 mg, gemiddeld 8,8 mg/dag (SD 5,2) Amisulpride 200-800 mg, gemiddeld	Studieopzet Tachtig schizofreniepatiënten ondergingen voor ontslag uit de kliniek tests om hun rijvaardigheid te meten. Ze werden behandeld met 4 verschillende antipsychotica. Elk antipsychoticum door 20 patiënten. Patiënten moesten in een rijsimulator (FT-SR 200) in 4 verschillende risico-situaties presteren. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i>

Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Dec;259(8):483-9. Clinical Trial	505 mg/dag (SD 148,8) Quetiapine 300-800 mg, gemiddeld 425 mg/dag (SD 127,0) Flupentixol 3-10 mg, gemiddeld 5,5 mg/dag (SD 3,1) Moment van meten Voorafgaand aan ontslag uit kliniek. In elk geval na bereiken van de steady state van het geneesmiddel.	De overige tests waren de 'computerized Act & React Testsystem (ART 90)' en de 'Wiener Testsystem (WTS)'. Deze laboratoriumtests bevatten metingen voor visuele perceptie, reactietijd en stress-tolerantie en vigilantie en concentratievermogen. Resultaten Bij de interpretatie van de resultaten past men het in Duitsland gebruikte criterium toe dat de bestuurder in de tests binnen 1 keer de standaardafwijking van de gemiddelde bevolking moet presteren. Circa 20% van de patiënten die haloperidol gebruikten bereikten dit criterium. Bij amisulpride en quetiapine waren dit er meer: amisulpride circa 70% en quetiapine 62% van de patiënten, bij flupentixol was het vergelijkbaar met haloperidol: ca 24% Als men dit criterium haalde bij 60% of meer van de tests werd dit beschouwd als een matige beïnvloeding. Hiervan was sprake bij ca 40% van de haloperidol-gebruikers, ca 15% amisulpride-gebruikers, ca 15% quetiapine-gebruikers en 35% gebruikers van flupentixolgebruikers. Van een 'slechte' prestatie was sprake bij 40% van de haloperidolgebruikers. Opmerkingen KNMP Het onderzoek vergelijkt de effecten van 4 antipsychotica en relateert dit aan de gemiddelde prestaties van bestuurders. In de tests én de rijsimulator bleek het effect van amisulpride minder te zijn dan bij (in oplopende volgorde van beïnvloeding) quetiapine, flupentixol of haloperidol.
Soyka M, Winter C, Kagerer S, Brunnauer M, Laux G, Möller H-J. Effects of haloperidol and risperidone in psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. Journal of Psychiatric Research 2005; 39: 101-108. Clinical Trial	Deelnemers 40 patiënten met schizofrenie (20 haloperidol, 20 risperidon) en 19 gezonde vrijwilligers Medicatie Haloperidol 10,4 mg/dag (5-30 mg) Risperidon 4,6 mg/dag (4-8 mg) Moment van meting Voorafgaand aan ontslag uit kliniek.	Studieopzet Niet-gerandomiseerde, observationele studie met controlegroep van gezonde vrijwilligers, gematcht op leeftijd en opleidingsniveau. De patiënten voldeden aan de ICD-10 en DSM-IV criteria voor schizofrenie of schizo-affectieve stoornis. Ze waren opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis, klinisch stabiel en hadden steady state van medicatie bereikt. Uit het onderzoeksverslag blijkt niet duidelijk hoe lang de behandelingen al plaatsvonden. In elk geval vonden de metingen plaats in steady state condities en verbleven de patiënten gemiddeld 6,2 (haloperidol) of 6,8 (risperidon) weken in de kliniek. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> De patiënten ondergingen een testbatterij met 4 tests (ART-90), gericht op verkeerssituaties en gebruikt in Duitsland om rijgeschiktheid te bepalen. Deze bestond uit: • Een peripheral vision test (PVT) met tracking taak ter bepaling van visuele perceptie, verdeelde aandacht, sensorimotorische functies en reactietijden. • Een tachiscopische test (TT15) ter bepaling van de snelheid van informatie verwerking.

		Beide groepen hadden significant minder correcte antwoorden dan de controlegroep. • De Reactive Stress Tolerance Test (RST3) die vooral Aandacht en informatieverwerking meet. • De Attention test (Q1) om vigilantie onder monotone omstandigheden te meten. Resultaten • Bij de PVT met tracking taak was er een significant verschil tussen haloperidol en risperidon, maar niet tussen risperidon en de controlegroep. Beide groepen vertoonden een significante verslechtering bij de tracking task t.o.v. de controlegroep. • In de tachiscopische test hadden beide groepen significant minder correcte antwoorden dan de controlegroep. • Bij de reactive stress tolerance test had de haloperidolgroep minder correcte reacties dan de risperidon groep. Beide groepen presteerden significant slechter dan de controle groep. • In de aandachtstest Q1 voltooide de risperidongroep meer opdrachten dan de haloperidolgroep. Beide groepen presteerden significant slechter dan de controle groep. Van de haloperidolgebruikers voldeed slechts 1 patiënt (5%) aan de criteria voor rijgeschiktheid. Bij de risperidongebruikers waren dat er 7 (35%) en van de controlegroep 16 (85%). Matig presteerden 7 (35%) van de haloperidolgebruikers, 8 (40%) van de risperidongebruikers en 3 (15%) van de deelnemers aan de controlegroep. Van 'slechte prestatie' ('very low performance') was sprake bij 12 (60%) van de haloperidolgebruikers, 5 (25%) van de risperidongebruikers en geen van de deelnemers aan de controlegroep. Opmerkingen KNMP De slechte prestaties kunnen natuurlijk ook veroorzaakt worden door de onderliggende aandoening van de patiënten.
Kagerer S, Winter C, Möller H-J, Soyka M. Effects of haloperidol and atypical neuroleptics on psychomotor performance and driving ability in schizophrenic patients. Neuropsychobiology 2003; 47: 212-218. Clinical Trial	Deelnemers 49 patiënten met schizofrenie Medicatie Haloperidol 4-30 mg per dag (20 patiënten) Atypische antipsychotica (aantal, middel, gemiddelde dosering:) clozapine 285 mg (n=5), amisupride 625mg (n=4), risperidon 5mg (n=7),	Studieopzet Niet-gerandomiseerde, observationele studie. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname De patiënten ondergingen een testbatterij met 4 tests (ART-90), gericht op verkeerssituaties en gebruikt in Duitsland om rijgeschiktheid te bepalen. Deze bestond uit: • Een peripheral vision test (PVT) met tracking task ter bepaling van visuele perceptie, verdeelde aandacht, sensorimotorische functies en reactietijden. • Een tachiscopische test (TT15) ter bepaling van de snelheid van informatie verwerking. • De Reactive Stress Tolerance Test (RST3) die vooral Aandacht en informatieverwerking meet. • De Attention test (Q1) om vigilantie onder monotone omstandigheden te meten.

	quetiapine 744mg (n=8), olanzapine 21,25 mg (n=4) ziprasidone 80 mg (n=1) Moment van meting Voorafgaand aan ontslag uit kliniek. Rond 5,7 weken gebruik (haloperidol) 9,7 weken (overige middelen)	Resultaten Van de haloperidolgebruikers presteerden 70% slecht (very low performance) in vergelijking met ca 43% van de gebruikers van de atypische antipsychotica. 24% presteerde matig (andere gebruikers 38%). Slechts 1 (5%) haloperidolgebruiker slaagde voor alle deelttests zonder grote fouten en kon als rijgeschikt worden beschouwd. Van de patiënten met atypische antipsychotica konden 7 patiënten (24%) rijgeschikt worden beschouwd. Opmerkingen KNMP De slechte prestaties kunnen natuurlijk ook veroorzaakt worden door de onderliggende aandoening van de patiënten.
Noh S, Na E, Park SJ, Kim SH, Evins AE, Roh S. Effects of various antipsychotics on driving-related cognitive performance in adults with schizophrenia. J Psychiatr Res. 2020 Dec;131:152-159 Clinical trial	Deelnemers 102 patiënten met schizofrenie Doseringen (gemiddeld) haloperidol 5 mg risperidon 4 mg olanzapine 10 mg aripiprazol 15 mg paliperidon 9 mg Moment van meting Dit staat niet vermeld, maar aangenomen kan worden na zeker meerdere weken gebruik.	Onderzoeksopzet Van de 102 patiënten gebruikten 15 haloperidol, 14 olanzapine, 28 risperidon, 28 aripiprazol en 17 paliperidon. Leeftijd 18-65 jaar (gemiddeld 43 jaar). <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> Er werd gebruik gemaakt van de testbatterij CPAD (Cognitive Perceptual Assessment for Driving) met de tests depth-perception, sustained-attention, divided-attention, Strooptest, digit span, field dependence, and trail-making A and B. Resultaten Van de haloperidolgebruikers scoorden 33% voldoende voor de test, Van de olanzapine- en risperidongebruikers scoorden 57% voldoende, van de gebruikers van aripiprazol 75% en van paliperidon 82%. Opmerkingen KNMP De patiënten gebruikten ook comedatie (benzodiazepines, antidepressiva en anticholinergica). Bij de haloperidolgebruikers was dat zeker 40% en veel meer dan bijvoorbeeld de olanzapinegebruikers (slechts 1 persoon). Dit kan de interpretatie van de onderlinge verschillen beïnvloeden. Vertekening van de onderlinge verschillen kan ook optreden doordat de ziekte duur van haloperidolgebruikers langer was dan die van de andere patiënten (gemiddeld 24 jaar en voor de andere middelen tussen 10 en 19 jaar); de dosering (in chloorpromazine-equivalenten) hoger was en het opleidingsniveau van de aripiprazolgebruikers 4 jaar langer was dan dat van mensen die de andere antipsychotica gebruikten.
Berghaus, Sticht, Grellner, Lenz, Naumann, Wiesenmüller Meta-analysis of empirical studies concerning the effects of medicines and illegal drugs including pharmacokinetics on safe driving. DRUID Deliverable 1.1.2b 15-12-2010 Betts TA, Clayton AB, Mackay GM. Effects of four commonly-used tranquillizers on low-speed driving performance tests. Br Med J. 1972 Dec 9;4(5840):580-4.		

Legangneux E, McEwen J, Wesnes KA, Bergougnan L, Miget N, Canal M, L'Heritier C, Pinquier JL, Rosenzweig P. The acute effects of amisulpride (50 mg and 200 mg) and haloperidol (2 mg) on cognitive function in healthy elderly volunteers. J Psychopharmacol. 2000 Jun;14(2):164-71.

Pretorius JL, Phillips M, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of clozapine and haloperidol on some autonomic and psychomotor functions, and on serum prolactin concentration, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2001 Sep;52(3):322-6

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Oral formulation - category II (moderate influence on fitness to drive), [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] Parenteral administration (i.v., i.m) - category III (severe influence on fitness to drive). [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time and that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) - Advise the patient not to drive for the first few days of treatment or until the next visit after the start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights) - Advise the patient not to drink alcohol when taking this medicine. - In short-term use (eg intractable hiccup, nausea and vomiting), inform your patient that his/her response is still reduced for approximately 24 hours. Advise the patient not to drive then. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Haldol 10 mg tablet 23-05-2019 en Spc Haldol 5 mg/ml, oplossing voor injectie.23- 01-2020	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen HALDOL heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enige mate van sedatie of verminderde alertheid kan optreden, met name bij hogere doses en aan het begin van de behandeling en kan door alcohol worden versterkt. Het is aanbevolen patiënten te adviseren om tijdens de behandeling geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot hun gevoeligheid bekend is. 4.8 Bijwerkingen de meest gemelde bijwerkingen [van belang voor verkeersdeelname:] extrapiramidale aandoening (34%), insomnia (19%), agitatie (15%), hyperkinesie (13%), hypertonie (7%), orthostatische hypotensie (7%), dystonie (6%) en somnolentie (5%). Verder genoemd: Visuele stoornis (1-10%) Wazig zien (<1%) Verwarde toestand (0,1-1%)
SPC Haldol decanoas 50 mg/ml oplossing voor injectie 13-07-2020	Tekst onder 4.7 gelijk aan hierboven (10 mg tabletten) 4.8 Bijwerkingen de meest gemelde bijwerkingen [van belang voor verkeersdeelname:] extrapiramidale stoornis (14%), tremor (8%), parkinsonisme (7%), spierrigiditeit (6%) en somnolentie (5%). Verder staat genoemd Sedatie (1-10%) Wazig zien (0,1-1%)

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	18-07-2022

