

OVER ENKELE BIJWERKINGEN VAN PSYCHOFARMACA BIJ LANGDURIGE EN GECOMBINEERDE TOEDIENING

door Dr. W. K. GAULHOFER, internist

(uit het Provinciaal Ziekenhuis te Santpoort. Geneesheer-directeur:
J. C. Noordzij)

Een bespreking van het werk van de internist in het psychiatrische ziekenhuis zou zeer onvolledig zijn, als zijn bemoeienissen met bijwerkingen van psychofarmaca niet ter sprake zouden komen. Zeker bij de helft van de internistische consulten in de psychiatrische ziekenhuizen spelen deze bijwerkingen een rol, hetzij als zekere, hetzij als mogelijke oorzaak van de verschijnselen, die de internist ter beoordeling worden aangeboden. Denkt u maar aan veel voorkomende verschijnselen zoals koorts, misselijkheid, braken, oedeem, huiduitslagen en jeuk, die alle door geneesmiddelen kunnen worden veroorzaakt.

De meeste patiënten in het psychiatrische ziekenhuis krijgen tegenwoordig psychofarmaca toegediend. Op een willekeurig gekozen afdeling van het Provinciaal Ziekenhuis te Santpoort b.v. waren er onder 179 patiënten slechts 15, die geen psychofarmacon * kregen. Van de overige patiënten kregen 54 één psychofarmacon, de anderen kregen meer dan één psychofarmacon, zoals uit het bijgaande staatje blijkt. 23 Patiënten kregen zelfs 5 of meer medicamenten. Bijna tweederde der patiënten kreeg dus meer dan één psychofarmacon toegediend.

Figuur 1. Aantal psychotrope medicamenten * ingenomen door 179 patiënten van een afdeling van een psychiatrisch ziekenhuis.

geen medicament	15 patiënten
een medicament	54 patiënten
twee medicamenten	48 patiënten
drie medicamenten	23 patiënten
vier medicamenten	16 patiënten
vijf medicamenten	11 patiënten
zes medicamenten	10 patiënten
zeven medicamenten	2 patiënten

De zich in deze getallen weerspiegelende tendens geneesmiddelcombinaties toe te passen, acht ik een veel risico's inhoudende ontwikkeling, die op het team der behandelende artsen een grote verantwoordelijkheid legt. Het is mijn bedoeling enkele punten van de problematiek, die met de toediening van geneesmiddelcombinaties verband houdt, met u te bezien.

In ieder geval verhoogt de toediening van meerdere geneesmiddelen de

* Tot de psychofarmaca worden hier ook de klassieke sedativa, de anti-epileptica en de anti-parkinsonmiddelen gerekend.

kans op bijwerkingen. Dat ook de diagnostiek van bijwerkingen bij toediening van geneesmiddelcombinaties moeilijk kan zijn, belicht de volgende ziektegeschiedenis:

Mej. G., oud 57 jaar, die herhaaldelijk wegens schizofrenie was verpleegd, wordt in aansluiting aan een proefexcisie uit haar rechter mamma opnieuw psychotisch opgenomen. Zij krijgt als medicatie, nadat toediening van slechts enkele medicamenten niet voldoende was om haar onrust en excitatie te dempen: Taractan, Serpasil, Luminal, paraldehyde en Vesparax (dat Atarax en twee barbituraten bevat). Wegens diabetes mellitus gebruikt ze Artosin, wegens een urineweginfectie Negram. Geleidelijk ontwikkelen zich subfebriele temperaturen, die tenslotte in hoge remitterende koorts overgaan, waarbij patiënte heftig transpireert. Bij intern onderzoek, dat bij deze onrustige, weinig coöperatieve patiënte niet eenvoudig is, worden geen aanknopingspunten voor infectie gevonden. De urine bevat nog slechts enkele leukocyten per gezichtsveld van het sediment. In het bloed is het aantal leukocyten niet toegenomen. De bezinking is niet verhoogd. Het bloedsuikergehalte is niet te laag.

De vermoedelijke diagnose wordt gesteld op geneesmiddelkoorts. Besloten wordt de medicatie zo snel mogelijk te reduceren. In eerste instantie worden Negram, Taractan, Luminal en Vesparax gestaakt. Helaas heeft dit noch op de eerste dag na de staking noch daarna enig koortsverlagend effect. Op de vierde dag na het staken van de eerste medicamenten worden ook nog Serpasil en Artosin weggelaten.

Het laatste wordt door insuline vervangen. Nog steeds daalt de koorts niet en de patiënte wordt steeds moeilijker hanteerbaar. Eindelijk, 8 dagen na het begin van onze geneesmiddelenonttrekking daalt de koorts. Het wordt nu nodig, om het enige nog overgebleven sedativum paraldehyde met Siquil te combineren. Er volgt een lichte temperatuurstijging en daarna een definitieve daling tot de norm. Ook de transpiratie verdwijnt.

Wij hadden hier dus inderdaad te maken met een geneesmiddelenkoorts, waarschijnlijk veroorzaakt door Artosin, reserpine of beide preparaten. Dank zij verschillende omstandigheden zijn wij erin geslaagd, al in acht dagen de diagnose te stellen en de geëigende maatregelen te nemen.

Onze patiënte had gelukkig naast de geneesmiddelenkoorts geen ander koortsverwekkend proces, zij werd ook gelukkig niet met intramusculaire injecties van neuroleptica behandeld, die zeer frequent koorts en bezinkingsverhoging veroorzaken.

De behandelende psychiater was bereid verscheidene geneesmiddelen tegelijk te staken en niet een voor een. Hij was bereid ze niet trapsgewijs, zoals Battagay voorstelt, maar ineens te staken. Tenslotte zat de psychische toestand van de patiënte mee, die toevoeging van nieuwe medicamenten eerst 8 dagen na begin van onze geneesmiddelvermin-

deringen noodzakelijk maakte. Niet zelden is het wel noodzakelijk de gestaakte medicamenten snel door andere te vervangen, die soms meer of minder verwant zijn aan de gestaakte medicamenten en een nieuwe bron van koortsreacties kunnen zijn.

Andere geneesmiddelencombinaties, die de internist vaak aan het ziekbed doen verschijnen, zijn die, welke bij de thans gebruikelijke slaapkuren worden gegeven, waarbij een fenothiazin derivaat gecombineerd wordt met Phenergan en met een of ander barbituraat. Men ziet hierbij minder vaak ongunstige psychische nareacties dan na de vroeger gebruikelijke Somnifen-kuur, maar vaker febriele reacties.

Ik wilde op twee omstandigheden wijzen, die het optreden van koorts hierbij begunstigen. In de eerste plaats, dat vele patiënten vooraf percutaan met antihistaminezalven tegen antihistaminica maar ook tegen de verwante fenothiazin derivaten zijn gesensibiliseerd. Van Prof. M. K. Polano heb ik gehoord, dat in de Verenigde Staten antihistaminezalven op verzoek van de A.M.A. uit de handel genomen zijn, en hij is van mening, dat eenzelfde maatregel ook in Nederland aanbeveling zou verdienen. Antihistaminezalven, bijv. Phenergan-crème hebben zijns inziens geen enkel voordeel boven de orale toediening van antihistaminica. Ten tweede krijgt men de indruk, dat vele patiënten bij hun intrede in de psychiatrische inrichting al gesensibiliseerd zijn tegen fenothiazin derivaten blijkens veelvuldige verhogingen van de transaminaaseactiviteit, die men bij het opname-onderzoek van nieuwe patiënten vindt, nog vóór ze klinisch-medicamenteus zijn behandeld.

Een andere geneesmiddelencombinatie, die enkele jaren geleden in Santpoort veel toepassing vond wegens haar gunstige invloed op depressies, is de combinatie Nozinan-Tofranil. Als internist zag ik haar niet zo graag, omdat ik de indruk had, dat ze trombosebevorderend werkt. We probeerden dan ook de patiënt tijdens deze combinatiebehandeling zoveel mogelijk mobiel te houden, indien dit tenminste door tensiedaling, die men hierbij eveneens veel zag, niet onmogelijk werd gemaakt.

Mag ik u nu als curiosum een medicatielijst laten zien, die ik van elders ter inzage mocht ontvangen, van een patiënt, die misschien wel kampioen van Nederland geneesmiddelenlikken is. Ik ga ervan uit, dat zijn medicatiepakket weloverwogen gekozen werd voor de bestrijding van uiteenlopende verschijnselen; onze therapie moet immers bij gebrek aan causale mogelijkheden veelal symptomatisch blijven.

Figuur 2. Multimedicamenteuze behandeling van een patiënt.

Hij kreeg dagelijks:

- Dominal
- Neuleptil
- Nozinan
- Valium
- Luminal

Chloralhydraat
 Antrenyl
 Ephedrine
 Fenistil
 Phenergan
 Disipal
 Istizin
 Maagpoeders
 Vitamine-B-complex
 Pepsine
 Benzosulfonaat
 Complamin

U zult het waarschijnlijk met mij eens zijn, dat deze wijze van medicatie geen navolging verdient. Ik geloof niet, dat het geoorloofd is, een patiënt aan het risico van sensibilisatie door 17 verschillende medicamenten bloot te stellen nog afgezien van de totale onbekendheid met de niet-sensibiliserende invloed, die deze geneesmiddelen op talrijke lichaamsprocessen kunnen hebben.

Een van uw collega's, de Zwitserse psychiater Labhardt, werkzaam bij Prof. Kielholz te Basel, dus op korte afstand van de grote Zwitserse geneesmiddelenfabrieken heeft in een beschouwing in *Praxis* eenzelfde mening naar voren gebracht.

Men moet — meent hij — zijn therapeutisch doel in de psychiatrie altijd zien te bereiken — zeker bij ambulante behandeling — met één enkel geneesmiddel. Mocht dit om bepaalde redenen niet mogelijk zijn, dan vermijde men in ieder geval:

1. Combinatie van MAO-remmers met fenothiazineachtige antidepressiva, maar ook met alle andere fenothiazinen wegens de kans op gevaarlijke, zelfs dodelijke bijwerkingen. Nelemans acht het zelfs verstandig, MAO-remmers, met geen enkel ander geneesmiddel te combineren.
2. Combinatie van twee of meer antidepressiva met elkaar. Zij verbeteren elkaars werking nauwelijks, maar elkaars bijwerkingen sterk.
3. Combinatie van dempende en bloeddrukverlagende neuroleptica en antidepressiva met elkaar, omdat moeheid en duizelingen hierdoor op de voorgrond komen.
4. Combinatie van reserpine met insulinetoediening vooral in hoge doses. Ik zou hieraan willen toevoegen, combinatie van reserpine met elektroshock en narcose.

Volgens anderen biedt ook combinatie van neuroleptica met ataractica alleen in bepaalde gevallen voordelen. Over het algemeen vermijde men deze combinatie wegens de vaak onvoorziene en grillige werkingsversterkingen.

Tenslotte zou ik nog gaarne iets willen zeggen over de invloed van langdurige toediening van psychofarmaca, alleen of in combinatie, op het witte bloedbeeld. In het Provinciaal Ziekenhuis te Santpoort controleren wij sinds 1962 het aantal leukocyten intensiever dan vroeger vooral in de eerste drie maanden na een eerste toediening van een psychofarmakon of na wisseling van medicatie. De opzet hiervan was in de eerste plaats het opsporen van agranulocytoses. Sinds 1955 hebben wij inderdaad hiermede drie gevallen van volledig ontwikkelde agranulocytoses opgespoord, allen veroorzaakt door Nozinan in combinatie met andere geneesmiddelen en bovendien een aantal gevallen van granulocytopenie, waarbij staken van de medicatie het aantal granulocyten snel weer deed stijgen. In de loop van dit onderzoek kwamen we in 1964 een 60-jarige patiënte tegen, die sinds jaren met antihypertensiva o.a. met reserpine werd behandeld en sinds maanden een hardnekkige leukopenie (3000 of minder leukocyten met mm^3) met relatieve lymfopenie en neutrofilie vertoonde. Bij nader onderzoek bleek zij te lijden aan lupus erythematoses generalisatus zonder huid- of gewrichtsafwijkingen, maar met endocarditis en nierfunctiestoornissen. Op de gebruikelijke behandeling met bijnierschorssteroiden flikkerde haar psychose op, zodat het steroid snel moest worden gestaakt. Patiënte overleed binnen enkele maanden. Bij obductie werden de voor erythematoses kenmerkende hart- en nierlaesies gevonden.

In 1965 spoorden wij bij de leukocytencontrole een tweede geval van lupus erythematoses op. Dit was een 63-jarige vrouw met hardnekkige leukopenie, eveneens met een relatief hoog percentage granulocyten en pseudopositieve luesreacties. Patiënte leed tevens aan bloedingen door trombocytopenie en miltvergroting. Gelukkig verdroeg deze patiënte prednisolon (5 mg) goed. De leukocyten stegen boven 3000 en de bloedingen hielden op, ook al stegen de trombocytenaantallen niet.

In mei 1966 viel onze aandacht op een publikatie van Lee e.a. in 'Archives of Internal Medicine'. Het was hem gebleken, dat onder 1193 gevallen van gegeneraliseerde lupus erythematoses in 12% langdurige toedieningen van geneesmiddelen aan het uitbreken van ziekteverschijnselen waren voorafgegaan. Behandelde men deze toestanden alleen met bijnierschorssteroiden, dan verliep de ziekte in de meeste gevallen progressief. Combineerde men de toediening van bijnierschorssteroiden met staken van de langdurig gegeven medicatie, dan was het verdere ziekteverloop in de regel gunstig. Als lupus erythematoses ontketenende medicamenten noemt Lee antihypertensiva o.a. Apresoline en reserpine, antiëpileptica, waaronder difantoïne, en antituberculotica o.a. isoniazide. Neuroleptica, met name fenothiazinederivaten worden in zijn publikatie niet genoemd. Wel het ataracticum meprobaat. Lee is van mening, dat ongeveer 1% van alle mensen een lupusdiathese heeft, die door langdurige toediening van medicamenten kan worden geactiveerd. Na lezing van deze mededeling hebben wij bij de

leukopenieën in het Provinciaal Ziekenhuis te Santpoort aan het zoeken naar lupus erythematoses bijzondere aandacht besteed. Het gelukte ons nóg een volledig ontwikkelde erythematoses op te sporen bij een 70-jarige vrouw. In drie gevallen werden positieve serologische LE-tests met dubieuze LE-celfenomenen gevonden bij patiënten met sinds maanden bestaande leukopenie. Al deze patiënten stonden langdurig onder behandeling met combinaties van psychofarmaca. Allen hadden relatief weinig lymfocyten en relatief veel granulocyten.

Dit houdt dus in, dat we op een psychiatrische ziekenhuisbevolking van 1150 mensen in 3 jaar tijds 3 zekere gevallen en drie waarschijnlijke gevallen van lupus erythematoses zijn tegengekomen. Dit is een zeer hoog percentage, gezien het feit, dat volgens Prof. Polano 2 huisartsen samen in hun gehele leven niet meer dan één geval van lupus erythematoses zien.

Ik weet, dat ik met het noemen van deze frequentiecijfers niets heb bewezen aangaande een oorzakelijke rol van langdurig toegediende psychofarmaca bij lupus erythematoses.

Ik wilde u er alleen maar op wijzen, dat een dergelijke rol mogelijk en zelfs waarschijnlijk is. En alleen al de mogelijkheid van een dergelijk verband legt ons de plicht op, met langdurige toediening van neuroplegica zo zuinig mogelijk te zijn. Dit doel kan men mijns inziens bereiken, door zich bij het voorschrijven van geneesmiddelcombinaties uiterste beperking op te leggen.

Een goed hulpmiddel hierbij kunnen o.a. de te Santpoort gebruikte geneesmiddelregistratiekaarten zijn, met behulp waarvan de medicaties der patiënten regelmatig worden gecontroleerd en zonodig gewijzigd.

SAMENVATTING

Toediening van geneesmiddelcombinaties verhoogt de kans op bijwerkingen en bemoeilijkt de diagnose ervan. Dit wordt aan de hand van enkele voorbeelden toegelicht. Gewezen wordt op de relatief hoge frequentie van lupus erythematoses generalisatus in een psychiatrisch ziekenhuis (drie zekere en drie waarschijnlijke gevallen in 3 jaar) en op het mogelijke verband hiervan met langdurige toediening van medicamenten met name van psychofarmaca.

SUMMARY

The use drug-combinations increases the risk of side-effects and makes the diagnoses of these side-effects more difficult. The writer refers to the relatively high incidence of systemic lupus erythematosus in a mental hospital (three certain and three probable cases in three years) and discusses a likely connection with the prolonged administration of psychotropic drugs.

LITERATUUR

- Labhardt, F. (1964) — *Praxis* 53, 1553.
Lee, S. L. e.a. (1966) — *Arch. Int. Med.* 117, 620.
Nelemans, F. A. (1966) — *Ned. T. Geneesk.* 110, 1704.
Polano, M. K. (1966) — Boerhaave-Cursus, Dermatologie voor huisartsen