

Polyfarmacie en irrationele combinaties van psychofarmaca bij verblijfspatiënten in het APZ: kunstfout of onvermijdelijk?

C.M. STERRENBURG-VAN DE NIEUWEGIESSEN, A.J.M. LOONEN,
J.B. BAKKER

ACHTERGROND Bij langdurig opgenomen chronische patiënten komt het regelmatig voor dat twee of meer psychofarmaca worden gecombineerd. Vanuit theoretisch oogpunt zijn deze combinaties soms niet logisch.

DOEL Polyfarmacie en irrationele combinaties inventariseren in de klinische praktijk.

METHODE In een populatie van 127 langdurig op open verblijfsafdelingen opgenomen patiënten onderzochten wij per woonvoorziening (indirect gekoppeld aan de intensiteit van zorg) de mate waarin combinaties van psychofarmaca werden voorgeschreven, de aard van deze combinaties (combinaties van stoffen met al of niet sterk op elkaar gelijkende farmacologische eigenschappen), de redenen van dit medicatiebeleid en de relatie met de DSM-IV diagnose.

RESULTATEN Vierentwintig procent van de totale populatie bleek vier of vijf psychofarmaca te gebruiken, waarbij in 89% van de gevallen irrationele combinaties voorkwamen. In de groep van gebruikers van vier en vijf psychofarmaca bevonden zich overwegend (partieel) therapieresistente patiënten met schizofrenie van het ongedifferentieerde en gedesorganiseerde type en een schizoafectieve psychose. Bij de totale groep van gebruikers van vier en vijf psychofarmaca kwamen relatief meer ontwikkelings- en persoonlijkheidsstoornissen voor. Het percentage gebruikers van vier en vijf psychofarmaca nam toe met de intensiteit van zorg. Irrationele combinaties waren na langdurige behandeling tot stand gekomen bij patiënten met complexe symptomatologie. Op basis van literatuuronderzoek wordt een opsomming gegeven van mogelijke behandelingen bij therapieresistentie en bij gedragsproblematiek. Aanbevelingen worden gedaan voor verder onderzoek naar de waarde van toevoeging van een tweede hoogpotent antipsychoticum bij therapieresistentie voor clozapine, en voor bevordering van de kwaliteit van het voorschrijven van laagpotente antipsychotica en benzodiazepinen als additie bij bijkomende gedragsproblemen.

CONCLUSIE Polyfarmacie en irrationele combinaties komen veelvuldig voor bij verblijfspatiënten in het algemeen psychiatrisch ziekenhuis en lijken onvermijdelijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 565-574]

TREFWOORDEN polyfarmacie, therapieresistentie

Iedere psychiater die ervaring heeft met de behandeling van langdurig opgenomen chronische patiënten, zal de volgende situatie herken-

nen: bij de eerste kennismaking met deze patiënten valt op dat sommigen een uitgebreide lijst met vaak niet logisch ogende combinaties van

psychofarmaca gebruiken. De handen jeuken dan om deze lijsten te gaan saneren en de overbodige medicatie volgens de vigerende richtlijnen af te bouwen. Enige tijd later moet men tot zijn schaamte erkennen dat bij sommigen, na moeizame decompensaties en crisissituaties, de lijst weer even (zo niet meer) uitgebreid en irrationeel is, en dat dit helaas noodzakelijk was om wederom stabilisatie te bereiken. In de praktijk worden vaak twee of meer antipsychotica voorgeschreven. Bij een recente inventarisatie onder 957 opgenomen schizofrene patiënten in Hong Kong bleek meer dan tweederde van de patiënten twee of meer antipsychotische medicijnen te krijgen (Yip e.a. 1997).

Onze hypothese is dat het klinisch beeld en de woonsetting, die indirect een maat is voor de intensiteit van zorg, het voorschrijfbeleid bepalen. Daarom willen wij onderzoeken hoe vaak polyfarmacie voorkomt in een groep chronische verblijfspatiënten, hoe vaak dit leidt tot irrationele combinaties, en inventariseren wij welke redenen er zijn om deze combinaties voor te schrijven.

METHODE

Op de onderzoeksdatum (3-6-1998) is door

de apotheek een uitdraai gemaakt van de op die dag op voorschrift gebruikte medicatie van alle in het Cluster Open Verblijf van het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis opgenomen patiënten. In het voorafgaande jaar was, na wisseling van behandelaar, in de dagelijkse praktijk bij een aantal patiënten de medicatie gesaneerd of gewijzigd in modernere middelen. Indien vorige behandelaars de ervaring hadden dat saneren tot decompensaties leidde, of als veranderingen bij de patiënt op grote weerstand stuitten, was ervan afgezien om dit nogmaals te proberen.

Een inventarisatie vond plaats van het aantal verschillende psychofarmaca dat per patiënt gebruikt werd (antipsychotica, antidepressiva, benzodiazepinen, sederende antihistaminica, lithium en anticonvulsiva, exclusief 'zo-nodig' medicatie). Het doseringsniveau is buiten beschouwing gelaten.

In dit descriptieve onderzoek is een uitsplitsing gemaakt volgens de indeling naar woonvoorziening, die een indicatie geeft van de intensiteit van zorg.

In tabel 1 is te vinden welke combinaties van psychofarmaca door ons als rationeel en irrationeel werden gedefinieerd. Verder is in de groep met irrationele combinaties gekeken naar de

TABEL 1 Aard van combinaties van psychofarmaca, rationeel versus irrationeel

Combinatie	Hoogpotent antipsychoticum	Laagpotent antipsychoticum	Benzo-diazepine	Stemmingsstabilisator	Anti-depressivum	Anti-histaminicum
Hoogpotent antipsychoticum	IRR	R	R	R	R	R
Laagpotent antipsychoticum	R	IRR	IRR	R	R	IRR
Benzodiazepine	R	IRR	IRR	R	R	IRR
Stemmingsstabilisator	R	R	R	R	R	R
Antidepressivum	R	R	R	R	-	R
Antihistaminicum	R	IRR	IRR	R	R	-

IRR = irrationeel

R = rationeel

- = komt niet voor

voorgeschiedenis die geleid heeft tot het instellen van deze combinaties en naar de DSM-IV-diagnosen, conform het behandelplan. Ten slotte is in het bijzonder het voorkomen van combinaties van twee of meer antipsychotica onderzocht en vervolgens de reden voor dit voorschrijfbeleid.

RESULTATEN

Op de onderzoeksdatum bevonden zich 127 patiënten in het cluster, van wie 15 patiënten uit de zogeheten sociowoningen in behandeling zijn bij een psychiater van de polikliniek en de overige 112 in behandeling bij onderzoeker (C.M. Sterrenburg). De onderzoekspopulatie is gehuisvest in drie vormen van open woonvoorzieningen op en aan de rand van de centrale locatie van het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis, die verschillen in intensiteit van behandeling. Zo krijgen de patiënten in de sociowoningen (30 plaatsen) dagelijks één uur begeleiding; voor de patiënten op de woonafdelingen (50 plaatsen) is er vierentwintiguursbegeleiding en voor de verblijfsafdelingen (47 plaatsen) geldt vierentwintiguurs intensieve begeleiding en structurering.

In tabel 2 is te zien dat irrationele combinaties op alle woonafdelingen voorkomen, in totaal 39 maal (31%), en met name bij patiënten met vier of vijf psychofarmaca (27 maal bij 31 patiënten, 89%). Het komt verder nog voor bij 11 van de 33 patiënten met drie psychofarmaca (33%) en

slechts bij 1 patiënt met twee psychofarmaca. Opvallend is dat het percentage patiënten met vier of vijf psychofarmaca toeneemt met de intensiteit van zorg. In de sociowoningen betreft dit 5 van de 30 patiënten (16%), in woonvoorzieningen met vierentwintiguursbegeleiding 10 van de 50 (20%) en in verblijfsafdelingen met intensieve zorg 16 van de 47 patiënten (34%).

Antipsychotica Er is gekeken naar het totale aantal gevallen waarbij twee antipsychotica gecombineerd zijn. Combinaties komen in totaal bij 54 patiënten voor (42,5%). In twee gevallen betreft het een combinatie van een depotpreparaat met een klassiek oraal toegediend antipsychoticum. Bij 35 patiënten is aan een hoogpotent antipsychoticum (zowel klassiek als atypisch) een laagpotent antipsychoticum toegevoegd ter bestrijding van agitatie en onrust (deze combinatie is aangemerkt als een rationele combinatie). In 17 gevallen is een atypisch antipsychoticum gecombineerd met een klassiek hoogpotent antipsychoticum in verband met therapieresistentie bij instelling op monotherapie met het atypische middel (deze combinatie is aangemerkt als een irrationele combinatie).

Aangezien de groepen met nul tot en met twee psychofarmaca (groep A) en de groepen met vier of vijf psychofarmaca (groep B) duidelijk verschillen in de irrationele combinaties, is gekeken of de diagnosen in deze groepen verschillen.

TABEL 2 Aantal patiënten dat 0 tot 5 verschillende psychofarmaca gebruikt, per woonvoorziening. Tussen haakjes het aantal irrationele combinaties

Aantal psychofarmaca	0	1	2	3	4	5	Totaal
Sociowoningen	2	9	9	5(2)	4(4)	1(1)	30(7)
Woonvoorziening met 24-uurs begeleiding	1	15	9(1)	15(3)	8(8)	2(2)	50(14)
Verblijfsafdeling met intensieve zorg	-	8	10	13(6)	15(11)	1(1)	47(18)
Totaal	3	32	28(1)	33(11)	27(23)	4(4)	127(39)

TABEL 3 Aantal diagnoses op As I per groep, tussen haakjes het percentage

Diagnose DSM-IV As I (codering ICD-9)	Aantal diagnoses op As I per groep, tussen haakjes het percentage	
	Groep A: 0-2 psychofarmaca	Groep B: 4-5 psychofarmaca
Organische persoonlijkheidsverandering (310.10)	0 (0)	2 (6)
Alcoholgerelateerde stoornis (291.10/303.9/305.0)	6 (10)	0 (0)
Psychose NAO (298.9)	5 (8)	5 (16)
Gedesorganiseerde schizofrenie (295.1)	3 (5)	3 (10)
Paranoïde schizofrenie (295.3)	9 (14)	0 (0)
Resttype schizofrenie (295.6)	14 (22)	1 (3)
Ongedifferentieerde schizofrenie (295.9)	15 (24)	11 (36)
Schizoaffectieve stoornis (295.7)	2 (3)	7 (23)
Affectieve stoornis (300.4/296.36)	3 (5)	2 (6)
Geen stoornis op As I	4 (6)	0 (0)
Overige (302.84/307.1)	2 (3)	0 (0)
Totaal	63 (100)	31 (100)

Er zijn opvallende verschillen tussen groep A en B (zie tabel 3). Het meest komen psychotische stoornissen voor, in groep A 48 maal (75%), in groep B 27 maal (90%). Er zijn diagnoses die uitsluitend in één groep voorkomen; in groep A: alcoholgerelateerde stoornissen, schizofrenie van het paranoïde type, en geen stoornis op As I; in groep B: de organische persoonlijkheidsverandering. Wat betreft de groep van schizofrenieën is

verder te zien dat bij groep A het resttype schizofrenie overweegt ten opzichte van groep B, en bij groep B het gedesorganiseerde type, het ongedifferentieerde type en de schizoaffectieve stoornis.

Persoonlijkheidsstoornissen en ontwikkelingsstoornissen komen in groep B percentageel bijna tweemaal zoveel voor als in groep A.

Bij alle 39 patiënten met niet-logische combinaties van psychofarmaca is de voorgeschiedenis bestudeerd om te zien hoe deze combinaties tot stand zijn gekomen. Er zijn globaal drie beloopsvormen te onderscheiden.

Bij 31 patiënten is sprake van zeer complexe symptomatologie (chronische therapieresistente psychosen, met affectieve componenten, zowel depressieve en manische als angst- en dwangverschijnselen, vaak met agitatie en agressie). Zij hebben een voorgeschiedenis met veel behandelingen, vaak met diverse of langdurige opnames op gesloten afdelingen, waarbij veel verschillende psychofarmaca met slecht of matig resultaat zijn voorgeschreven. Uiteindelijk is met een cocktail aan psychofarmaca een evenwicht bereikt, zodat wonen op een open afdeling haalbaar werd, ondanks het feit dat zij nog steeds

TABEL 4 Aantal diagnoses op As II per groep, tussen haakjes het percentage

Diagnose	Aantal diagnoses op As II per groep, tussen haakjes het percentage	
	Groep A:	Groep B:
DSM-IV As II	0-2 psychofarmaca	4-5 psychofarmaca
Persoonlijkheidsstoornis	9 (14)	8 (26)
Zwakbegaafdheid/ lichte zwakzinnigheid	11 (17)	10 (32)
Geen stoornis op As II	43 (69)	13 (42)
Totaal	63 (100)	31 (100)

symptomen vertoonden en ondanks recente decompensaties met crisisopname. Vaak wil de patiënt zelf wel minder medicatie gebruiken – soms wordt medicatie geweigerd – maar bij verlaging van de doses treedt direct een toename op van de symptomen en gedragsstoornissen.

Bij 6 patiënten is sprake van een premorbide persoonlijkheidsstoornis, met name van het afhankelijke en borderline type, met een hoog angstniveau, met in het verleden ernstige depressies of psychotische decompensaties. Deze patiënten gebruiken combinaties met langwerkende benzodiazepinen voor de dagelijkse angst en kortwerkende voor de nacht (in deze groep bevinden zich de enige twee chronische flunitrazepamgebruikers). Zij hebben een goed evenwicht gevonden en functioneren op relatief hoog niveau. Zij willen beslist niet van hun medicatie af, omdat ze bang zijn voor decompensatie. Bij gedwongen veranderingen, bijvoorbeeld wanneer preparaten uit de handel worden gehaald, treedt direct paniek op, en daardoor terugval in functioneren.

Twee patiënten zijn onlangs op atypische antipsychotica ingesteld en momenteel wordt getracht zeer geleidelijk de bijkomende medicatie te verminderen en uiteindelijk te staken.

De situatie waarin bij acute decompensaties medicatie is toegevoegd, waarna bij stabilisatie niet meer is gepoogd deze medicatie weer af te bouwen, is bij de inventarisatie niet aangetroffen.

DISCUSSIE

Bij het onderzoek is alleen aandacht besteed aan het aantal psychofarmaca, niet aan de dosering of mogelijke interacties, omdat daar een andere onderzoekspzet voor nodig is. De keuze van de onderzoekspopulatie vond plaats op praktische gronden; de generalisatiemogelijkheden zijn derhalve beperkt. De diagnoses zijn ontleend aan dossiergegevens die door verschillende psychiaters 'vrij', dat wil zeggen niet op grond van een diagnostisch onderzoeksprotocol, zijn ingevuld.

Polyfarmacie en niet-logische combinaties

blijken vaak voor te komen in de onderzochte chronische verblijfspopulatie, waarbij een relatie gevonden wordt met de intensiteit van zorg (tabel 2). Er is een duidelijke relatie met de diagnose, zowel op As I als As II (tabellen 3 en 4).

Medicatie-richtlijnen zijn geënt op nieuwe, acute gevallen, of op langetermijnbeleid na stabilisatie (NVVP 1998). Polyfarmacie, in de betekenis van het gelijktijdig gebruik van twee of meer medicamenten voor de behandeling van een specifiek symptoom of syndroom, is gebruikelijk, niet alleen als augmentatie ter verbetering van het effect van het eerste middel, maar ook als additie voor bijkomende gedragsstoornissen of comorbide stoornissen, of ter vermindering van bijwerkingen. Medicijnonderzoek vindt overwegend plaats bij geselecteerde groepen ambulante of kort gehospitaliseerde patiënten. Verblijfspatiënten voldoen vaak niet aan de insluitingscriteria door gebruik van comedatie of door non-coöperatie. Patiënten die zeer gedesorganiseerd of manisch zijn, behoren vaak tot de uitvallers bij medicatietrials. Over het beloop van behandelingen bij patiënten die therapieresistent zijn (zelfs voor clozapine), is weinig bekend (Naftolowitz 1995). Met oudere, niet (meer) gepatenteerde stoffen wordt geen onderzoek meer gedaan. Trials met combinaties van twee of meer medicijnen leveren veel methodologische problemen op: er worden hogere eisen gesteld aan randomisatie, grootte en homogeniteit van de onderzoeksgroep, en aan beperking van het aantal combinaties (Dufresne 1995). Voor therapieresistente psychiatrische aandoeningen en probleemgedrag zijn geen richtlijnen voorhanden voor langetermijnbeleid (Louwerens e.a. 1992). De sporadische gematchte, gecontroleerde en dubbelblinde klinische onderzoeken geven geen eenduidige resultaten; in de praktijk wordt dan ook gevaren op ervaring. Op basis van de literatuur kunnen echter wel strategieën bij therapieresistentie worden aangegeven.

Strategieën bij therapieresistentie Bij de behandeling van (schizofrene) psychosen is de richtlijn

te streven naar monotherapie met een antipsychoticum, eventueel te combineren met een benzodiazepine indien sedatie gewenst is (NVVP 1998). Therapieresistentie na behandeling met conventionele antipsychotica komt in 20-40% voor; in dat geval is clozapine het enige middel met 30% kans op succes (Schulz & Buckley 1996). Bij persisterende psychotische symptomatologie (Barnes e.a. 1996), of contra-indicaties voor clozapine, zijn onderstaande stappen te overwegen.

Toevoeging van lithium, met name bij psychomotorische ontremming of een affectieve component. Bij combinatie met een klassiek neurolepticum moet men oppassen voor versterking van het neurotoxische effect (Leutscher e.a. 1993).

Toevoeging van een benzodiazepine. Hier zou een antipsychotische werking van uitgaan (Barnes e.a. 1996), naast het angstdempende en sederende effect, en het effect op vermindering van akathisie en tardieve dyskinesie (Casey 1996). In een recente publicatie wordt gemeld dat diazepam zelfs als monotherapie werkzaam is in de vroegste fase van symptoomexacerbatie om progressie te voorkomen (Carpenter e.a. 1999).

Toevoeging van een anticonvulsivum, namelijk carbamazepine of valproaat. Het is niet bekend of de werking berust op het anti-epileptisch effect bij geringe EEG-afwijkingen of op een specifiek effect op impulsief gedrag (Barnes 1996). Carbamazepine geeft enzyminductie en kan verder in verband met de kans op leukopenie niet gecombineerd worden met clozapine. Recent is melding gedaan van een positief effect van de combinatie van clozapine en lamotrigine, waarbij beïnvloeding via de glutamaatreceptor verondersteld wordt (Dursun e.a. 1999).

Toevoeging van een antidepressivum bij een secundaire depressie. Een combinatietherapie als onderhoudsmedicatie voor deze indicatie is geassocieerd met minder depressieve en minder psychotische recidieven (Siris e.a. 1994). Er zijn geen eenduidige onderzoeksresultaten voor de keuze van een bepaald soort antidepressivum. In sommige gevallen kan een antidepressivum juist de psychose induceren. SSRI's kunnen interacties

veroorzaken; met name fluvoxamine kan de clozapinespiegel sterk verhogen.

Toevoeging van een tweede antipsychoticum. Hoewel dit in de praktijk vaak wordt toegepast, geeft onderzoek hiernaar nog geen eenduidig uitsluitsel over de effectiviteit (Stern 1997). Recente publicaties geven positieve resultaten voor augmentatie met pimozide (Friedman e.a. 1997), sulpiride (Shiloh e.a. 1998), en risperidon (Morera e.a. 1999) bij patiënten met schizofrenie die partieel resistent zijn voor clozapine, en voor augmentatie met risperidon bij standaardneuroleptica (Bacher & Kaup 1996). Gecontroleerde onderzoeken op grotere schaal zijn nodig voor een betrouwbare conclusie. Bij een recent epidemiologisch onderzoek van Waddington e.a. (1998) is een relatie gevonden tussen het gebruik van meerdere antipsychotica en een verhoogde mortaliteit, waarbij geen uitspraak kon worden gedaan over de aard van de relatie.

Verhoging van de dosis. Deze strategie wordt met de nodige restricties genoemd in adviezen over behandeling bij therapieresistentie (Thompson 1994; Conley & Buchanan 1997), hoewel uit onderzoek met gematchte groepen blijkt dat hogere doses niet werkzaam zijn (Barnes 1996). Bij vermoeden van akathisie of parkinsonisme is eerst dosisreductie te overwegen of toevoeging van een anticholinergicum. In individuele gevallen blijkt in de praktijk dat dosisverhoging soms wel een verbetering te zien geeft, maar dat de psychose terugkeert bij dosisverlaging, wat mogelijk verklaarbaar is vanuit de biologische spreiding.

Elektroconvulsieve therapie. Bij ernstige therapieresistente psychoses is ECT te overwegen. De werkzaamheid is beter bij een kortdurende psychose, bij een acuut begin, en bij affectieve symptomen (Krueger & Sackeim 1996). Een speciale indicatie is de (letale) katatonie.

Er wordt nog onderzoek gedaan naar de toepassing van een aantal middelen bij therapieresistentie. Het gaat hierbij om middelen als reserpine, cholecystokinine (CCK), endorfines, vasopressine, GABA-erge middelen, glutami-

nerge agonisten, selegiline, opiaatantagonisten, bromocriptine, clonidine en verapamil (Anderson e.a. 1998), maar dit onderzoek geeft tot nu toe geen bemoedigende resultaten.

Bij bovengenoemde stappen bij therapieresistente psychoses ontstaat alleen bij toevoeging van een tweede hoogpotent antipsychoticum een irrationele combinatie. In ons onderzoek kwam deze situatie 17 maal voor bij 54 patiënten met twee antipsychotica.

Gedragsstoornissen Bij de behandeling van gedragsstoornissen wordt meestal een relatie verondersteld tussen de psychiatrische symptomatologie en de gedragsstoornis. Bij agressie blijken meerdere neurotransmittersystemen betrokken te zijn (Tuinier 1992). In de richtlijnen van de NVVP voor de behandeling van schizofrene psychosen wordt alleen additie met een benzodiazepine genoemd indien sedatie gewenst is. Bij agitatie en agressief gedrag worden vaak laagpotente neuroleptica (zoals chloorprotixeen en pipamperon) voorgeschreven, vanwege het specifieke sedatieve effect. Zelfs het door velen obsoleet geachte middel levomepromazine wordt nog dikwijls ter sedatie voorgeschreven. Andere mogelijkheden zijn (Tuinier 1992): een antihistaminicum (promethazine), propranolol (dat tevens kan worden voorgeschreven bij akathisie, met aandacht voor het mogelijke optreden van hypotensie en depressie), lithium, een anticonvulsivum (met name bij spanning, opwinding, agressie en gewelddadig gedrag), antidepressiva (met name SSRI's zouden werkzaam zijn bij automutilatief gedrag) of stimulantia, bijvoorbeeld methylfenidaat bij ADHD op volwassen leeftijd. Bij de behandeling van angst en slapeloosheid worden benzodiazepinen voorgeschreven, of laagpotente antipsychotica met een angstdempend en/of slaapbevorderend effect (thioridazine, pipamperon), of buspiron.

In de praktijk blijkt dat bij bijkomende gedragsproblemen één toegevoegd middel vaak onvoldoende werkzaam is, soms omdat de dosis wordt beperkt door bijwerkingen. Daarom wor-

den gelijktijdig of aansluitend combinaties van laagpotente antipsychotica, benzodiazepinen of sederende antihistaminica gegeven, waardoor irrationele combinaties ontstaan.

Bij het voorschrijven van benzodiazepinen is er geregeld sprake van combinaties van een langwerkend anxiolyticum en een kortwerkend hypnoticum. Bij schizofrene patiënten kan het voorkomen dat deze combinatie niet meer is af te bouwen zonder recidief van angst, slapeloosheid of gedragsstoornis. Ook bij patiënten met een affectieve of angststoornis, of bij patiënten met een persoonlijkheidsstoornis bij wie een benzodiazepine gegeven wordt ter bestrijding van angst of slapeloosheid, is onze ervaring dat het na twee maanden al heel moeilijk is een toegevoegde benzodiazepine weer af te bouwen, hoewel de kans op afhankelijkheid binnen deze termijn gering zou zijn (Ziekenfondsraad 1999).

CONCLUSIE

In de klinische praktijk komen polyfarmacie en irrationele combinaties veelvuldig voor. Bij ons onderzoek vonden wij onlogische combinaties bij eenderde van de patiënten met drie psychofarmaca, en bij bijna alle patiënten met vier of vijf psychofarmaca. Dit komt vooral voor bij patiënten met complexe problematiek en therapieresistente beelden in voorzieningen voor intensieve zorg. Deze combinaties zijn tot stand gekomen na jarenlange behandeling waarna de problematiek beheersbaar is geworden. Het is daarom maar de vraag of polyfarmacie en irrationele combinaties voor deze categorie patiënten slecht zijn. Misschien getuigt het wel van de kwaliteit van de behandeling dat gezocht wordt naar de optimale combinatie waarmee ook de patiënt tevreden is. Bij deze categorie patiënten stuit men op het spanningsveld tussen protocollaire geneeskunde en 'zorg op maat'. De titel van dit artikel omvat de vraag 'Polyfarmacie en irrationele combinaties van psychofarmaca bij verblijfspatiënten in het APZ: kunstfout of onvermijdelijk?' Het antwoord hierop lijkt te zijn: vooralsnog onvermijdelijk.

Combinaties die nu nog onlogisch genoemd worden, zouden mogelijk na onderzoek in de toekomst toch als logisch kunnen worden aange-merkt. Te strikt toepassen van richtlijnen bij deze populatie zou kunnen leiden tot een onacceptabel aantal decompensaties.

AANBEVELINGEN

Irrationale combinaties kunnen mogelijk worden vermeden indien behandelrichtlijnen de plaats van de in de praktijk veel gebruikte laagpotente antipsychotica beter aangeven: als monotherapie ter vervanging van hoogpotente middelen wanneer sedatie gewenst is, of als additie bij bijkomende gedragsproblemen. Onlogische combinaties die ontstaan door gelijktijdige dosisverhoging van een combinatie van een benzodiazepine met een laagpotent antipsychoticum, kunnen voorkomen worden door de verschillende middelen achtereenvolgens toe te dienen tot de maximumdosis bereikt is. Wanneer voor de eerste maal een benzodiazepine wordt voorgeschreven, is een maximale voorschrijftijd van vier weken aan te bevelen. Het is rationeler één benzodiazepine te geven met variaties in de dosering op verschillende tijdstippen, dan om lang- en kortwerkende benzodiazepinen te combineren.

Bij therapieresistente patiënten dient verder onderzoek gedaan te worden naar de optimale behandel mogelijkheden. Bovendien is meer onderzoek nodig naar de toevoeging van een tweede hoogpotent antipsychoticum aan patiënten die therapieresistent zijn voor clozapine, om conclusies te kunnen trekken over de rationaliteit van deze combinatie.

Ten slotte is nog onderzoek wenselijk naar de mogelijkheden programma's te ontwikkelen om de medicatie te saneren bij patiënten die langere tijd veel psychofarmaca in onlogische combinaties gebruiken, zonder dat terugval optreedt. Winst is mogelijk te behalen bij patiënten die zelf erg bang zijn om hun medicatie te veranderen en die reageren met anticipatieangst bij dreigende vermindering.

LITERATUUR

- Andersson, C., Chaka, M., Mailman, R., e.a. (1998). Emerging roles for novel antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America*, 21, 151-179.
- Bacher, N.M., & Kaup, B.A. (1996). Combining risperidone with standard neuroleptics for refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, letter to the editor, 137.
- Barnes, T.R.E., McEvedy, C.J.B., & Nelson, H.E. (1996). Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 169, 31-40.
- Carpenter, W.T., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., e.a. (1999). Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 299-303.
- Casey, D.E. (1996). Neuroleptic induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In S.R. Hirsch & D.R. Weinberger (red.), *Schizophrenia* (pp. 546-565).
- Conley, R.R., & Buchanan, R.W. (1997). Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 663-674.
- Dufresne, R.L. (1995). Psychiatric Pharmacy Research Workgroup: The promise and pitfalls of polypharmacotherapy in the nineties. *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 789-796.
- Dursun, S.M., McIntosh, D., & Milliken, H. (1999). Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 950.
- Friedman, J., Ault, K., & Powchik, P. (1997). Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biological Psychiatry*, 42, 522-523.
- Krueger, R.B., & Sackeim, H.A. (1996). Electroconvulsive therapy in schizophrenia. In S.R. Hirsch & D.R. Weinberger (red.), *Schizophrenia* (pp. 502-545).
- Leutscher, S., Louwerens, J.W., Korf, J., e.a. (1993). Lithium bij patiënten met schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 35, 453-464.
- Louwerens, J.W., Korf, J., & Sloof, C.J. (1992). De ontwikkeling van een neurolepticum protocol. In C.J. Slooff & W.M.A. Verhoeven (red.), *Opstellen over ontwikkelingen in en rond de verblijfspsychiatrie* (pp. 395-398). Leiderdorp: Reed Healthcare Communications.
- Morera, A.L., Barreiro, P., & Cano-Muñoz, J.L. (1999). Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia, case report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 305-307.
- Naftolowitz, D.F., Donovan, S., & Frances, A. (1995). The new polypharmacy in psychiatry. *CNS Drugs*, 4, 404-409.
- NVVP (1998). Richtlijnen Antipsychoticagebruik bij Schizofrene Psychosen.

- Schulz, S.C., & Buckley, P.F. (1996). Treatment-resistant schizophrenia. In S.R. Hirsch & D.R. Weinberger (red.), *Schizophrenia* (pp. 469-484).
- Shiloh, R., Zemishlany, Z., Aizenberg, D., e.a. (1998). Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 171, 569-573.
- Siris, S.G., Adan, F., Cohen, M., e.a. (1994). Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia: A controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 51, 109-115.
- Stern, R.G., Schneidler, J., & Davidson, M. (1997). Limitations of controlled augmentation trials in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 42, 138-143.
- Thompson, C. (1994). The use of high-dose antipsychotic medication. *British Journal of Psychiatry*, 164, 448-458.
- Tuinier, S. (1992). Medicamenteuze behandelingsmogelijkheden van ernstige gedragsstoornissen. In C.J. Slooff & W.M.A. Verhoeven (red.), *Opstellen over ontwikkelingen in en rond de verblijfspsychiatrie* (pp. 379-385). Leiderdorp: Reed Healthcare Communications.
- Waddington, J.L., Youssef, H.A., & Kinsella, A. (1998). Mortality in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 173, 325-329.
- Yip, K.C., Ungvari, G.S., Cheung, H.K., e.a. (1997). A survey of antipsy-

chotic treatment for schizophrenia in Hong Kong. *Chinese Medical Journal of England*, 110, 792-6.

Ziekenfondsraad, Centrale medisch farmacologische commissie (1999). Benzodiazepines. *Farmacotherapeutisch Kompas*, 10, 69-78.

AUTEURS

C.M. STERRENBURG-VAN DE NIEUWEGIESSEN is arts en clusterbehandelaar van het Cluster Open Verblijf in het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis.

A.J.M. LOONEN is arts/klinisch farmacoloog, verbonden aan het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis.

J.B. BAKKER is psychiater en directeur patiëntenzorg van het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis.

Correspondentieadres: mevrouw C.M. Sterrenburg-van de Nieuwegiessen, Delta Psychiatrisch Ziekenhuis, Postbus 800, 3170 DZ Poortugaal.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-10-1999.

SUMMARY

Polypharmacy and irrational combinations of psychotropics in chronic inpatients – C.M. Sterrenburg-van de Nieuwegiessen, A.J.M. Loonen, J.B. Bakker –

BACKGROUND *In chronic inpatients polypharmacy is common and sometimes the combinations of psychotropics are irrational from a theoretical point of view.*

AIMS *Registration of polypharmacy and irrational combinations in clinical practice.*

METHODS *In this descriptive study of 127 longstay patients in a psychiatric hospital we registered the frequency of polypharmacy, the number of irrational combinations of psychotropics and the reasons to describe these combinations. We tried to find a relation with the type of housing (an indirect measure for the intensity of care) and to the DSM-IV diagnosis.*

RESULTS *We found the use of four or five psychotropics in 24% of the population, in these cases we found irrational combinations in 89%. This group mainly consisted of patients with (partial) therapy-resistant schizophrenia of the undifferentiated and disorganised subtype and with schizoaffective disorder. In the total group of users of four and five psychotropics we found relatively more premorbid personality disorders and mild mental retardation. The percentage of users of four and five psychotropics increased with the intensity of care. Irrational combinations were mainly the result of long-lasting treatment of complex symptomatology.*

Following literature, a list of possible treatments in case of therapy resistance and conduct disorders is given. The authors give recommendations for further research on addition with a second high-potency antipsychotic drug in the case of therapy resistance for clozapine, and for fostering the quality of prescribing low-potency antipsychotic drugs and benzodiazepines for addition in the case of conduct disorders.

CONCLUSIONS Polypharmacy and irrational combinations occur frequently in chronic inpatients and seem inevitable.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 565-574]

KEYWORDS polypharmacy, therapy resistance