

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. Jan van der Meer, Amsterdam; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: Dr. M. N. G. Dukes, H. Olthuis, N. J. Westerman-van der Horst, Leidschendam

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 7, nr. 16

5 oktober 1973.

'DEPOT'-NEUROLEPTICA: WAAR LIGT DE WINST ?

De ontdekking dat bepaalde derivaten van neuroleptica bij ratten een langdurig effect hebben, heeft rond 1968 geleid tot de toepassing bij de mens van derivaten waarvan bij parenterale toediening het effect één tot vier weken aanhoudt. Voordien moesten neuroleptica voor het handhaven van het gewenste effect dagelijks oraal worden toegediend.

De langwerkende neuroleptica zijn esters van flufenazine en van flupentixol, alsmede fluspirileen.

De resorptie, het metabolisme en de excretie van deze stoffen bij de mens zijn niet bekend en men beschikt nog niet over methoden voor routinebepalingen van concentraties in bloed en urine; de beoordeling van het effect en de werkingsduur van deze zogenoemde depot-neuroleptica berust dan ook alleen op klinische waarnemingen.

Het aandeel dat de depot-neuroleptica thans in de psychofarmacotherapie innemen valt moeilijk aan te geven. In tegenstelling tot de situatie in het buitenland staan in Nederland geen cijfers over de omvang van het gebruik van geneesmiddelen(-groepen) ter beschikking. Men moet zich dan ook beperken tot een grove schatting: ongeveer 5% van de patienten met schizofrene psychosen die onder behandeling staan zou depot-neuroleptica ontvangen.

Flufenazine-enanthaat en *-decanoat* zijn esters van het fluor-fenothiazinederivaat flufenazine dat als chloride sedert 1959 oraal wordt toegepast. Uit dierfarmacologisch onderzoek blijkt dat het chloride bij parenterale toediening gedurende één tot twee dagen, doch het enanthaat twaalf tot vijftien dagen een aantoonbaar effect heeft. Flufenazine-esters worden gemetaboliseerd tot flufenazine en flufenazine-sulfoxyde; in cerebro wordt alleen flufenazine aangetroffen.

Bij verschillende klinische onderzoeken bij patienten lijdend aan psychosen gaf de intramusculaire injectie van deze flufenazine-esters een één tot vier weken aanhoudend effect; dit effect onderscheidde zich niet van dat van dagelijks oraal toegediend flufenazine-hydrochloride, noch in therapeutisch opzicht, noch wat de bijwerkingen betreft.

De uitwerking is doorgaans in de periode 24 tot 72 uur na de injectie

waarneembaar; de bijwerkingen (extrapyramidale en vegetatieve) treden vaak de eerste dag, maar soms pas na een week op; de resorptie van deze neuroleptica uit het 'depot' varieert waarschijnlijk sterk.

Flupentixol-decanoaat is een ester van flupentixol, een fluor-thioxantheenderivaat; flupentixol werd in 1966 (als chloride) voor orale toepassing geïntroduceerd. Een intramusculaire injectie van flupentixol-decanoaat in olie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken, heeft bij patiënten hetzelfde effect als de dagelijkse toediening van flupentixol-dichloride per os. Het effect begint meestal op de dag na de injectie, soms echter pas na een week; dit geldt ook voor de bijwerkingen. De resorptie en de eliminatie van deze ester lopen waarschijnlijk sterk uiteen.

Fluspirileen, een butyrofenonderivaat, heeft na intramusculaire injectie van de microkristallijne suspensie in water een neuroleptisch effect dat ongeveer een week aanhoudt; dit effect onderscheidt zich niet van dat van de flufenazine-esters.

Het voortzetten van de toediening van fluspirileen kan tot cumulatie leiden; deze komt tot uiting in een toename van motorische en vegetatieve bijwerkingen.

Depot-neuroleptica: bijwerkingen en ongewenste reacties

Zie ook: 'neuroleptica in kort bestek' aan het slot van dit artikel

Ook bij de depot-preparaten kan de hele scala van de voor neuroleptica kenmerkende bijwerkingen optreden; welke bijwerkingen zullen optreden en hoe ernstig deze zullen zijn, valt niet goed te voorspellen. Niet alleen het therapeutisch effect, maar ook de 'gevoeligheid' voor bijwerkingen verschilt van patient tot patient; er is geen duidelijke samenhang met de ingespoten hoeveelheid en de frequentie van de toediening!

De bijwerkingen noodzaken tot het combineren van de depot-neuroleptica met allerlei andere farmaca, zoals antiparkinsonpreparaten, sedativa, sederende fenothiazinen, tranquillizers of antidepressiva; het tijdstip van toediening en de dosis van deze stoffen moeten voor iedere patient afzonderlijk worden bepaald. Hier zal alleen worden ingegaan op de meest voorkomende bijwerkingen van de depot-neuroleptica.

Extrapyramidale bijwerkingen staan op de voorgrond; bij flufenazine-enanthaat bij 60-80%, bij het -decanoaat en de andere depot-preparaten bij ongeveer 30% van de patienten. Deze bijwerkingen verschijnen meestal de eerste 24 uur, maar ook wel pas een week na de injectie; zij nemen de daaropvolgende dagen in hevigheid toe. Als regel verminderen de extrapyramidale verschijnselen daarna geleidelijk. Bij een aantal patienten noodzaakten de extrapyramidale bijwerkingen tot het staken van de therapie.

Soms treden de bijwerkingen pas aan het licht nadat een aantal injecties is toegediend; ook wel blijven zij bij de tweede injectie of bij de daaropvolgende verder uit.

Ter beteugeling van extrapyramidale reacties is men als regel genoodzaakt antiparkinsonpreparaten te geven, per os of ook parenteraal. Dit leidt meestal (maar niet steeds!) tot het verdwijnen van de bijwerkingen.

Vegetatieve bijwerkingen komen eveneens bij vele patienten voor, maar ze zijn minder ingrijpend dan de neurologische. Ook bij toediening van een 'gemiddelde' dosis met een 'gemiddeld' interval kan relatieve overdosering optreden met cardiovasculaire verschijnselen, zoals tachycardie en hypotensie, die noopt tot het staken van de behandeling.

Psychopathologische bijwerkingen, met andere woorden veranderingen in het ziektebeeld, zoals extreme moeheid en sufheid, hyperactiviteit of depressie, kunnen acuut optreden of in korte tijd ontstaan. Acute ernstige depressies hebben wel tot suicide geleid; deze depressies traden soms op kort nadat met de behandeling was begonnen, maar ook wel nadat de patient reeds zes maanden onder behandeling was.

Toepassingsgebied

Voor de depot-neuroleptica gelden dezelfde indicaties en contra-indicaties als voor de 'kortwerkende' overeenkomstige stoffen voor orale toepassing; het effect is in principe gelijk, maar de therapeutische resultaten blijken te verschillen.

Bij lijders aan schizofrene psychosen die jarenlang in psychiatrische ziekenhuizen werden verpleegd en die met neuroleptica werden behandeld zonder dat het ziektebeeld nog noemenswaard veranderde, konden verschillende onderzoekers een verbetering bereiken door over te gaan op depot-neuroleptica. In een aantal centra verdwenen bij 40% van de chronische zieken de symptomen vrijwel geheel; zelfs kon een aantal van de gehospitaliseerden verder ambulante worden behandeld.

De verklaring van zulke opvallende resultaten is tweeledig.

Ten eerste is gebleken dat voordien de geneesmiddelen niet regelmatig of onvoldoende werden ingenomen, een gang van zaken die overigens ook bij de behandeling van patienten met reumatische arthritis of tuberculose is geconstateerd.

Gebleken is dat twintig procent van de patienten die in klinieken worden verpleegd het innemen van de voorgeschreven geneesmiddelen weigeren of op allerlei wijzen trachten te ontlopen. Van de niet-opgenomen chronische psychotische patienten gebruikt waarschijnlijk zelfs de helft de voorgeschreven geneesmiddelen irregulair of in het geheel niet. Dit kan samenhangen met het ziektebeeld (de paranoide patient ontkent zijn ziekte), met de houding van familieleden (geneesmiddelengebruik accentueert de ziekte), of met een tekortschietende psychiatrische en verpleegkundige begeleiding; ook kunnen bijwerkingen van de geneesmiddelen de onwil de voorgeschreven farmaca te (blijven) gebruiken veroorzaken of versterken.

Ten tweede kan het effect van de orale therapie teleurstellend zijn geweest door een onvoldoende resorptie van de neuroleptica uit de darm en een toegenomen afbraak in de lever.

Dat het falen van de orale therapie kan worden gecorrigeerd door de parenterale toepassing van depot-neuroleptica, werd bij enkele onderzoeken bevestigd; het aantal her-opnamen wegens recidief liep belangrijk terug en de totale opnameduur in het ziekenhuis was korter.

De toepassing van depot-neuroleptica valt te overwegen bij ambulante of in de kliniek verpleegde chronisch-psychotische patienten, ingeval er onvoldoende resultaat werd bereikt, dan wel er twijfel bestaat aan het voorgeschreven gebruik van de farmaca.

Bovendien komt de toepassing in aanmerking bij acuut psychotische patienten bij wie een ambulante therapie acceptabel en gewenst is, bijvoorbeeld bij die acute psychogene psychosen, waar sociale en psychiatrische maatregelen waarschijnlijk een zodanige verlichting van 'stress'-invloeden zullen geven dat een opname kan worden voorkómen.

Aan de toepassing van depot-neuroleptica kleven ook duidelijk bezwaren: de invloed van het farmacon kan niet worden beëindigd wanneer dat gewenst is. Er kunnen interacties optreden met andere geneesmiddelen. Het risico van interactie met geneesmiddelen die zijn voorgeschreven door de arts die van het 'depot' niet op de hoogte was, is bij de depot-neuroleptica evident. De toepassing van neuroleptica vereist vaak tevens de

toediening van andere psychofarmaca, zoals antiparkinsonpreparaten, waarbij de juiste dosering moeilijk vooraf kan worden bepaald; de toepassing van depot-neuroleptica betekent dus niet zonder meer een vereenvoudiging van de therapie.

Om aanwijzingen te verkrijgen voor de dosering en over het risico van bijwerkingen, is het gewenst dat - alvorens tot een behandeling van chronische psychotici met depot-neuroleptica wordt overgegaan - de patienten eerst worden ingesteld met de orale therapie totdat het ziektebeeld is gestabiliseerd.

De voordelen van de methode wegen alleen dan op tegen de nadelen, indien bij de toepassing van het depot-neurolepticum een nauwkeurig toezicht in de kliniek plaatsvindt en de ambulante patient naar behoren wordt begeleid.

Samenvatting

Behalve het niet regelmatig of onvoldoende innemen van de voorgeschreven geneesmiddelen, kunnen ook een geringe resorptie en een snelle afbraak van de oraal gebruikte neuroleptica leiden tot teleurstellende therapeutische resultaten. Deze moeilijkheden kunnen door het parenteraal toedienen van depot-neuroleptica voor een deel worden overwonnen. Voor de depot-neuroleptica gelden dezelfde indicaties als voor de kort(er) werkende stoffen met een overwegend neuroleptische werking: bestrijding van de psychopathologische verschijnselen bij chronische en acute psychosen. De toepassing vereist een grondig vooronderzoek over de reactie van de patient op deze stoffen en ontslaat niet van de noodzaak de patient consequent te begeleiden. In de algemene praktijk is het eerste uitgesloten en lijkt het laatste vaak moeilijk te verwezenlijken.

DEPOT-NEUROLEPTICA			
Stoffen	Preparaten		Dosering* i.m.
flufenazine-enanthaat -decanoaat	Anatensol® enanthaat	25 mg/ml olie amp. 1 ml, vial 10 ml	initieel 6,25-12,5 mg; daarna 25 mg met interval van 2 weken
	Anatensol® decanoaat	25 mg/ml olie amp. 1 ml, vial 10 ml	initieel 6,25-12,5 mg; 5-10 dagen later 25 mg; daarna 25 mg met interval van 15-35 dagen
flupentixol-decanoaat	Fluanxol® depot	20 mg/ml olie amp. 1 ml, 2 ml	20-40 mg met interval van 2-4 weken
fluspirileen	Imap®	2 mg/ml (microkristallijne susp. in water) amp. 1 ml, 3 ml vial 6 ml	1-10 mg met interval van een week; bij ambulante patienten meestal max. 1-3 mg
*globale doses! Het aangeven van een standaarddosering is niet mogelijk omdat de dosis en de frequentie van de toediening afhangen van de conditie van de patient.			

gebu® 56 '73

In kort bestek

NEUROLEPTICA

Tot de *neuroleptica* (Geneesmiddelenbulletin 4 (1970)39-46) behoren de derivaten van fenothiazine en van het hieraan nauw verwante thioxantheen, en de butyrofenonen, stoffen met een geheel andere, van pethidine afgeleide structuur. Het zijn psychofarmaca die het '*neurolepsie*'-verschijnsel veroorzaken: een vorm van centrale remming die tot uiting komt in een geringe psychomotoriek, een vertraagd of sterk afgenomen reageren op prikkels uit de omgeving, een vermindering van initiatief en slechts weinig verandering van het bewustzijn en de intellectuele functies. Door de remming van de psychische en motorische activiteit en de invloed op de stemmingstoestand hebben neuroleptica een '*antipsychotisch effect*': excitatie neemt af, psychotische gedachteninhouden, hallucinaties en wanen verliezen hun intensiteit, treden naar de achtergrond of verdwijnen soms geheel.

Werking

Vooraf bij de fenothiazinen bestaat een vërgaande relatie tussen de structuur en de werking; afhankelijk van de plaats van de substitutie aan de fenothiazinekern en de samenstelling van de zijketens, staat het anti-psychotisch effect meer of minder op de voorgrond.

Neuroleptica beïnvloeden waarschijnlijk de prikkeloverdracht in vele synapsen van het centrale zenuwstelsel; de werking is dan ook weinig selectief, en strekt zich uit tot vrijwel alle delen van het centrale zenuwstelsel. De werking is zowel remmend als stimulerend.

De werking op de basale gangliën (thalamus, nucleus caudatus) veroorzaakt een toename van de spiertonus en motorische verschijnselen, waaronder het 'parkinsonisme'. De neuroleptica hebben een sterke invloed op het vegetatieve zenuwstelsel; de verschijnselen zijn de resultante van centraal-sympathicolytische en perifere parasymphaticolytische (anticholinergische) effecten. De werking op het cardiovasculaire systeem is gecompliceerd; er is een directe en indirecte invloed op hart, bloedvaten en autonome reflexsystemen.

Indicatiegebied

Het belangrijkste indicatiegebied van de neuroleptica steunt op het antipsychotisch effect; de fenothiazinen en de thioxanthenen worden vooral toegepast bij gedachtestoornissen, paranoïde gedachten, wanen en hallucinaties, agitatie en sociale isolatie bij chronische schizofrenie, manieën en degeneratiepsychosen; de butyrofenonen vooral bij de psychotische opwindingsstoelstanden in het verloop van manisch-depressieve psychosen en bij acuut schizofrene psychosen.

Gewenst en ongewenst effect

Zonder twijfel hebben de neuroleptica een gunstige uitwerking op de symptomen van psychosen. De evaluatie van het therapeutisch effect van een neurolepticum en vooral het onderzoek ter vergelijking van het effect van verschillende neuroleptica, biedt echter grote moeilijkheden; psychische uitingen laten zich nauwelijks objectiveren waar de diverse methoden ter kwantificering van de symptomen nog ontoereikend zijn.

De beoordeling van de bijwerkingen van neuroleptica geeft minder problemen. Stoornissen van het extrapyramidale systeem en van het vegetatieve zenuwstelsel komen het meest voor.

Vrijwel alle neuroleptica vertonen *extrapyramidale bijwerkingen*; de butyrofenonen echter vaker dan de fenothiazinen en de thioxanthenen. Het kunnen acuut (aanvalsgewijs) optredende verschijnselen of meer geleidelijk aan de dag tredende stoornissen zijn: akinetisch-hypertoon syndroom ('parkinsonoid') met hypomimiek, stereotype bewegingen en stijfheid, maar ook bewegingsarmoede of volledige motorische remming; hyperkinetisch-hypertoon syndroom met schietende pijnen, acathisie en tremoren, soms een 'bewegingsstorm'; ook treden wel paroxysmale dyskinesieën op met katatone verschijnselen (blikkrampen, torticollis en trismus). De extrapyramidale bijwerkingen komen bij toepassing van therapeutische doses frequent voor; indien voortzetten van de therapie ge-

wenst is, moeten veelal tevens anti-parkinsonpreparaten worden toegediend.

Vegetatieve bijwerkingen kunnen bij alle neuroleptica voorkomen; die van de butyrofenonen blijven echter doorgaans beperkt tot het maagdstelsel. De centrale sympathicusremmende en perifere sympathicolytische en parasymphaticolytische werkingen van neuroleptica leveren een grillig beeld op, dat overigens ook nog weer verschilt bij de diverse derivaten. Droge slijmvliezen, accommodatiestoornissen, tachycardie, mictie- en defecatiestoornissen, hypertranspiratie, orthostatistische hypotensie en soms zelfs syncope. komen voor naast klachten zoals koude-gevoel, sufheid, spierslapte en vermoeidheid, dan wel slapeloosheid en onrust. De *overige bijwerkingen* treden minder frequent op; zij treden meestal in de tweede tot vierde week van de behandeling op. Bekend zijn (cholestatistische) icterus, huidverschijnselen (pigmentophingen, fotodermatitis, exanthenen), hematologische afwijkingen (leukopenie, trombocytopenie), toename van de eetlust, ovulatieremming en galactorrhoe. Bij een langdurige behandeling ontstonden oogafwijkingen (pigmentaties van conjunctivae, cornea, iris en lens). Bij patienten die voordien geen epileptische verschijnselen hadden vertoond, zijn tijdens de behandeling met neuroleptica gegeneraliseerde convulsies opgetreden; o.a. bij de met hoge doses promazine behandelde patienten.

De farmacologische effecten van de neuroleptica kunnen interfereren met de symptomen van het ziektebeeld, zodat het inzicht zowel in het verloop van de psychose als in de bijwerkingen van de toegepaste farmaca kan worden vertroebeld. Inactiviteit, vegetatieve en neurologische stoornissen, veroorzaakt door neuroleptica, kunnen door de patient *psychopathologisch* worden verwerkt; dit kan mede de oorzaak zijn van slaapstoornissen en onrust, of van plotseeling optredende ernstige depressie.

Neuroleptica kunnen bepaalde werkingen van andere geneesmiddelen versterken; *interacties* komen voor met anestetica, analgetica (morfinomimetica), sedativa, hypnotica en met alcohol.

Werkzaamheid

De neuroleptica worden na orale of parenterale toediening in principe goed geresorbeerd. De fenothiazinen en de thioxanthenen worden uitermate langzaam geëlimineerd; het prototype chloorpromazine kan nog zes tot twaalf maanden na de laatste toediening in de urine worden aangetoond. De uitscheiding van de butyrofenonen geschiedt vermoedelijk snel. Bij parenterale toediening als ester of als microkristallijne suspensie hebben sommige neuroleptica een langdurige werking ('depot'-effect).

Uit recente onderzoekingen komt naar voren dat de resorptie en het metabolisme van fenothiazinen waarschijnlijk sterk kan variëren. Bij 40% van de patienten die langdurig met chloorpromazine waren behandeld, werden na orale toediening van chloorpromazine bloedspiegels gemeten die aanmerkelijk lager waren dan op grond van de toegediende dosis kon worden verwacht. Mogelijk worden bij een langdurig gebruik de oraal toegediende fenothiazinen - voordat zij de grote circulatie bereiken - door leverenzymen grotendeels snel omgezet in onwerkzame metabolieten. Van een parenterale toediening kan meer therapeutisch effect worden verwacht omdat de nadelen van een onvolledige resorptie en een versnelde afbraak door enzyminductie ten dele worden ontlopen.