

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 9, nr 3

14 februari 1975

—Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne—

KALM OF ONAANGEDAAN

Waar over psychofarmaca wordt gesproken doelt men doorgaans niet op de stoffen uit de papaver of de valeriaanwortel, noch op de broomzouten of de barbituraten, maar op psychotrope stoffen die de laatste twintig jaar zijn ontwikkeld.

Toen rond 1950 stoffen ter beschikking kwamen die een voordien niet bekende psychotrope uitwerking bleken te hebben, leidde dit tot het invoeren van nieuwe termen zoals 'neuroleptica' en 'antidepressiva'. Delay en Deniker spreken in 1958 voor het eerst van 'tranquillisants', die zich duidelijk zouden onderscheiden van de neuroleptica en de hypnosedativa. (In angelsaksische landen werd reeds van 'minor'- resp. 'major tranquillizers' gesproken.)

Zij gingen uit van de overeenkomsten in het werkingspatroon van stoffen zoals hydroxyzine en meprobamaat. Deze stoffen zijn overigens later praktisch verdrongen door andere, zoals de benzodiazepinen. Men ging spreken van *tranquillizers*, farmaca die rust heten te geven zonder het bewustzijn noemenswaard te beïnvloeden.

Reeds bij de aanvang lag het indicatiegebied van de tranquillizer juist bij die psychisch-lichamelijke stoornissen die moeilijk zijn af te grenzen. Het indicatiegebied is allengs verder vervaagd; de tranquillizer heeft de grenzen van de strikte *farmacotherapie* zelfs overschreden. Het gebruik van tranquillizers is een onderwerp van emotionele publieke discussies geworden.

Niet alleen in de wetenschappelijke literatuur, maar ook buiten de medische wereld, valt afkeuring te beluisteren; een afkeuring die zich richt tegen de uitgebreide toepassing van tranquillizers, tegen het onoordeelkundig gebruik door zieken en zelfs door niet-zieken.

De maatschappelijke integratie van tranquillizers laat zich wellicht aflezen uit het feit dat in een aantal landen de overheid maatregelen heeft uitgevaardigd ofwel overweegt ter beteugeling van de prijs van enkele populaire tranquillizers, een in-

greep die gewoonlijk slechts ten deel valt aan produkten die voorzien in de eerste levensbehoeften, zoals granen, zuivel en vlees.

TRANQUILLIZER EN 'TRANQUILLISEREN'

In de praktijk valt het effect van de tranquillizer niet gemakkelijk te onderscheiden van dat van een sedativum. De verschillen komen vooral aan het licht bij het verhogen van de dosis.

Een sedativum zoals fenobarbital geeft dan weldra sufheid, verlaagt in toenemende mate het bewustzijn en veroorzaakt ten slotte bewusteloosheid met remming van de ademhaling en de hartfuncties.

Een tranquillizer zoals chloordiazepoxide of meprobamaat beïnvloedt bij het stijgen van de dosis het bewustzijn aanvankelijk weinig; pas bij hoge doses treedt (een toenemende) bewustzijnsdaling op; de werkzaamheid blijft echter steeds behouden.

Op grond van de bevindingen bij dieren wordt aangenomen dat deze verschillen in werkingspatroon samenhangen met het aangrijpingspunt in het centrale zenuwstelsel. Zo zou de werking van een barbituraat zich uitstrekken tot het gehele cerebrum, de cortex inbegrepen; die van een tranquillizer zou beperkt blijven tot de regulatiecentra in de middenhersenen - in limbicus, formatio reticularis, thalamus en hypothalamus - die verbindingen hebben met de cortex cerebri. De 'selectieve' remming van het overbrengen en verwerken van de belevingen zou kenmerkend zijn voor de werking van een tranquillizer.

Dierfarmacologische verschillen in het werkingspatroon van die stoffen wettigen de verwachting dat ook bij patiënten het psychotroop effect verschilt, hoewel dit nog niet altijd goed wordt onderscheiden.

De psychotrope uitwerking van geringe doses neuroleptica, hypnosedativa of antihistaminica wordt nu eens sedering, dan weer tranquillisering genoemd.

Het rustgevend effect is bij die verschillende stoffen echter niet identiek. Het effect kan ook vergezeld gaan van niet-bedoelde of ongewenste - door de patiënt als onaangenaam ondervonden - psychische en somatische verschijnselen. Sederling leidt gemakkelijk tot versuffen; neuroleptie tot psychomotorische remming ('chemisch corset'). Tranquillisering echter voert tot het afnemen van angst, onrust en spanning, en een zekere mate van onverschilligheid, onaandoenlijkheid. Een tranquillizer is een psychofarmakon waarbij over een ruime doseringsbreedte het tranquilliserende effect blijft overheersen.

Bestond over de inhoud van de term 'tranquilliseren' al nimmer eenstemmigheid, de benaming 'tranquillizer' wordt thans te pas en te onpas gebruikt voor stoffen met de meest uiteenlopende eigenschappen. Fabrikanten zijn ertoe gekomen éénzelfde preparaat, al naar de doseringseenheid van de werkzame stof, te presenteren als neurolepticum, antidepressivum, sedativum of hypnoticum dan wel als tranquillizer, soms zelfs onder verschillende merknamen ('kameleons').

De verwarring is toegenomen door het invoeren van de benaming 'anxiolyticum', waarbij het preparaat wordt opgehangen aan één der symptomen, namelijk angst. Waar angst wel kan domineren maar zelden een alleenstaand symptoom is, blijft de doelstelling 'anxiolyse' een simplificatie, en is anxiolyticum als het ware de overtreffende trap daarvan. Ook worden op grond van, vaak geringe, verschillen in de structuur of in het werkingspatroon, aan zulke stoffen - teneinde te kunnen opvallen in het gedrang - 'specifieke' werkingen en een eigen indicatiegebied toegedacht. Er is hier sprake van schijnspecificiteit en van pseudo-indicaties.

Psychotrope uitwerking van de tranquillizer
Degeen die een tranquillizer gebruikt raakt minder toegankelijk voor zowel de eigen gemoedsbewegingen als de emotionele prikkels van buitenaf. De onverschilligheid neemt met name toe onder die omstandigheden waarbij de gebruiker slechts weinig exogene prikkels ondervindt; dan kan ook plotseling slaap intreden.

Al naar gelang de eigenschappen, de psychische structuur en de gemoedstoestand van de patiënt ('de set') en de omstandigheden ('setting') zijn grote verschillen in de uitwerking mogelijk. De psychische toestand vóór het instellen van de medicamenteuze behandeling (de 'uitgangssituatie') en de verwachting die patiënt én arts koesteren over het effect, leiden tot sterk variërende uitkomsten. Het tranquilliserende effect kan gering zijn of uitblijven.

Bij ziektebeelden met een sterk endogene inslag, zoals de endogene melancholie of schizofrene psychosen, ziet men van tranquillizers weinig of geen effect. De therapeutische toepassing vindt dan ook voornamelijk plaats bij stoornissen van neurotische en psychogene oorsprong, waarbij men zich in de eerste plaats laat leiden door 'target symptoms', zoals angst en gevoel van spanning.

Tranquillizers doen ook angst, spanning en de begeleidende lichamelijke reacties verdwijnen wanneer die van fysiologische aard zijn, dus behoren bij het normale psychische functioneren en dienstig zijn aan het adequaat reageren en ageren in het dagelijks leven.

'Tranquilliseren' is aantrekkelijk voor diegenen die zulke reacties als onaangenaam, storend of zelfs als onoverkomelijk ervaren. Immers tranquilliseren door middel van een psychofarmakon ontheft van een als hinderlijk ondervonden last, schijnbaar zonder verstoring van de dagelijkse routine. Het is aannemelijk dat juist hierdoor het gebruik van tranquillizers zich heeft kunnen uitstrekken tot een vaag toepassingsgebied waar de tranquillizer de positie inneemt van een psychotroop panacee.

BIJWERKINGEN EN REPERCUSSIES

Bij het optreden van ongewenste reacties komt men nogal eens voor verrassingen te staan, vooral waar het inzicht in de psychische 'uitgangstoestand' van de patiënt onvoldoende was.

Klachten over bijwerkingen worden vaker geuit wanneer de ziekteverschijnselen vrijwel zijn bedwongen.

Tranquillizers worden, voorzover bekend, langzaam geëlimineerd; als regel blijft de uitwerking langer dan 48-72 uur bestaan. Ook wat de bijwerkingen betreft zij men steeds bedacht op een individuele wijze van reageren.

Zo komen voor: sufheid, vermoeidheid, verminderd concentratievermogen, afgenomen spontane activiteit, daling van de spiertonus en ongewoon snel optredende spiervermoeidheid, ataxie of onzeker lopen en bemoeilijkt spreken. Vegetatieve reacties zoals obstipatie, tachycardie en hypotonie, alsmede beïnvloeding van de libido, komen eveneens voor. Respiratieremming is opgetreden bij patiënten die reeds gepredisponeerd waren, bij voorbeeld door chronische bronchitis.

Ook worden 'ontremmingsverschijnselen' gezien: vaak logorrhoe ('loquax') en verbale agressie, soms verwardheid. De reactie op het gebruik van een tranquillizer kan zelfs 'tegengesteld' zijn: onrust en agressief-vijandig gedrag.

Bejaarden hebben een grotere kans op bij-

werkingen en de consequenties zijn ernstiger. Het gebruik van een tranquillizer leidt bij hen vaak tot desorientatie, spierzwakte, coördinatiestoornissen en ataxie, met het risico van 'sudden falls' (collumfractuur, schedeltrauma).

Afhankelijkheid. Er is een groeiend aantal aanwijzingen dat het voortgezet gebruik van tranquillizers - afhankelijk van de 'set' en de 'setting' - kan leiden tot psychische afhankelijkheid; het zich ontzeggen van de tranquilliserende uitwerking gaat na verloop van tijd grote moeite kosten, met het gevolg dat het gebruik van de tranquillizer op eigen initiatief wordt gecontinueerd. Hierop wijst ook de opkomst van organisaties waarbinnen men zich - analoog aan 'Alcohol Anonymus' - beijvert elkaar tot steun te zijn bij het blijven afzien van het gebruik van tranquillizers.

Bij tranquillizers kan ook somatische afhankelijkheid ontstaan. Dat meermalige toepassing kan leiden tot een veranderd lichamelijk functioneren (gewenning) blijkt uit het optreden van een slepend abstinentiesyndroom na het staken van de toediening. Dit is het geval bij het voortgezet gebruik van meprobamaat in de gangbare dosering of van benzodiazepinen in hoge dosering.

Interacties. Het effect van een tranquillizer verandert ingeval tevens andere farmaca met centrale werking, zoals sedativa, neuroleptica, antihistaminica, antidepressiva, dan wel wekaminen worden toegepast. Ook het gebruik van alcoholische dranken leidt tot interacties; deze kunnen nog geruime tijd na het laatste gebruik van de tranquillizer optreden. Zelden valt te voorspellen welk psychotroop effect het combineren zal hebben: een toegenomen sedering of ontremming. Hoe dan ook, het adequaat oordelen, beslissen en handelen zijn verstoord.

Psychische repercussies

Recidiveren van het ziektebeeld. Het gebruik van een tranquillizer kan leiden tot het 'inmetzelen' van hetgeen aan de psychische stoornis ten grondslag ligt: conflicten, neurotische problematiek of een depressie. Een verbetering betekent dan niet dat de patiënt weer is opgewassen tegen zijn probleem, maar onverschillig begint te worden voor het conflict. Het staken van de medicatie ontmaskert dit resultaat als schijn genezing.

Passagère persoonlijkheidsvervalsing. Het gebruik van een tranquillizer vermindert de ontvankelijkheid; op innerlijke signalen, zintuiglijke waarnemingen en indrukken wordt minder of zelfs niet gereageerd: 'inmetzelen' van fysiologische psychische functies. Dit kan plaatsvinden ongeacht de aard en de ernst van de klacht die aanlei-

ding was voor het gebruik van de tranquillizer.

Waar de 'fysiologische' angst wordt opgeheven, wordt de mens een signaal onthouden, dat onontbeerlijk is voor het adequaat handelen. Met name geldt dit voor bezigheden die een voortdurende alertheid vereisen, zoals besturen van een motorvoertuig, oversteken van een verkeersweg, werken op grote hoogte, dan wel bedienen of controleren van machines.

De toestand van onaangedaan-zijn kan ook met zich meebrengen dat de persoonlijke wijze van beoordelen van een situatie of vraagstelling, en het eigen oordeel niet meer tot uiting komen in een besluitvorming die past bij het individu.

De invloed van het tranquilliseren op intermenselijke relaties reikt verder dan voorheen werd aangenomen.

De patiënt bij wie door de medicatie een maatstaf - het *eigen* normbesef - wordt beïnvloed, kan tot beslissingen komen die strijdig zijn met zijn opvattingen en onbegrijpelijk of zelfs onaanvaardbaar worden voor anderen. Zelfs voor zulk een gebeuren blijft de patiënt vaak onaangedaan. Dit kan bij het uitoefenen van een leidinggevende functie verstrekkende gevolgen hebben.

Bij kinderen leidt de onaandoenlijkheid tot een 'wegvallen' van indrukken en emoties bij het contact met de omgeving (ouders), die essentieel zijn voor de ontwikkeling van het gevoelsleven en bij de vorming van de persoonlijkheid.

INDICATIES, RESTRICTIES EN CONTRA-INDICATIES

Toepassing van een tranquillizer komt in aanmerking:

- bij neurotische beelden, waar angst, onrust, spanning en agressiviteit op de voorgrond staan; met name ingeval psychotherapie alléén te weinig mogelijkheden biedt of ongewenst is, bij voorbeeld doordat de patiënt niet toegankelijk is voor een inzicht biedende therapie.
 - ondersteuning van psychotherapie bij psychogene somatische uitingen.
 - bij noodsituaties gekenmerkt door extreme angst of sterke emotionele ontladingen, die met psychotherapie niet in de hand waren te houden, bij voorbeeld doordat de patiënt voortdurend in een 'stress'-situatie verkeert. Daarbij moeten veelal (in de kliniek, nimmer ambulante!) gedurende korte tijd hogere doses worden toegepast.
 - als adjuvans bij dwangneurotische syndromen en bij fobieën.
 - bij depressies, ter aanvulling van de antidepressieve therapie indien angst en agitatie een grote rol spelen in het ziektebeeld.
- Toepassing van hoge doses benzodiazepinen,

meestal parenteraal (uitsluitend bij gehospitaliseerde patiënten!) bleek gunstig te werken bij delirium tremens, onttrekingsyndromen (barbituraten of amfetaminen), status epilepticus en bij intoxicaties met psychodysleptica.

Onder geen voorwaarde mag een tranquillizer worden toegepast zonder dat hieraan een (zij het nog zo eenvoudige) exploratie van de psychische status van de patiënt is voorafgegaan. Met name is te veroordelen de opvatting dat iedere klacht die geen aanwijsbare lichamelijke grondslag heeft, per definitie op een psychische *stoornis* berust en bijgevolg met een psychofarmakon moet worden behandeld. Bij veel van deze lichamelijke klachten is er sprake van een 'doorschieten' van een fysiologisch gebeuren bij mensen in wat moeilijke levensomstandigheden, die niet zozeer specifieke

psychiatrische hulp of medicamenteuze therapie behoeven, maar reeds gebaat zijn bij een werkelijk contact met huisarts, pastor of sociaal werker.

Ongewenst is de toepassing van een tranquillizer:

- alleen op geleide van 'target symptoms' ('angst & spanning'),
- bij diffuse indicaties, zoals klachten ten gevolge van de onaangenaamheden van alle dag,
- ingeval controle op de uitwerking niet plaatsvindt en regelmatige begeleiding ontbreekt; dit geldt met name voor incidenteel gebruik in wisselende dosering op geleide van de direct gevoelde behoefte van de patiënt,
- zonder dat de patiënt wordt gewezen op de mogelijke psychische repercussies en de risico's bij handelen en beslissen.

TRANQUILLIZERS	
benzocetamine	(Tacitin®)
benzodiazepinen	chloordiazepoxide (Librium®), clorazepaat (Tranxène®), diazepam (Levium®, Valium®), flurazepam (Dalmadorm®), lorazepam (Temesta®), medazepam (Nobrium®), nitrazepam (Mogadon®), oxazepam (Seresta®)
hydroxyzine	(Atarax®)
meprobamaat	(Artolon®)
ENKELE PSEUDO-TRANQUILLIZERS (o.m. als tranquillizer gepresenteerd)	
barbituraten	fenobarbital
neuroleptica	butaperazine (Randolectil®), chloorpromazine (Largactil®), chloorprotixeen (Taractan®, Truxal®), dixyrazine (Esucos®), levomepromazine (Minozinan®), oxypertine (Equipertine®), perazine (Taxilan®), promazine (Prazine®), prothipendyl (Dominal® forte), thiopropazaat (Dartal®), thioridazine (Melleretten®), triflupromazine (Siquil®)
antidepressiva	doxepine (Sinequan®, Quitaxon®), amitriptyline (Tryptizol®)
spierrelaxantia	chloormezanon (Trancopal®), mefenoxalon (Dorsiflex®)
antihistaminica	oxomemazine (Doxergan®)
diverse stoffen	broomisoval (Neo-Diacid®), carbromal (Diacid®)
<i>Kameleons:</i>	Minozinan® (= levomepromazine 2 mg) en Nozinan® (= levomepromazine 25 mg of 100 mg) Equipertine® (= oxypertine 10 mg) en Opertil® (= oxypertine 40 mg) Melleretten® (= thioridazine 10 mg) en Melleril® (= thioridazine 25-100 mg)

gebu 67 '75

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht

S. Flikweert, Nijkerk
Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
J.H. Pannekoek, Gorinchem
Dr. J. Roos, 's-Gravenhage
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. L.I. Swaab, Amsterdam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

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

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen