

Uit de praktijk

Farmacotherapeutische conferentie

De behandeling van gestoorde slaap met slaapmiddelen

Hoewel huisartsen uit diverse bronnen voldoende farmacotherapeutische informatie kunnen vergaren, ontbreekt echter praktische, op de huisartsgeneeskunde toegespitste, voorlichting. Uit dit gemis ontstond in 1975 een samenspraak tussen huisartsen, apothekers en farmacologen in het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut onder leiding van Prof. Dr. F. J. A. Huygen en auteurs. Dit artikel is een neerslag van een dergelijke samenspraak.

Slapeloosheid als klacht en problemen over niet kunnen inslapen, lang wakker liggen, niet uitgerust zijn en slaapstoornissen met nachtmerries (pavor nocturnus), komen veel voor. Klachten over slapeloosheid vormen meestal een onderdeel van een symptomencomplex, bijvoorbeeld depressie. In het algemeen kan worden gesteld dat slaapmiddelen te gemakkelijk, te overvloedig en te langdurig worden gebruikt. Bovendien dringt de vraag zich op welk slaapmiddel adequaat is.

Consumptie

In 1975 werd in het rayon Nijmegen aan 154.000 ziekenfondsverzekerden voor f 300.000,- aan slaaptabletten en sedativa verstrekt. Het aantal voorgeschreven slaaptabletten overtrof dat van de voorgaande jaren. Ter illustratie volgt hieronder de verdeling in afgeronde cijfers:

Mogadon	1.000.000 tabletten.
Dalmadorm 15 mg	100.000 tabletten.
Dalmadorm 30 mg	225.000 tabletten.

Van het aantal voorgeschreven combinatiepreparaten spande Vesparax (als Brallobarbitol-comp. tabletten) in 1975 nog altijd de kroon*:

Brallobarbitol comp.	130.000 tabletten.
Vesparax supp.	12.000 suppositoria.
Bykonox	95.000 tabletten.
Mandrax	50.000 tabletten.
Isonox	35.000 tabletten.

Er is weinig reden om aan te nemen dat het gebruik van slaaptabletten in Nijmegen uitbundiger is (om het eens paradoxaal uit te drukken) dan het gemiddelde gebruik in Ne-

derland. Daarom is het zinnig dat men zich buigt over de consequenties van medicamenteuze behandeling van een patiënt met gestoorde slaap.

De slaap

Tijdens het slapen reageert de mens niet of in veel mindere mate op afferente prikkels. De slaapdiepte is gedurende de nacht niet constant. Op basis van observatie en het EEG kan een aantal stadia worden onderscheiden, die elkaar periodiek afwisselen. Men onderscheidt de klassieke slaap of soft wave sleep (SWS) en de paradoxale slaap of rapid eye movement sleep (REM). Tijdens SWS is er een verhoogde afgifte van groeihormoon, terwijl het aantal mito-

**H. A. NOLET, HUISARTS EN
PROF. DR. J. M. VAN ROSSUM,
FARMACOLOOG, BEIDEN TE
NIJMEGEN**

ses in de huid toeneemt. De SWS wordt naar diepte van de slaap ingedeeld in vier stadia. Stadium IV is de diepste slaap met delta-golven in het EEG. Na flinke inspanning overdag neemt stadium IV 's nachts toe. Tijdens de REM slaapfase zijn de spieren volledig ontspannen en vertoont het EEG waakactiviteit. Tijdens REM slaap neemt de hersendoorbloeding sterk toe, terwijl dromen met REM slaap lijkt samen te hangen.

Het slaappatroon van een individu is echter niet steeds hetzelfde. Grote variaties kunnen optreden, afhankelijk van de psychische en lichamelijke activiteit tijdens de periode voor het slapen. Bij verschillende individuen zal het slaappatroon zeer sterk kunnen verschillen. Dit is mede afhankelijk van leeftijd,

leefregels, leefwijze en dergelijke. Ook de slaapduur kan zeer sterk uiteenlopen zonder dat er sprake is van pathologie.

Slaapmiddelen

De slaapmiddelen kunnen worden ingedeeld in:

- Algemeen dempende middelen zoals pentobarbital, amobarbital of cyclobarbitol;
- tranquillizers zoals nitrazepam. Deze middelen onderdrukken angsten en spanningen, waardoor de patiënt bevrijd lijkt van zijn problemen, gemakkelijker inslaapt en ook minder zal klagen, zelfs al slaapt hij helemaal niet beter;
- alcohol; staat dichtbij de tranquillizers, maar is ook algemeen dempend;
- narcotische analgetica zoals opium en morfine. Laudanum werd vroeger veel gebruikt als slaapmiddel. Deze middelen veranderen het bewustzijn en kunnen van belang zijn indien pijn de oorzaak is van slapeloosheid. Overigens is in zulke gevallen een eenvoudig analgeticum dikwijls voldoende;
- sommige antihistaminica zoals promethazine.

Farmacologische werking

Pentobarbital bevordert stadium II (slaap spindles) en onderdrukt de REM slaap. Bij chronisch gebruik ontstaat gewenning, zodat de REM slaap weer normaal terugkomt. Tijdens chronisch gebruik ziet men vaak stadium IV afnemen. Bij het staken van de behandeling ziet men extra veel REM slaap, de patiënt slaapt dan slecht en hij heeft nachtmerries.

De tranquillizers, met name nitrazepam, hebben soortgelijke effecten op het slaappatroon als de barbituraten. De langdurige kalmering, ook overdag, met onderdrukking van emoties heeft een gunstige invloed op de klachten, tenminste vanuit het gezichtspunt van de dokter.

Chloralhydraat heeft geen invloed op de REM slaap. De chloralhydraat drank smaakt bijzonder slecht en is irriterend voor de maag. Het FNA recept ondervangt dit bezwaar gedeeltelijk.

Het antihistaminicum difenhydramine onderdrukt de REM slaap en verhoogt stadium IV bij chronisch gebruik.

Het zwakke neurolepticum thioridazine ver-

* Ontleend aan een artikel van C. P. Elich in het maandblad De Kring, derde jaargang, nummer 8.

Tabel. Kinetische gegevens van hypnotica en sedativa.

Farmacon (dosis) (in grammen of milligrammen)	Halfwaardetijd (in minuten, uren of dagen)	Klaring (ml/min)	Verdelings- volume (in liters)	Opmerkingen
ethanol (20 g)	30 min.	1500	30-40	eliminatiecapaciteit: 10 g/h
chloralhydraat (1 g)	< 5 min.	zeer groot	?	metaboliët is werkzaam
trichlorethanol (1 g)	1 en 7-8 h.	ca. 300	ca. 150	metaboliët van chloralhydraat
methylpentynol (1 g)	?	?	?	
carbromal (0,5 g)	?	?	?	splitst Broomionen af
hexobarbital (0,3 g)	3-5 h.	260	80	
heptabarbital (0,2 g)	6-8 h.	140	95	resorptie traag
cyclobarbital (0,2 g)	10-12 h.	35	37	Calciumzout geeft snellere resorptie
vinylbital (0,15 g)	18-24 h.	ca. 40	ca. 60	ook rectaal snelle resorptie
amobarbital (0,1 g)	24 h.	ca. 40	ca. 65	als Natriumzout snelle resorptie
pentobarbital* (0,1 g)	3 en 60 h.	ca. 30	ca. 65	als Natriumzout snelle resorptie
butobarbital (0,1 g)	36-48 h.	18	ca. 60	
gluthetimide (0,5 g)	10 h.	?	?	
methaqualon (0,2 g)	2 en 20 h.	80	ca. 50	sterk verslavend
promethazine (50 mg)	> 12 h?	?	?	
nitrazepam (5 mg)	24 h.	ca. 80	120-150	
flurazepam (30 mg)	zeer kort	zeer groot	groot	metaboliëten zijn lang werkzaam
metaboliët van flurazepam	> 2 d.	klein	groot	

* Pentobarbital heeft twee halfwaardetijden: het werkt in lage dosis kort, in hoge dosis bijzonder lang.

hoogt de duur van de REM slaap en kan klinisch een bruikbaar hypnoticum zijn.

Farmacokinetiek

De slaapmiddelen uit elke groep verschillen sterk in farmacokinetisch opzicht. De verblijftijd in het lichaam, waarvoor de biologische halfwaardetijd een redelijke maat is en de klaring en het verdelingsvolume kunnen voor de verschillende slaapmiddelen sterk uiteenlopen. In het algemeen zal een vrij korte halfwaardetijd (12 uur) gewenst zijn. De meeste slaapmiddelen voldoen niet aan deze eis; zij blijven veel te lang in het lichaam. Gelukkig adapteren de hersenen aan een langdurige concentratie zodat, ondanks de lange verblijftijd, de patiënt de volgende dag niet suf is. De halfwaardetijden van de barbituraten verschillen enorm (Tabel). Op grond hiervan komen hexobarbital, heptabarbital en cyclobarbital op de eerste plaats, terwijl ook pentobarbital als Natriumzout geschikt is, mits deze stof niet dagelijks wordt gebruikt. Butobarbital is meer een sedativum zoals fenobarbital. Chloralhydraat heeft een gunstige halfwaardetijd. De tranquillizers, nitrazepam en speciaal de metaboliët van flurazepam, werken lang. Nitrazepam is in kinetisch opzicht beter dan flurazepam. Vanzelfsprekend is het niet zinnig patiënten die met diazepam worden

behandeld ook nog 's avonds nitrazepam te geven. Alcohol werkt zeer kort.

Behandeling van de patiënt

a. Het vragen naar de subjectieve elementen van de slaapstoornis, het nagaan van de oorzaak en zo mogelijk deze oorzaak bestrijden, bijvoorbeeld geen koffie gebruiken tot vier uur voor het naar bed gaan bij de voor coffeïne gevoelige patiënten.

b. De leeftijd van de patiënt, zijn activiteit overdag, mogelijke andere ziekten (hartinfarct etcetera) en gebruikte medicijnen betrekken in de keuze van de therapie. Ter ondersteuning van een eventuele causale therapie een slaapmiddel voorschrijven. Tevens nagaan wat de patiënt reeds heeft gebruikt als slaapmiddel en in hoeverre dit middel succes had. Heeft de patiënt een slaapmiddel gebruikt dat goed hielp en adequaat is, dan geen ander middel voorschrijven.

c. Kortwerkende middelen hebben in het algemeen de voorkeur, waarbij wordt gezorgd voor een snelle opname door bijvoorbeeld pentobarbital als Natriumzout te geven en chloralhydraat met veel water te laten innemen. Bij inslaapstoornissen komt in aanmerking hexobarbital. Bij doorslaapstoornissen komen in aanmerking cyclobarbital Calcium of pentobarbital Natrium. Bij oudere

patiënten en bij motorische onrust komt chloralhydraat in aanmerking.

Voorbeelden van receptuur:

R/Hexobarbital 300 mg
capsules dtd nr. XX
S. zonodig 1-2 caps. voor de nacht

R/Pentobarbital Na 100 mg (Nembutal®)
capsules dtd nr. X
S. zonodig 1 caps. voor de nacht, max. 3×
per week

R/Cyclobarbital Ca 200 mg
tabl. dtd nr. XXX
S. zonodig voor de nacht 1 tabl.

R/Mixtura chlorali hydratis FNA 300 ml
300 ml
S. 15 ml voor de nacht met water innemen

d. Indien nervositeit, angst en spanningen als belangrijke symptomen op de voorgrond staan, kunnen kalmerende middelen alleen of in combinatie met een slaapmiddel gewenst zijn. Ook hier is het weer zo dat kortwerkende middelen de voorkeur verdienen, tenzij de patiënt reeds de gehele dag onder invloed van tranquillizers is gebracht. Oxazepam werkt bijvoorbeeld korter dan diazepam of chlordiazepoxide. Nitrazepam werkt langer, maar is slechts bij niet-chronisch gebruik geschikt. Deze middelen moeten ruimschoots voor het slapen worden ingenomen.

Voorbeelden receptuur:

R/Oxazepam (Seresta®) 10 mg
tabl. dtd nr. XXX
S. zonodig 1-2 tabl. voor de nacht

R/Nitrazepam (Mogadon®) 5 mg
tabl. dtd nr. XXX
S. zonodig 1/2-1 tabl. voor de nacht

e. In het algemeen is het niet aan te bevelen om meer dan dertig tabletten tegelijk voor te schrijven. Dit hangt vanzelfsprekend ook sterk af van de patiënt. Voor sommige patiënten is bijvoorbeeld 1-5 tabletten genoeg, terwijl aan anderen grotere hoeveelheden kunnen worden voorgeschreven. Hierbij dient men echter ook rekening te houden met de sterkte, bijvoorbeeld met Vesparax® moet men extra voorzichtig zijn met de hoeveelheid (10 Vesparax® is sterker dan 20 Soneryl®). Vesparax®, en ook Mandrax® en methaqualon zijn bijzonder toxisch en moeten niet meer worden voorgeschreven, zeker niet aan patiënten die het nooit eerder gebruikten.

f. De zeer langwerkende middelen, zoals fenobarbital (Luminal®) en barbital (Veronal®) en de bromiden, moeten in het algemeen worden afgeraden. Deze stoffen zijn

vooral sedativa, die langzaam werken en sterk cumuleren.

g. Patiënten die met anticoagulantia worden behandeld mogen niet zonder meer langwerkende en matig langwerkende barbituraten gebruiken. De kortwerkende middelen, mits niet overmatig toegepast, hebben waarschijnlijk weinig invloed op de regulatie van de bloedstolling, evenals stoffen die in zeer lage dosis worden toegediend. Mogadon® kan in dit geval geïndiceerd zijn.

h. Het voorschrijven van slaapmiddelen tezamen met analgetica, ingeval pijn een rol speelt bij de slapeloosheid, heeft weinig zin, zeker niet op de manier zoals dit in verschillende specialités geschiedt. Indien sprake is van pijn, dan moet deze apart worden bestreden door het voorschrijven van adequate middelen. Combinaties moeten worden afgeraden.

i. Bij CARA-patiënten kan promethazine als slaapmiddel worden voorgeschreven.

j. Tijdens de zwangerschap moeten zeker de nieuwe slaapmiddelen nooit worden voorgeschreven en dient het gebruik van deze en andere medicamenten tot het uiterste beperkt te blijven. Voor een enkele keer zal een barbituraat (pentobarbital, hexobarbital) waarschijnlijk weinig gevaar opleveren, maar het is natuurlijk beter om in het geheel geen medicament te geven in de eerste drie maanden van de zwangerschap. De tranquillizers dienen ook op het einde van de zwangerschap te worden vermeden.

Beschouwing

De behandeling van gestoorde slaap met slaapmiddelen is meestal niet nodig. Toch wordt medicamenteuze therapie dikwijls toegepast. Indien u besluit een slaapmiddel voor te schrijven dient u op de hoogte te zijn van de farmacokinetische eigenschappen van het middel. Samenspraak van huisartsen met een apotheker is hiervoor nuttig.

Epidemiologische notities

Ontleend aan het Epidemiologisch Bulletin van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Rotterdam, november en december 1977, Overzicht nummer 3, 13e jaargang van de aangegeven gevallen van infectieziekten Staatstoezicht op de Volksgezondheid, afdeling infectieziekten van de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid en de afdeling voorlichting van het academisch ziekenhuis en de faculteit der geneeskunde Universiteit Leiden.

Influenza

„De waarheid puur is sterke drank en geeft het volk een kater. Wij dienen hem uitsluitend op met longdrinkvoorlichtwater”.

John O'Mill¹

Wij hebben – doelbewust – langer gewacht dan gebruikelijk met het samenstellen van deze notities om u alsnog zo goed mogelijk op de hoogte te kunnen brengen van de laatste ontwikkelingen ter zake van de influenza-situatie, die vooral in de dagbladders méér aandacht kreeg dan er in de medische aan wordt besteed.

In de vorige epidemiologische notities maakten wij gewag van het (her)verschijnen van Influenza A van de antigene samenstelling H1N1, een virustype dat in de periode 1946-1957 de wereld met zijn aanwezigheid veronaangenaamde. Personen, die in die periode met dit virus werden „geprimed” blijken thans (nog) over antistoffen tegen H1N1-virus (officieel A/USSR/90/77 (H1N1) genaamd) te beschikken. Dit betreft personen die nu 35-50 jaar oud zijn.

Het antistofniveau is – zo blijkt uit onderzoek van het Nationaal Influenzacentrum – slechts in 10-20% van een dusdanige hoogte dat bescherming tegen klinische vormen van influenza, veroorzaakt door het „russische” virus, kan worden verwacht. Deze gegevens maken het verklaarbaar dat vaccinatie met een entstof die de A/New Jersey/8/76 (Hsw1N1)² – de „varkensstam” – bevat (zoals voor het seizoen 1977-1978 ook door de Geneeskundige Hoofdinspecteur werd aanbevolen) bij personen uit de leeftijdsgroep van 30-50 jaar een „booster” effect óók ten opzichte van H1N1 („russische” griep) teweegbrengt. Als „noodmaatregel” werd dan ook door de GHI aanbevolen de risicogroepen die (als alles volgens de regels van de kunst is verlopen) in het najaar van 1977 ook met een dergelijk

vaccin werden beschermd, opnieuw te immuniseren met een vaccin dat onder meer de „swine”-stam bevat.

Inmiddels is het „nieuwe” monovalente vaccin ter beschikking gekomen, dat de „russische”³ stam bevat, voor immunisatie van risicogroepen. Het bevat 600 I.E. van een A-stam, equivalent aan A/USSR/90/77 (H1N1). Het heeft géén zin hier nogmaals de bekende risicogroepen op te sommen, wel attenderen wij u erop dat zwangeren ditmaal óók tot de risicogroepen geacht worden te behoren. Het is nuttig dit laatste wel nader toe te lichten.

Over het algemeen wordt vaccinatie van zwangeren tegen influenza niet noodzakelijk geacht wanneer de heersende stam slechts relatief weinig verschilt van de daarvoor circulerende („antigene drift”), maar dat – wanneer er een belangrijke wijziging in de antigene samenstelling in de natuur plaatsvindt (een zogenaamde „antigene shift”) en er daardoor een pandemie kan volgen – een dergelijke situatie (zoals onder meer in 1957 bestond bij het optreden van de „aziatische griep”) wel degelijk aanleiding kan geven tot aangeboren afwijkingen met name van het centrale zenuwstelsel (zoals anencefalie)⁴.

Niet duidelijk is – maar voor de praktijk ook minder relevant – of deze toename moet worden toegeschreven aan een teratogeen effect van het influenzavirus zèlf of aan een teratogene werking van bepaalde geneesmiddelen die men voor influenza gebruikt.

Enkele epidemiologische gegevens

„Wij zijn nog niet zover om met gezag te kunnen vaststellen of de influenza al dan niet overdraagbaar is en – indien dit zo is – of het virus via de lucht, het water of op andere wijze wordt overgebracht”.

Symon Thomas (1890, sic!)⁵