

DEXETIMIDE (R 16470), EEN NIEUW LANG WERKEND ANTI-PARKINSON-MIDDEL: EEN DUBBEL BLIND ONDERZOEK BIJ NEUROLEPTISCH PARKINSONISME

door A. L. KROFT en W. AMERY *

De klinische waarde van dextimide, een krachtig centraal en perifeer werkend anticholinergicum (GODFRAIND and POLSTER, 1966; JANSSEN *et al.*, 1967; 1971; VAN WIJNGAARDEN, 1969; 1970) is gelegen in zijn lange werkingsduur. Dextimide is een competitieve antagonist van acetylcholine (JANSSEN *et al.*, 1971). De molecule van dextimide vertoont een sterke rigiditeit en wordt zeer intens gebonden aan de receptor (VAN WIJNGAARDEN, 1969; 1970). Vandaar zijn zeer krachtige activiteit reeds bij minieme hoeveelheden en zijn lange werkingsduur (minstens 24 uur) die een enkele dosering per dag toelaat. De uitgesproken affiniteit voor de receptor wordt ook bevestigd door het feit dat het levo-isomeer van het dextimide, het levo-benzetimide, geen anticholinergische activiteit bezit. De dextro-vorm, dextimide, is daarboven minder toxisch dan de levo-vorm. De krachtige en specifieke antiparkinson-werking werd bevestigd bij extrapyramidale verschijnselen, veroorzaakt door neuroleptica in dubbel blinde (DE SMEDT *et al.*, 1970; BARO *et al.*, 1971) en open trials (PLUYMAKERS, 1971; TANGHE en VEREECKEN, 1971; VAN EPEN, 1970; VEREECKEN en TANGHE, 1971; HAASE *et al.*, 1968).

Van neuroleptica wordt aangenomen (CORRODI *et al.*, 1967; NYBACK *et al.*, 1969; FUXE, 1970; CHERAMY *et al.*, 1970 en FELTZ, 1971) dat ze inhiberend inwerken op de dopamine-overdracht. Er bestaat nl. in de hersenen een evenwicht tussen de cholinergische synaptische overdracht en die van de catecholamines. Bij psychotische afwijkingen, zoals schizofrenie, is de dopamine-activiteit verhoogd, en stijgt, teneinde het evenwicht in stand te houden, de cholinergische overdrachts-activiteit eveneens. Neuroleptica remmen wel de dopaminergische activiteit af, maar blijven zonder invloed op de eveneens verhoogde cholinergische activiteit. Indien deze laatste aanleiding geeft tot het optreden van extrapyramidale verschijnselen, dienen deze door anticholinergische medicatie te worden gereduceerd.

METHODE EN PATIENTEN

In figuur 1 wordt een algemeen schema gegeven van de proefopstelling in zijn verschillende fasen.

Veertig psychotische patiënten, langdurend verpleegd in het psychia-

* Uit het Psychiatrisch Centrum St. Servatius te Venray, geneesheer-directeur A. L. Kroft.

trisch centrum en behandeld met krachtige neuroleptica, werden in de proef opgenomen. Hun leeftijd schommelde tussen 23 en 65 jaar (mediaan: 38). Allen namen als correctieve medicatie voor extrapyramidale nevenwerkingen een onderhoudsdosis van orfenadrine (Disipal®) gemiddeld 150 mg per dag.

Gedurende één week werd, als wash-out, de correctieve medicatie met orfenadrine onderbroken (fase 1) en nadien (fase 2) voor twee weken vervangen door een individueel aangepaste dosis dextimide.* De optimale dagdosis van dextimide bedroeg gemiddeld 1,8 mg met een spreiding van 0,5 tot 3 mg. Na deze twee weken behandeling met dextimide werden de 20 patiënten die statistisch het duidelijkst ($p \leq 0.15$, Wilcoxon Rang-tekentoets, éénzijdig) onder dextimide waren verbeterd, aselect verdeeld in twee groepen en gedurende één week (fase 3) behandeld met hetzelfde aantal tabletten placebo of dextimide (elk 10 patiënten).

De klinische evaluatie na de verschillende fasen werd gedaan aan de hand van een beoordelingsschaal met 10 punten slaande op extrapyramidale verschijnselen en met 8 punten slaande op mogelijke bijwerkingen van het dextimide. Score-mogelijkheden voor al deze items waren: 0 (afwezig), 1 (licht uitgesproken), 2 (duidelijk) en 3 (zeer sterk).

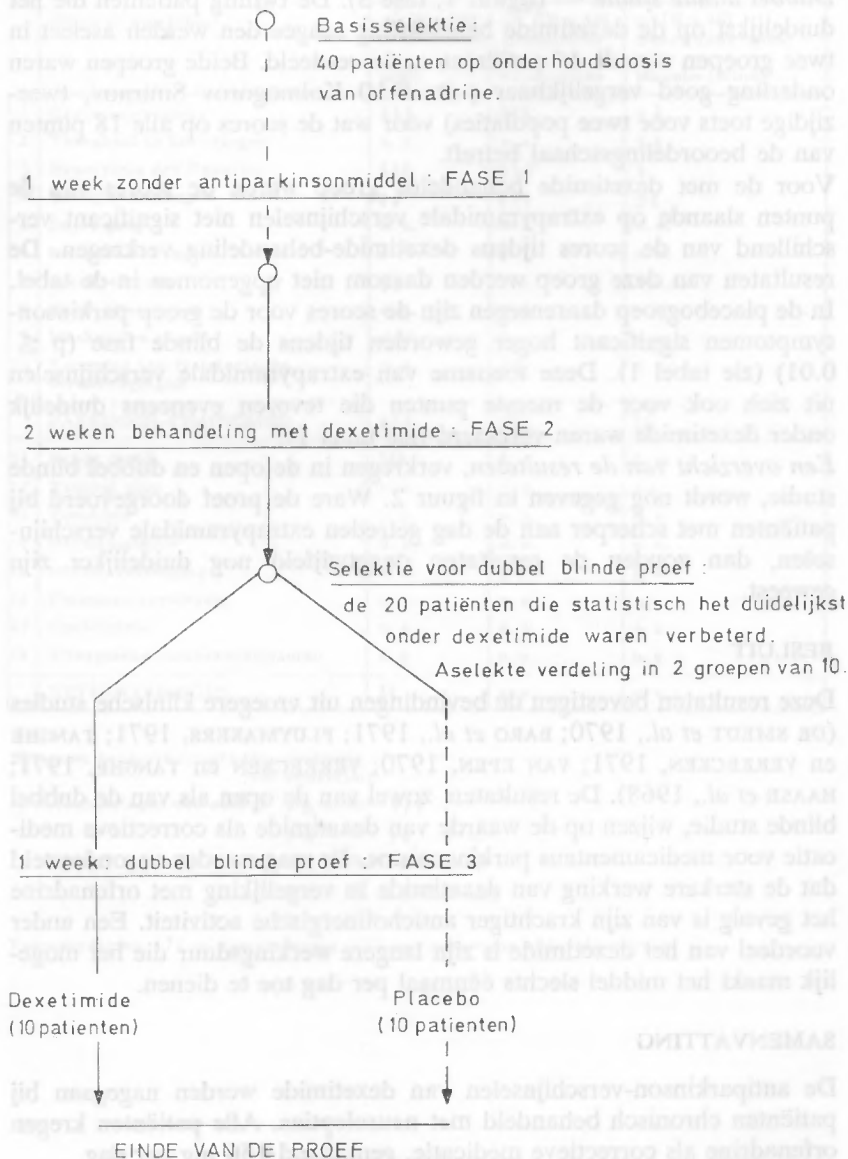
RESULTATEN

Open studie — (figuur 1, fasen 1 en 2). Uit de open studie blijkt dat bij de veertig patiënten de correctie van de parkinsonachtige verschijnselen duidelijk beter was onder het dextimide dan bij afwezigheid van medicatie. Dit verschil was significant zowel voor de globale evaluatie van de 10 punten slaande op parkinson-verschijnselen als voor volgende afzonderlijke punten: grove rusttremor, hypertonie der flexoren, gebogen houding, inexpressief facies en speekselvloed (zie tabel 1). Voor de bijwerkingen was er globaal eveneens een significant verschil, blijkbaar alleen tengevolge van de zeer significante scoreverschuiving voor punt 11, nl. droge mond.

De open studie maakte het eveneens mogelijk het verschil in effect op extrapyramidale nevenwerkingen na te gaan tussen dextimide en orfenadrine. Dextimide was hier significant actiever dan orfenadrine voor wat de groep extrapyramidale verschijnselen aangaat en in het bijzonder voor de volgende punten: grove rusttremor, hypertonie der flexoren, gebogen houding, inexpressief facies en musculaire onrust (zie tabel 1). Voor de groep nevenwerkingen is tussen dextimide en orfenadrine

* Het dextimide (TREMBLEX) werd voor dit onderzoek in tabletvorm (tabl. à 0,5 mg) te onzer beschikking gesteld door Janssen Pharmaceutica (Beerse, België).

Figuur 1. schema van de proef



globaal geen significant verschil aan te tonen, wel echter voor punt 11: droge mond ($p = 0.048$). De duidelijker aanwezigheid van dit fenomeen onder dextimide-behandeling was te verwachten, gezien zijn krachtiger anticholinergische werking.

Dubbel blinde studie — (figuur 1, fase 3). De twintig patiënten die het duidelijkst op de dextimide behandeling reageerden werden aselekt in twee groepen van elk 10 patiënten onderverdeeld. Beide groepen waren onderling goed vergelijkbaar (> 0.10 Kolmogorov Smirnov, tweezijdige toets voor twee populaties) voor wat de scores op alle 18 punten van de beoordelingsschaal betreft.

Voor de met dextimide behandelde groep waren de scores van de punten slaande op extrapyramidale verschijnselen niet significant verschillend van de scores tijdens dextimide-behandeling verkregen. De resultaten van deze groep werden daarom niet opgenomen in de tabel. In de placebogroep daarentegen zijn de scores voor de groep parkinsonsymptomen significant hoger geworden tijdens de blinde fase ($p \leq 0.01$) (zie tabel 1). Deze toename van extrapyramidale verschijnselen uit zich ook voor de meeste punten die tevoren eveneens duidelijk onder dextimide waren verbeterd (zie tabel 1).

Een overzicht van de resultaten, verkregen in de open en dubbel blinde studie, wordt nog gegeven in figuur 2. Ware de proef doorgevoerd bij patiënten met scherper aan de dag getreden extrapyramidale verschijnselen, dan zouden de resultaten ongetwijfeld nog duidelijker zijn geweest.

BESLUIT

Deze resultaten bevestigen de bevindingen uit vroegere klinische studies (DE SMEDT *et al.*, 1970; BARO *et al.*, 1971; PLUYMAKERS, 1971; TANGHE EN VEREECKEN, 1971; VAN EPEN, 1970; VEREECKEN EN TANGHE, 1971; HAASE *et al.*, 1968). De resultaten, zowel van de open als van de dubbel blinde studie, wijzen op de waarde van dextimide als correctieve medicatie voor medicamenteus parkinsonisme. Er mag worden verondersteld dat de sterkere werking van dextimide in vergelijking met orfenadrine het gevolg is van zijn krachtiger anticholinergische activiteit. Een ander voordeel van het dextimide is zijn langere werkingsduur die het mogelijk maakt het middel slechts éénmaal per dag toe te dienen.

SAMENVATTING

De antiparkinson-verschijnselen van dextimide werden nagegaan bij patiënten chronisch behandeld met neuroleptica. Alle patiënten kregen orfenadrine als correctieve medicatie, gemiddeld 150 mg per dag.

De proef omvatte twee fasen: een open studie, waarin 40 patiënten en een dubbel blinde studie, waarin 20 patiënten. Deze laatsten verbeterden het duidelijkst in de open fase.

Tabel 1, Beoordelingsschaal en resultaten

Beoordelingsschaal	Open studie		Dubbel blinde studie
	p* (N = 40) Dexetimide vs nihil	p** (N = 40) Dexetimide vs orfenadrine	p* (N = 40) Dexetimide (open) vs placebo (blind)
1 Grove rusttremor	↓↓↓	↓↓↓	± ↓
2 Traagheid in bewegingen	n. s.	n. s.	± ↓
3 Hypertonie der flexoren	↓↓↓	↓↓↓	↓
4 Gebogen houding	↓↓	↓↓↓	± ↓
5 Stijve gang	n. s.	n. s.	n. s.
6 Inexpressief facies	↓	↓	n. s.
7 Speekselvloed	↓↓	n. s.	n. s.
8 Tandradfenomeen	n. s.	n. s.	n. s.
9 Muskulaire onrust	n. s.	↓	n. s.
10 Remming van fysiologische meebewegingen	n. s.	± ↓	n. s.

PARKINSON-SYMPTOMEN	↓↓↓	↓↓↓	↓↓

11 Droge mond	↑↑↑	↑	n. s.
12 Troebel zien	n. s.	n. s.	± ↓
13 Fotofobie	n. s.	n. s.	n. s.
14 Hartkloppingen	n. s.	n. s.	n. s.
15 Mictie-vertraging	n. s.	± ↑	n. s.
16 Potentiestoornissen	n. s.	n. s.	n. s.
17 Constipatie	n. s.	n. s.	n. s.
18 Allergische huidverschijnselen	n. s.	n. s.	n. s.

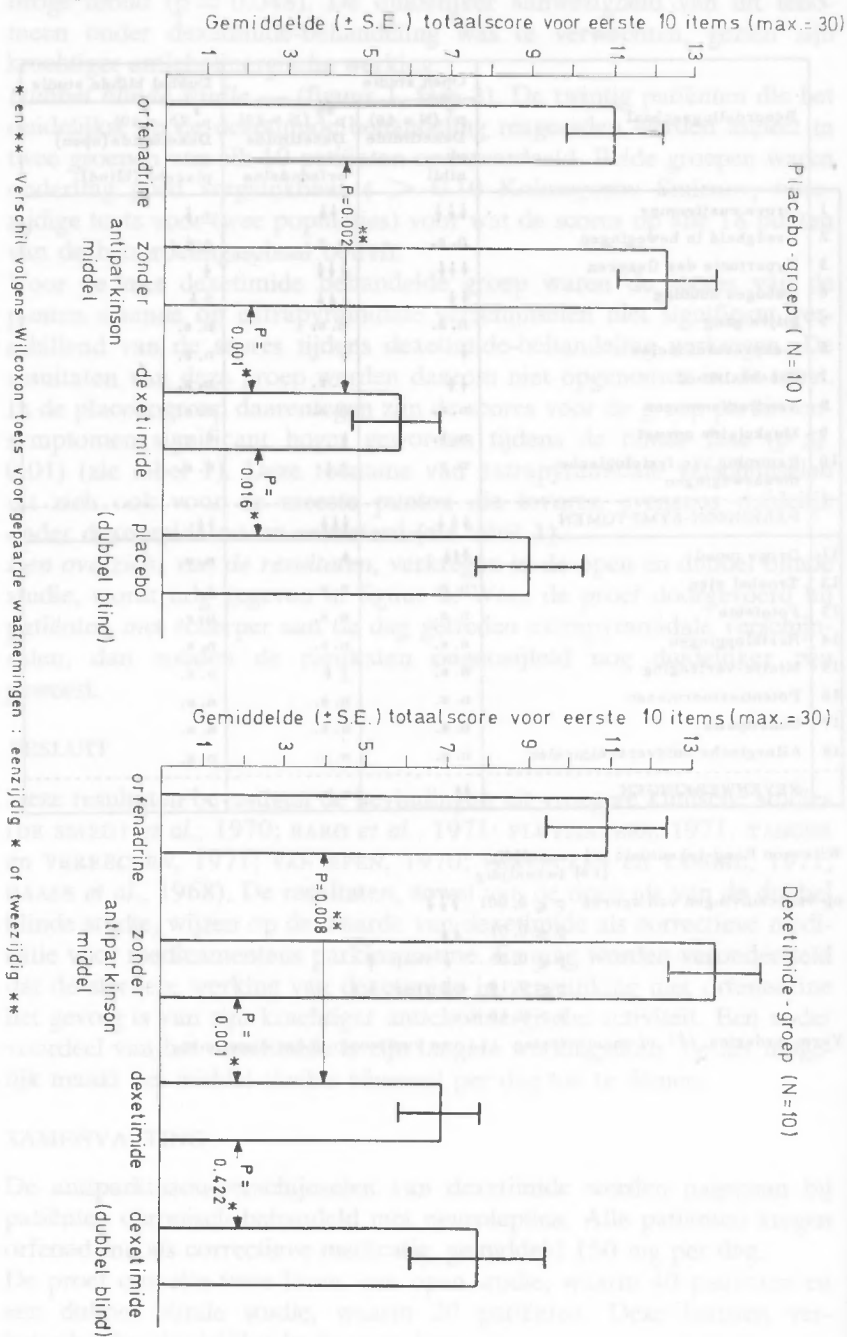
NEVENWERKINGEN	↑↑	n. s.	n. s.

Wilcoxon Rang-tekentoets (*) eenzijdig
(**) tweezijdig

op verschuivingen van scores $p \leq 0.001$ ↓↓↓
 $p \leq 0.01$ ↓↓
 $p \leq 0.05$ ↓ resp. ↑
 $p \leq 0.10$ ± ↓ resp. ± ↑
 $p > 0.10$ n. s.

Vermeerdering (↑) of vermindering (↓) van symptoom onder dexetimide

Figuur 2, Verandering in extrapyramidale verschijnselen in de loop van het onderzoek



Voor de klinische evaluatie werd een beoordelingsschaal met 10 punten slaande op extrapyramidale verschijnselen en met 8 punten slaande op mogelijke bijwerkingen gebruikt.

De optimale dagdosis van dextimide varieerde van 0,5 tot 3 mg. In de open studie was dextimide significant actiever dan orfenadrine wat betreft de extrapyramidale verschijnselen. De globale score voor de nevenwerkingen was dezelfde voor beide middelen, met uitzondering van punt 'droge mond' waar dextimide significant hoger was. In de dubbel blinde fase had de patiëntengroep, behandeld met placebo, significant hogere scores dan onder de behandeling met dextimide.

SUMMARY

The antiparkinsonian effects of dextimide were investigated in patients under neuroleptic maintenance therapy.

All patients were receiving orphenadrine 150 mg/day as corrective medication. The trial was conducted in two stages: an open study including 40 patients and a double-blind, placebo-controlled study including 20 patients who had responded best during the open phase.

Evaluation was carried out using a 10-point rating scale for extrapyramidal symptoms and an 8-points rating scale for possible side-effects.

The optimum daily dose of dextimide ranged between 0.5 and 3 mg. In the open study, dextimide was found to be significantly more effective than orphenadrine in controlling extrapyramidal symptoms. The overall score for side-effects was similar for both drugs, with a significant difference to the disadvantage of dextimide for item 'dry mouth'. During the double-blind, patients in the placebo group had significantly higher scores than during the previous treatment with dextimide.

Wij stellen het op prijs Mej. A. van der Pasch te danken voor haar medewerking aan het onderzoek.

LITERATUUR

- Cheramy, A., Besson, M. J. and Glowinski, J. 1970 - 'Increased release of dopamine from striatal dopaminergic terminals in the rat after treatment with a neuroleptic: thioproperazine.' *European J. Pharmacol.* 10: 206.
- Corrodi, H., Fuxe, K. and Hökfelt, T. 1967 - 'The effect of some psychoactive drugs on central monoamine neurons.' *European J. Pharmacol.* 1: 363.
- Dom, R., Lommel, R. van and Baro, F. 1971 - 'Quantitative study of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms and their response to dextimide, a potent and long-acting antiparkinsonian agent.' *Acta Psychiat. Scand.* (in druk).
- Epen, J. H. van 1970 - 'Experience with fluspirilene (R 6218), a long-acting neuroleptic. Preliminary report.' *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 73: 277.
- Feltz, P. 1971 - 'Sensitivity to haloperidol of caudate neurones excited by migral stimulation.' *European J. Pharmacol.* 14: 360.
- Fuxe, K. 1970 - 'Histological and molecular biochemistry.' In: 'The neuroleptics.' *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.* 5: 1.

- Godfraind, P. and Polster, P.
Haase, H. J.,
Frank, Th., Knaack, M.,
Lehnhardt, Ch. and Richter-Peill, H.
Janssen, P. A. J. and Niemegeers, C. J. E.
1966 - 'Etude sous preparation isolée d'un anticholinergic à action lente.' *Arch. Int. Pharmacodyn.* 162: 244.
1968 - 'Klinische Prüfung eines neuen Langzeitneuroleptikums (Fluspirilene) unter besonderer Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle.' *Nervenarzt* 39: 275.
1967 - 'The peripheral and central anticholinergic properties of benzetimide (R 4929) and other atropine-like drugs as measured in a new anti-pilocarpine test in rats.' *Psychopharmacology* 11: 231.
1971 - 'Benzetimide and its optical isomers.' *Arzneimittel-Forsch.* (in druk).
- Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L., Demoen, P., Lenaerts, F. M., Nueten, J. M. van, Wijngaarden, I. van and Brugmans, J.
Nybäck, H. and Seduall, G.
1969 - 'Regional accumulation of catecholamines formed from tyrosine-¹⁴C in rat brain: effect of chlorpromazine.' *European J. Pharmacol.* 5, 245.
1971 - 'Fluspirilene (R 6 218), een nieuw inspuitbaar depot-neurolepticum. Een onderzoek naar zijn klinische werkzaamheid en zijn veiligheid.' *Ned. T. Psychiat.* 13: 150.
1970 - 'Dexbenzetimide in neuroleptic-induced parkinsonism. A double-blind crossover study with a sixteen week follow-up.' *J. Clin. Pharmacol.* 10: 207.
- Pluymakers, J. W. M.
1971 - 'Fluspirilene and pipothiazine undecylenate, two long-acting injectable neuroleptics. A double-blind controlled trial in residual schizophrenia.' *Psychiat. Neurol. Neurochir.* (in druk).
- Smedt, R., De, Rodrigus, E., Debandt, R. and Brugmans, J.
Vereecken, J. L. Th. M. and Tanghe, A.
1971 - 'Clinical and ergotherapeutic evaluation of fluspirilene (R 6 218), a long-acting injectable neuroleptic, in chronic psychotic patients.' *Psychiat. Neurol. Neurochir.* (in druk).
- Tanghe, A. and Vereecken, J. L. Th. M.
1969 - 'Differential anticholinergic activity, metabolism and excretion of the optical isomers of ¹⁴C-benzetimide hydrochloride.' *Life Sci.* 8: 517.
1970 - *Benzetimide, a new anticholinergic agent*. Proefschrift Leiden.
- Wijngaarden, I. van
1970 - 'Fluspirilene and pipothiazine undecylenate, two long-acting injectable neuroleptics. A double-blind controlled trial in residual schizophrenia.' *Psychiat. Neurol. Neurochir.* (in druk).
- Wijngaarden, I. van
1970 - 'Fluspirilene and pipothiazine undecylenate, two long-acting injectable neuroleptics. A double-blind controlled trial in residual schizophrenia.' *Psychiat. Neurol. Neurochir.* (in druk).