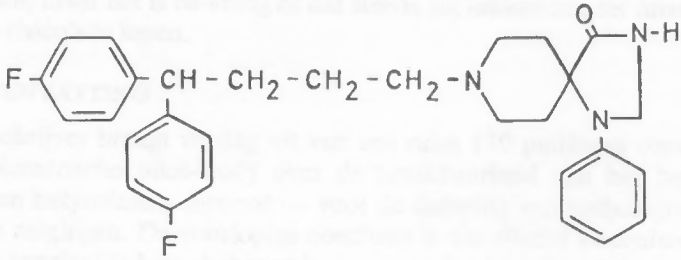
FLUSPIRILENE (R 6218), EEN NIEUW INSPUITBAAR DEPOT-NEUROLEPTICUM EEN ONDERZOEK NAAR ZIJN KLINISCHE WERKZAAMHEID EN ZIJN VEILIGHEID

door J. W. M. PLUYMAKERS, Arts-Assistent
(uit het Psychiatrisch Centrum Deltaziekenhuis der Gemeente Rotterdam te Poortugaal, geneesheer-direkteur Dr. F. J. Tolsma)

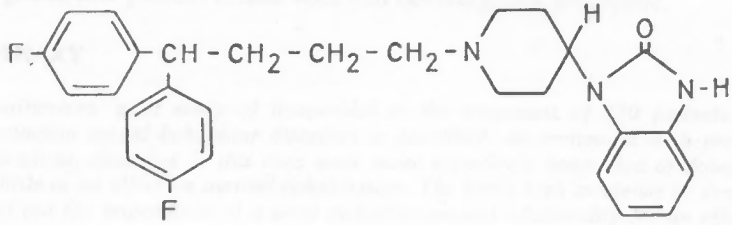
INLEIDING

Een van de problemen die zich bij de onderhoudsbehandeling van chronisch schizofrene patiënten nog regelmatig voordoen, is het niet innemen van het onderhouds-neuroloptikum: een fenomeen, dat verscheidene oorzaken (tekort aan ziekteinzicht bij de patiënt, hinderlijke bijwerkingen van de beschikbare neuroleptika en andere) heeft. Er zijn diverse wegen om een oplossing voor dit probleem te zoeken: het vinden van neuroleptika die een beter ziekteinzicht doen ontstaan en/of neuroleptika die vrij zijn van hinderlijke bijwerkingen, blijkt thans mogelijk (JANSSEN, 1969), wat in dit opzicht zeker gunstiger perspectieven opent. Een direkter aanpak, die eerder het gevolg dan de oorzaak bestrijdt, bestaat in het toedienen van inspuitbare depot-preparaten, waarvan een aantal reeds min of meer uitvoerig klinisch zijn onderzocht.

Figuur 1, Scheikundige formule van fluspirilene en pimozide



fluspirilene



pimozide

Tot deze laatste gamma van preparaten behoort het fluspirilene (figuur 1), chemisch behorend tot de nieuwe reeks van de difenylbutylpiperidines, waarvan het pimozide (R 6238) het prototype is.
In tegenstelling tot de fluphenazine-esters, die onder vorm van olieachtige oplossing worden ingespoten, wordt fluspirilene in een waterige suspensie van mikrokristallen onveresterde stof toegediend. De retardwerking ontstaat door de lange werkingsduur van het fluspirilene zelf en door het feit dat de ingespoten mikrokristallen slechts geleidelijk hun — zeer weinig oplosbaar— fluspirilene vrijlaten (JANSSEN, 1969; JANSSEN *et al.*, 1970). Andere farmakologische eigenschappen van het fluspirilene zijn(JANSSEN *et al.*, 1970): dat het in dierproeven een typische neuroleptische activiteit laat zien, vergelijkbaar met die van het haloperidol en dat het geen kardiovaskulaire neveneffekten heeft. De mikrokristallijne suspensie verzekert een farmakologische aktiviteit van tenminste één week, gekenmerkt door een, in vergelijking met het fluphenazine-oenantaat, zeer regelmatige en reproduceerbare werking (JANSSEN *et al.*, 1970). Tenslotte bleek fluspirilene bij het proefdier zelfs in hoge dosis atoxisch te zijn en kon met de neuroleptisch-aktieve doses geen teratologisch effekt worden vastgesteld (JANSSEN PHARMACEUTICA, 1970). Klinisch werd de stof reeds in diverse centra uitgetest, o.m. ook in Nederland (ONKENHOUT *et al.*, 1970; VAN EPEN, 1970; KROFT *et al.*, 1970) en konden zowel de neuroleptische aktiviteit, als de lange werkingsduur worden bevestigd.
Het doel dat wij ons met dit onderzoek hebben gesteld was het nagaan van de antipsychotische aktiviteit, deze aktiviteit, zo mogelijk, dubbelblind bevestigen en een eventuele toxiciteit voor beenmerg, lever en nieren opsporen.

MATERIAAL EN METHODE

Patiënten — Eenentwintig vrouwelijke chronisch opgenomen schizofrenen, waarvan er later twee afvielen, gemiddeld 55 jaar oud (mediaan, range: 23-75 jaar) werden voor de proef geselekteerd. De patiënten verbleven gemiddeld sedert 17 jaren in het ziekenhuis (mediaan, range: 2-41 jaar) en waren verdeeld over twee paviljoens van het Deltaziekenhuis. Hun diagnose* volgens de door VAN EPEN (1969) in Nederland toegepaste klassifikatie van K. Leonhard wordt vermeld in tabel 1.
De medikatie, die deze patiënten kregen toegediend, is vermeld in tabel 2. Deze behandeling was, althans voor wat betreft de neuroleptika, sedert gemiddeld meer dan één jaar (mediaan, range: 1 maand-méér dan 3 jaar)

---

* Wij danken kollega J. H. van Epen voor zijn bereidwillige hulp bij het stellen van deze diagnosen.

ongewijzigd gebleven.
Geen enkele patiënte leed aan ziekten van bloed, lever of nieren. Drie patiënten vertoonden essentiële hypertensie en kregen hiervoor een onderhoudsbehandeling met diuretica van het thiazide-type: deze diuretica werden tijdens de fluspirilene-behandeling in dezelfde doses doorgegeven.

Tabel 1, Diagnose-lijst

patiënte	leeftijd	diagnose	medikatie in dubbel-blinde fase
Aa	67	autistische hebefrenie	fluspirilene
Am	55	confabulatorische parafrenie	placebo
Be	66	autistische hebefrenie	placebo
Bo	60	sprechbereite katatonie	fluspirilene
Bld	41	autistische hebefrenie	fluspirilene
Blm	35	autistische hebefrenie	fluspirilene
vdB	56	sprechbereite katatonie	fluspirilene
vD	40	incoherente paranoïde schizofrenie	placebo
Di	38	expansieve parafrenie	placebo
Ec	60	autistische hebefrenie	placebo
vE	23	hebefrenie	fluspirilene
Ge	66	phantastisch-paranoïde schizofrenie	placebo
Kn	75	autistische hebefrenie	placebo
Mo	63	incoherente parafrenie	placebo
Nij	60	incoherente paranoïde schizofrenie	fluspirilene
dN	53	verschrobene hebefrenie	fluspirilene
Pe	58	verschrobene hebefrenie	—
vU	37	hypochondrische paranoïde schizofrenie	fluspirilene
Ve	53	incoherente paranoïde schizofrenie	—
Vi	31	hebefrenie (process stage)	fluspirilene
dV	34	hebefrenie (process stage)	placebo

Experimenteel design — Alle neuroleptika en antiparkinson-middelen werden bij het van start gaan van het experiment abrupt gestopt en vervangen door een dosis fluspirilene, die werd bepaald, rekening houdend met reeds bekende gegevens (ONKENHOUT *et al.*, 1970; VAN EPEN, 1970; HAASE *et al.*, 1968; STERKMANS *et al.*, 1969) en schattenderwijze afgaand op de dosis van het vorig neuroleptikum.
De trial begon met een open onderzoek, dat 10 weken duurde. Daarna werden de patiënten aselekt in twee groepen onderverdeeld en de behandeling werd dan in een tweede fase dubbel-blind (10 patiënten met fluspirilene en 9 patiënten met fysiologische zoutoplossing) voortgezet. Deze fase diende, vanwege redenen vreemd aan het experiment zelf, na zeven weken te worden beëindigd.
Met de proef werd een aanvang gemaakt medio maart 1970. De dubbelblinde fase werd afgesloten in de tweede helft van juli 1970.
Medikatie — Het fluspirilene werd 1 x per week, in de vorm van mikro-

*Tabel 2, Vorige behandeling**

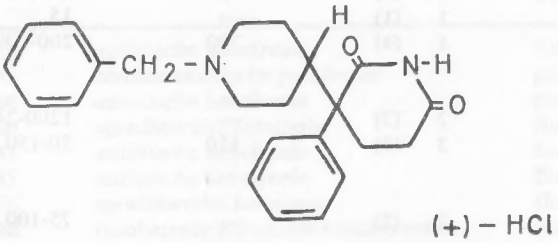
middel	aantal patiënten met dit middel**		dagdosis (in mg) mediaan	spreiding
neuroleptica				
chlorpromazine	10	(4)	150	50-300
haloperidol	4	(4)	24	18-30
levomepromazine	1	(1)	—	200
perazine	4	(3)	300	200-300
perphenazine	1	(1)	—	16
propericiazine	5	(4)	60	10-300
thiopropazate	1	(1)	—	15
thioridazine	5	(4)	300	200-300
tranquillizers				
meprobamaat	2	(2)	—	1200-2400
oxazepam	3	(3)	150	50-150
antidepressiva				
amitryptiline	2	(2)	—	75-100
antiparkinsonmiddelen				
atropine	1		—	2.15
orphenadrine	2		—	150
procyclidine	1		—	15
trihexyphenidyl	1		—	6
varia				
hydergine	2		—	40 druppels
hydrochlorothiazide-K+	1		—	25
polythiazide	1		—	2
trichlormethiazide	1		—	2
vitamine C	1		—	300

* de twee patiënten, die uitvielen (niet in deze tabel vermeld), kregen tevoren resp. 100 mg perazine + 100 mg fenobarbital en 150 mg chlorpromazine + 3 drag. Mutabon + 's avonds 1 gr chloralhydraat.

** de cijfers tussen haakjes geven aan het aantal patiënten, die het aangeduid middel kregen in kombinatie met andere psychofarmaka.

kristallijne suspensie, ingespoten in de bilspier, alternerend links en rechts. Gedurende de eerste weken van de open fase werd getracht individueel de optimale dosis te bepalen. Deze dosis werd dan ongewijzigd doorgegeven gedurende het verder verloop van het experiment. Als placebo werd fysiologische zoutoplossing gebruikt. Vanwege de eigen farmaceutische vorm (mikrokristallijne suspensie) van het fluspirilene is het zeer moeilijk een volwaardig placebo te maken. Teneinde de omstandigheden dubbel-blind te houden werden de injekties toegediend door één persoon, een analiste, die geen mededelingen verschafte over de ingespoten vloeistof en die overigens ook niet in het experiment werd betrokken.

Dexbenzetimide (figuur 2) werd als antiparkinson-middel gebruikt daar dit middel samen met het fluspirilene in dezelfde spuit kan worden toegediend en zijn werkingsduur (24-48 uur) voldoende lang is om de na de fluspirilene-injekties optredende extrapyramidale verschijnselen met één dosis tegen te gaan (HAASE *et al.*, 1968; SMEDT *et al.*, 1970). Het dexbenzetimide werd alleen toegediend nadat was gebleken dat de optimale fluspirilene-dosis tot dergelijke neveneffekten aanleiding gaf.
In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de met de optimaal gedoseerde fluspirilene-medikatie geassocieerde farmaka.



Figuur 2, Scheikundige formule van dexbenzetimide

Klinische beoordeling — Het terapeutisch effekt werd nagegaan door vergelijking van de scores verkregen met een dubbele beoordelingsschaal (zie tabel 5):

— de eerste, bestaande uit 36 items, werd gebruikt bij de selektie en op het einde van elke fase. De beoordelingen werden door de onderzoeker ingevuld na een onderhoud van 20 minuten met de patiënte voor items 1-16, en na een bespreking met het verplegend personeel over de gedragingen van de patiënte gedurende de afgelopen week voor items 17-36. De beoordelingen gebeurden door middel van scores, gaande van 0 (= afwezig) over 1 (= twijfelachtig, moeilijk te bepalen) tot 4 (= zeer sterk uitgesproken).
Dezelfde beoordelingsschaal werd reeds eerder door andere onderzoekers aangewend voor het beoordelen van een behandeling met neuroleptika (KROFT *et al.*, 1970; STERKMANS *et al.*, 1969; STERKMANS *et al.*, 1968)
— de andere, een 7-item-schaal, werd gedurende het hele verloop van het experiment twee maal per week ingevuld, met name één dag voor en één dag na elke injektie.
De beoordelingen voor deze schaal gebeurden door middel van volgende symbolen: S (= sterk), M (= matig), Z (= zwak), ? (= twijfelachtig en 0 (= afwezig) en werden eveneens door de onderzoeker ingevuld.
Statistische bewerking — De toetsen, gebruikt bij de statistische analyse van de verkregen gegevens, zullen telkens bij de resultaten worden vermeld.
Veiligheidsappreciatie — Bij elke patiënte werden, bij de selektie (d.i.

vóór het instellen van de fluspirilene-behandeling) en op het einde van de open én de dubbel-blinde fase een reeks bloedanalyses uitgevoerd met als doel het opsporen van eventuele nadelige invloeden van de terapie op perifeer bloedbeeld, lever- en nierfunktie. De uitgevoerde onderzoekingen zijn vermeld in tabel 4.

Tabel 3, Met fluspirilene geassocieerde geneesmiddelen

middel	aantal patiënten met dit middel	dosis (in mg) * mediaan	spreiding
neuroleptica			
propericiazine	1	—	100 (D)
antidepressiva			
amitryptiline	1	—	100 (D)
antiparkinsonmiddelen			
dexbenzetimide	9 (I.M.)	0.500 (W)	0.250-0.750 (W)
varia			
hydrochlorothiazide-K+	1	—	25 (D)
nitrazepam	1	—	5 's avonds (D)
trichlormethiazide	1	—	2 (D)
polythiazide	1	—	2 (D)

* de letters tussen haakjes betekenen: D = dagdosis en W = één dosis per week (bij de fluspirilene-injekties)

Tabel 4, Uitgevoerde bloedanalyses

Haematologie:	haemoglobine thrombocyten - aantal leucocyten - aantal eu-differentiatie
Nierfunktie:	ureum kreatinine
Leverfunktie:	amm. sulf. troebel test (Popper-De La Huerga) thymol troebel test (Mac Lagan) bilirubine alkalische fosfatase SGPT

RESULTATEN

Bij twee patiënten werd in de open fase de fluspirilene-behandeling na vijf weken gestaakt: verder in ons verslag zal dan ook alleen sprake zijn van de 19 overblijvende patiënten. De redenen tot stopzetten bij deze patiënten waren uitgesproken klachten van misselijkheid en braken die na elke injektie weerkeerden.

Bij verbreken van de code, na het afsluiten van de dubbel-blinde fase, bleek dat negen patiënten in de placebo-groep terecht waren gekomen, terwijl de tien anderen verder fluspirilene hadden gekregen.
Medikatie — In tabel 3 is reeds een overzicht gegeven van de met fluspirilene geassocieerde farmaka. De gevonden optimale dosering fluspirilene bedroeg 4 mg (mediaan, range: 2-8 mg) zowel in de placebo-groep als in de fluspirilene-groep, wat er tevens op wijst dat de aselekte verdeling vrij goed geslaagd is.
Negen patiënten kregen, met het fluspirilene in dezelfde spuit gemengd, een individueel aangepaste hoeveelheid van het antiparkinson middel dexbenzetimide toegediend: de dosis van dit middel bedroeg 0.500 mg (mediaan, range: 0.250-0.750 mg) intramuskulair (per week). De door het fluspirilene uitgelokte extrapyramidale verschijnselen konden met dit middel afdoende worden bestreden en het middel zelf gaf geen aanleiding tot klachten of moeilijkheden.
Overigens zij opgemerkt dat de andere kombinaties eveneens goed werden verdragen, o.m. dus de kombinatie met propericiazine en amitryptiline. Kombinaties met andere psychotrope farmaka bleken bij de met fluspirilene behandelde patiënten niet vaak nodig: slechts twee van de 19 patiënten kregen samen met het fluspirilene nog een ander psychotropicum; vóór het van start gaan van het experiment nochtans kregen 11 van deze patiënten een kombinatie van psychofarmaka ($p = 0.025$, toets van Fisher).

Klinische beoordeling
Open fase — De beoordelingen van de 36-item-schaal tonen op het eind van deze fase een signifikante verbetering voor items 4 (geringe spraakzaamheid en geringe beweeglijkheid) en 6 (neerslachtigheid) en voor de groep items (1-16), slaande op psychotische verschijnselen. Voor geen enkele item, gericht op bijwerkingen (17-27) wordt een signifikante verandering gezien, ook niet wanneer de volledige groep wordt bekeken. In de groep items (18-36), slaande op de dagelijkse gedragingen, wordt een minder goed aangepast eetgedrag (item 36) vastgesteld.
De gegevens van de 7-item-schaal wijzen op het praktisch afwezig zijn van bijwerkingen op het eind van de (injektie-) week, terwijl nochtans de antipsychotische werking behouden blijft. Een vergelijking werd daarom gemaakt tussen het antipsychotisch effekt van het (de) vorig(e) neuroleptikum(a) met dat van fluspirilene de zevende dag na de injektie en tussen de bijwerkingen van de vorige neuroleptika met die, optredende de dag volgend op de fluspirilene-injektie (d.i. het tijdstip waarop de bijwerkingen het sterkst zijn). Het fluspirilene bleek aldus signifikant sterker antipsychotisch werkzaam te zijn dan de vorige neuroleptika, terwijl op gebied van bijwerkingen geen signifikante veranderingen konden worden vastgesteld, ook niet wanneer de hele groep van bijwerkingen wordt bekeken. Tenslotte bleken er op de zevende dag na de injektie minder bij-

items	aantal patiënten met score *					aantal patiënten met score-verschuiving *									
	0	1	2	3	4	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	p **
1. weerspannigheid en onwil	15-17	3-1	0-1	1-0	0-0	0	0	0	1	16	2	0	0	0	n.s.
2. teruggetrokkenheid	1-1	4-3	5-9	7-5	2-1	0	0	2	2	7	7	1	0	0	n.s.
3. eigenaardige gemanièreerdheid en pose	5-4	2-6	4-7	6-2	2-1	0	1	1	3	6	3	3	2	0	n.s.
4. geringe spraakzaamheid en beweeglijkheid	1-7	3-3	6-6	6-2	3-1	0	0	0	2	6	5	2	3	1	0.003
5. zenuwachtigheid, spanning	3-4	4-3	6-11	6-1	0-0	0	0	0	6	7	2	2	2	0	n.s.
6. neerslachtigheid	4-9	4-2	6-8	4-0	1-0	0	0	1	2	5	6	3	2	0	0.020
7. overdreven bezorgdheid over het lichamelijk welzijn	11-9	4-7	4-3	0-0	0-0	0	0	1	5	9	2	2	0	0	n.s.
8. schuldgevoelens	15-17	4-2	0-0	0-0	0-0	0	0	0	1	15	3	0	0	0	n.s.
9. overtuiging van buitengewone handigheid of kracht	19-18	0-0	0-1	0-0	0-0	0	0	1	0	18	0	0	0	0	n.s.
10. inhoudelijke denkstoornissen	6-3	6-10	3-4	3-2	1-0	0	0	1	3	12	1	1	1	0	n.s.
11. formele denkstoornissen	4-3	6-8	2-6	4-2	3-0	0	0	1	3	6	7	0	0	2	n.s.
12. hallucinaties	7-5	8-12	2-0	2-1	0-1	0	1	0	4	9	4	1	0	0	n.s.
13. vijandigheid	14-18	2-1	3-0	0-0	0-0	0	0	0	0	15	1	3	0	0	n.s.
14. vervolgingsgedachten	8-11	8-7	3-1	0-0	0-0	0	0	0	4	8	5	2	0	0	n.s.
15. angst	10-12	9-7	0-0	0-0	0-0	0	0	0	4	9	6	0	0	0	n.s.
16. tekort aan affektiviteit	0-0	4-5	5-9	9-3	1-2	0	0	1	3	7	6	2	0	0	n.s.
1-16 psychotische symptomen	123-138	71-76	49-66	48-18	13-6	0	2	9	43	155	60	22	10	3	0.00007
17. slaapstoornissen	16-12	0-4	2-2	1-1	0-0	0	1	1	2	13	1	1	0	0	n.s.
18. slaperigheid overdag	14-15	3-1	2-3	0-0	0-0	0	0	2	0	13	4	0	0	0	n.s.
19. vermoeidheid	16-13	0-2	2-3	1-1	0-0	0	1	1	1	14	2	0	0	0	n.s.
20. musculaire onrust	18-17	1-1	0-1	0-0	0-0	0	0	0	2	17	0	0	0	0	n.s.
21. tremor	19-15	0-0	0-3	0-1	0-0	0	1	3	0	15	0	0	0	0	n.s.
22. spierstijfheid	17-17	1-2	0-0	0-0	1-0	0	0	0	1	17	0	0	0	1	n.s.
23. akute extrapyramidale verschijnselen	18-19	0-0	1-0	0-0	0-0	0	0	0	0	18	0	1	0	0	n.s.
24. speekselvloed	17-18	1-1	0-0	0-0	1-0	0	0	0	0	17	1	0	1	0	n.s.
25. wazig zien	18-18	1-1	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	19	0	0	0	0	n.s.
26. uitdrukkingsloosheid van het gelaat	15-11	2-5	1-3	0-0	1-0	0	0	2	5	8	2	2	0	0	n.s.
27. stijve gang en houding	19-19	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	19	0	0	0	0	n.s.
17-27 bijwerkingen	187-174	9-17	8-15	2-3	3-0	0	3	9	11	170	10	4	1	1	n.s.
28. onmogelijkheid tot normale conversatie	4-3	5-7	8-6	1-3	1-0	0	0	1	6	6	3	3	0	0	n.s.
29. agressiviteit	13-10	2-5	2-1	1-1	1-2	1	0	1	4	10	2	0	0	1	n.s.
30. desoriëntatie in plaats	12-12	1-2	1-2	2-1	3-2	0	0	1	1	13	2	1	1	0	n.s.
31. desoriëntatie in tijd	9-6	2-2	3-7	3-1	2-3	0	0	5	2	7	4	1	0	0	n.s.
32. tekort aan lichamelijke reinheid en zorg voor uiterlijk	2-2	7-8	4-2	2-3	4-4	0	2	0	3	7	6	0	1	0	n.s.
33. asociaal gedrag	2-3	7-5	3-3	2-4	5-4	0	1	1	3	9	3	1	1	0	n.s.
34. tekort aan belangstelling voor ontspanning	4-3	3-1	0-6	3-4	9-5	0	1	1	2	9	3	2	1	0	n.s.
35. tekort aan werklust	6-2	2-6	7-3	3-5	1-2	0	2	0	5	10	1	1	0	0	n.s.
36. gestoord eetgedrag	13-9	3-2	1-1	1-1	1-6	2	2	1	3	11	0	0	0	0	0.004
28-36 algemeen gedrag	65-50	32-38	29-32	18-23	27-28	3	8	11	29	82	24	9	4	1	n.s.

* Het eerste cijfer geeft het aantal bij de selektie, het tweede cijfer het aantal bij het beëindigen van de open fase

** Rang-teken toets; n.s. = niet signifikant (> 0.05)

Tabel 5B, Resultaten van de open fase (7-item-schaal)

items	aantal patiënten met score *					aantal patiënten met score-verschuiving *									p **
	0	?	Z	M	S	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	
1. antipsychotische werking	0-0	1-0	2-0	5-1	11-18	0	1	1	6	11	0	0	0	0	0.004
2. hypokinese	12-16	3-0	1-0	2-2	1-1	1	0	0	0	12	4	1	1	0	n.s.
3. spierstijfheid	16-18	2-0	0-0	1-0	0-1	1	0	0	0	15	2	0	1	0	n.s.
4. tremor	19-18	0-1	0-0	0-0	0-0	0	0	0	1	18	0	0	0	0	n.s.
5. akatisie	18-16	0-0	1-2	0-0	0-1	1	0	1	0	17	0	0	0	0	n.s.
6. vermoeidheid	16-19	2-0	0-0	1-0	0-0	0	0	0	0	16	2	0	1	0	n.s.
7. transpiratie	17-18	0-0	0-0	2-1	0-0	0	0	0	0	18	0	0	1	0	n.s.
2-7 bijwerkingen	98-105	7-1	2-2	6-3	1-3	3	0	1	1	96	8	1	4	0	n.s.

* Het eerste cijfer geeft het aantal bij de selektie, het tweede cijfer het aantal bij het beëindigen van de open fase. Voor item 1 werden bij het beëindigen van de open fase de scores geteld op de zevende dag na de injektie, voor de overige items op de eerste dag (zie tekst voor verklaring)

** Rang-teken toets; n.s. = niet signifikant (> 0.05)

werkingen (hele groep) te zijn dan op de eerste dag ($p = 0.008$, rangteken toets).
Een overzicht van de in de open fase verkregen resultaten wordt gegeven in tabel 5.
Dubbel-blinde fase — Wanneer de score-distributie op de 36-item-schaal van de fluspirilene-groep wordt vergeleken met die van de placebo-groep, wordt geen enkel signifikant verschil gevonden, noch op de beoordelingen bij de selektie, noch op de beoordelingen bij het overgaan naar de dubbel-blinde fase. Dit wijst erop dat, met deze maatstaf gemeten, ook de aselekte verdeling als geslaagd mag worden beschouwd.
In de fluspirilene-groep wijzen de score-verschuivingen op de 36-item-schaal op een verdere verbetering van de psychotische verschijnselen (items 1-16) en meer bepaald op een verbetering van eigenaardige gemaniëreerdheid en pose (item 3) en van tekort aan normale affektiviteit (item 16). Wanneer de toestand van deze patiënten op het eind van de dubbel-blinde fase wordt vergeleken met de toestand bij de selektie, is er dan ook een zeer gunstige verandering opgetreden in het klinisch beeld: niet alleen voor de volledige groep (items 1-16) van psychotische verschijnselen ($p < 0.0001$, rang-teken toets, ook voor de volgende cijfers), maar tevens voor teruggetrokkenheid ($p = 0.020$), eigenaardige gemaniëreerdheid en pose ($p = 0.008$), geringe spraakzaamheid en geringe beweeglijkheid ($p = 0.010$), neerslachtigheid ($p = 0.016$), verwardheid ($p = 0.031$) en tekort aan normale affektiviteit ($p = 0.008$).
In de placebo-groep kan, bij het nagaan van de score-verschuivingen op de 36-item-schaal tijdens de dubbel-blinde fase, geen enkele signifikante verandering worden aangetoond. De tijdens deze fase verkregen gegevens met de 36-item-schaal zijn weergegeven in tabel 6.
De met de 7-item-schaal verkregen score-verschuivingen tijdens deze fase laten anderzijds niet toe een signifikante verandering in antipsychotisch effekt vast te stellen in de fluspirilene-groep. In de placebo-groep evenwel is het antipsychotisch effekt duidelijk afgenomen ($p = 0.031$, rang-teken toets).
Bij vier patiënten zagen wij tijdens de dubbel-blinde fase een manifest recidief optreden. Drie onder hen bleken, bij verbreken van de code, placebo te krijgen, terwijl de vierde toch fluspirilene had gekregen. Van deze laatste patiënte was ons evenwel bekend dat zij reeds eerder gunstig had gereageerd op toediening van een reeks neuroleptika, maar deze verbeteringen waren ook toen van voorbijgaande aard geweest en werden gevolgd door recidives, niettegenstaande het continueren van deze middelen. Een vijfde patiënte tenslotte, die tijdens de open fase opvallend beweeglijker en spontaner was geworden, werd in de dubbel-blinde fase opnieuw apatisch: bij verbreken van de code bleek deze patiënte placebo te krijgen.
Andere gegevens — Bij geen enkele patiënte ontstonden klachten ter plaatse van de injekties. Behalve de twee patiënten bij wie het fluspirilene

Tabel 6A, Resultaten van de dubbel-blinde fase, verkregen met de 36-item-schaal
I – Aktieve groep

aantal patiënten met score *					aantal patiënten met score-verschuiving *									
0	1	2	3	4	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	p **
8-7	1-1	1-2	0-0	0-0	0	0	2	0	6	2	0	0	0	n.s.
1-5	2-1	3-2	3-1	1-1	0	0	1	0	3	3	1	2	0	n.s.
2-7	1-2	5-1	2-0	0-0	0	0	0	0	3	3	2	2	0	0.008
5-6	1-1	3-2	0-0	1-1	0	0	1	0	6	2	1	0	0	n.s.
3-3	2-5	5-1	0-1	0-0	0	0	0	2	4	4	0	0	0	n.s.
5-6	1-1	4-2	0-1	0-0	0	0	2	2	2	1	3	0	0	n.s.
6-7	3-2	1-0	0-1	0-0	0	1	0	0	7	1	1	0	0	n.s.
8-10	2-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	8	2	0	0	0	n.s.
10-10	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	n.s.
2-5	5-1	2-2	1-0	0-2	0	1	0	3	2	3	1	0	0	n.s.
3-5	4-1	2-2	1-1	0-1	0	1	0	2	4	2	1	0	0	n.s.
3-6	7-1	0-1	0-1	0-1	0	1	1	1	4	3	0	0	0	n.s.
9-8	1-1	0-1	0-0	0-0	0	0	1	1	7	1	0	0	0	n.s.
5-5	4-5	1-0	0-0	0-0	0	0	0	3	3	4	0	0	0	n.s.
6-6	4-3	0-1	0-0	0-0	0	0	0	3	5	2	0	0	0	n.s.
0-5	3-1	4-2	2-1	1-1	0	0	0	2	2	2	3	1	0	0.039
76-101	41-26	31-19	9-7	3-7	0	4	8	19	76	35	13	5	0	0.030
6-8	1-1	2-1	1-0	0-0	0	0	1	0	6	0	2	1	0	n.s.
9-10	1-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	n.s.
7-8	0-1	2-1	1-0	0-0	0	0	0	1	7	0	1	1	0	n.s.
8-7	1-1	1-0	0-2	0-0	0	0	1	2	7	0	0	0	0	n.s.
6-6	0-0	3-3	1-1	0-0	0	0	1	0	8	0	1	0	0	n.s.
8-10	2-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	8	2	0	0	0	n.s.
10-10	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	n.s.
9-9	1-1	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	n.s.
9-9	1-1	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	n.s.
6-6	2-1	2-3	0-0	0-0	0	0	1	0	8	1	0	0	0	n.s.
10-9	0-1	0-0	0-0	0-0	0	0	0	1	9	0	0	0	0	n.s.
88-92	9-7	10-8	3-3	0-0	0	0	4	4	92	4	4	2	0	n.s.
2-3	5-2	2-4	1-1	0-0	0	0	1	2	4	3	0	0	0	n.s.
5-6	3-2	1-1	1-1	0-0	0	0	0	1	7	2	0	0	0	n.s.
6-4	1-2	2-0	0-3	1-1	0	1	1	2	5	1	0	0	0	n.s.
4-4	1-2	4-0	0-3	1-1	0	1	0	2	4	3	0	0	0	n.s.
0-1	4-3	1-3	2-2	3-1	0	0	0	2	5	1	0	2	0	n.s.
2-1	1-1	2-2	2-3	3-3	0	0	1	3	5	0	1	0	0	n.s.
2-2	0-0	2-0	2-2	4-6	0	0	1	2	7	0	0	0	0	n.s.
0-2	4-2	3-1	1-4	2-0	0	0	2	1	3	3	0	1	0	n.s.
5-5	1-3	1-0	1-1	2-1	0	0	0	2	6	0	1	0	1	n.s.
26-28	20-17	18-11	10-20	16-14	0	2	6	17	46	13	2	3	1	n.s.

* Het eerste cijfer geeft het aantal bij het ingaan van de dubbel-blinde fase, het tweede cijfer het aantal bij het beëindigen van deze fase

** Rang-teken toets; n.s. = niet signifikant (> 0.05)

Tabel 6B, Resultaten van de dubbel-blinde fase, verkregen met de 36-item-schaal II – Placebo-groep

tem r.	aantal patiënten met score *					aantal patiënten met score-verschuiving *									p **
	0	1	2	3	4	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	
1.	9-6	0-0	0-0	0-2	0-1	1	2	0	0	6	0	0	0	0	n.s
2.	0-4	1-2	6-1	2-1	0-1	0	0	0	3	0	2	3	1	0	n.s
3.	2-4	4-3	2-2	0-0	1-0	0	0	1	1	2	2	3	0	0	n.s
4.	2-6	2-1	3-1	2-1	0-0	0	0	1	1	2	1	2	2	0	n.s
5.	1-4	1-0	6-3	1-1	0-1	0	0	2	0	3	1	3	0	0	n.s
6.	4-4	1-1	4-2	0-1	0-1	0	1	2	0	3	2	1	0	0	n.s
7.	3-5	4-1	2-2	0-1	0-0	0	0	2	1	2	3	1	0	0	n.s
8.	9-8	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	1	8	0	0	0	0	n.s
9.	8-8	0-1	1-0	0-0	0-0	0	0	0	1	7	0	1	0	0	n.s
10.	1-3	5-2	2-0	1-3	0-1	1	0	1	1	3	2	1	0	0	n.s
11.	0-3	4-2	4-1	1-1	0-2	0	1	1	1	1	4	1	0	0	n.s
12.	2-6	5-2	0-0	1-0	1-1	0	0	0	1	3	4	0	1	0	n.s
13.	9-5	0-2	0-1	0-1	0-0	0	1	1	2	5	0	0	0	0	n.s
14.	6-8	3-1	0-0	0-0	0-0	0	0	0	1	5	3	0	0	0	n.s
15.	6-5	3-4	0-0	0-0	0-0	0	0	0	3	4	2	0	0	0	n.s
16.	0-4	2-2	5-0	1-2	1-1	0	0	2	1	1	0	4	0	1	n.s
-16	62-83	35-24	35-13	9-14	3-10	2	5	13	18	55	26	20	4	1	n.s
17.	6-6	3-0	0-1	0-2	0-0	0	2	1	0	3	0	0	0	0	n.s
18.	6-8	0-1	3-0	0-0	0-0	0	0	0	1	5	0	3	0	0	n.s
19.	6-8	2-0	1-1	0-0	0-0	0	0	1	0	5	2	1	0	0	n.s
20.	9-9	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	n.s
21.	9-9	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	n.s
22.	9-9	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	n.s
23.	9-9	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	n.s
24.	9-9	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	n.s
25.	9-9	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	n.s
26.	5-8	3-1	1-0	0-0	0-0	0	0	0	0	6	2	1	0	0	n.s
27.	9-9	0-0	0-0	0-0	0-0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	n.s
7-27	86-93	8-2	5-2	0-2	0-0	0	2	2	1	82	7	5	0	0	n.s
28.	1-2	2-2	4-3	2-2	0-0	0	1	1	0	2	3	2	0	0	n.s
29.	5-6	2-0	0-1	0-0	2-2	0	1	1	0	5	1	0	0	1	n.s
30.	6-4	1-0	0-1	1-3	1-1	1	1	1	0	4	2	0	0	0	n.s
31.	2-4	1-0	3-1	1-3	2-1	0	1	0	1	3	1	3	0	0	n.s
32.	2-3	4-2	1-2	1-1	1-1	0	0	1	2	3	2	1	0	0	n.s
33.	1-2	4-2	1-1	2-2	1-2	0	0	0	3	5	1	0	0	0	n.s
34.	1-1	1-1	4-3	2-1	1-3	0	0	1	1	7	0	0	0	0	n.s
35.	2-1	2-1	1-3	4-2	0-2	1	0	1	2	4	0	0	1	0	n.s
36.	4-5	1-2	0-1	0-0	4-1	1	0	0	2	1	1	1	0	3	n.s
8-36	24-28	18-10	14-16	13-14	12-13	3	4	6	11	34	11	7	1	4	n.s

* Het eerste cijfer geeft het aantal bij het ingaan van de dubbel-blinde fase, het tweede cijfer het aantal bij het beëindigen van deze fase

** Rang-teken toets; n.s. = niet signifikant (> 0.05)

niet werd verder gegeven, zagen wij ook nog klachten van verminderde eetlust, nausea en braken de 1e-2e dag na elke injektie bij twee andere patiënten. In tegenstelling tot wat door andere onderzoekers (ONKENHOUT *et al.*, 1970; VAN EPEN, 1970) werd vastgesteld, werden deze patiënten telkens opnieuw ziek wanneer ze een injektie kregen. De klachten verminderden bij één patiënte (het braken bleef achterwege) tijdens de dubbel-blinde fase (deze patiënte kreeg fluspirilene), maar bij de andere patiënte bleven zij onverminderd voortbestaan (deze patiënte kreeg placebo).
Twee patiënten vertoonden tijdens de nacht, volgend op de injekties, onrust en verwardheid. Dit beeld, dat ook met andere neuroleptika wordt gezien, werd voor fluspirilene reeds door VAN EPEN, (1970) gemeld.
Bij twee patiënten tenslotte viel op dat zij opgewekter, aktiever en spontaner waren onder invloed van fluspirilene. Dit fenomeen wordt met fluspirilene blijkbaar relatief frekwent gezien (ONKENHOUT *et al.*, 1970; VAN EPEN, 1970; KROFT *et al.*, 1970) en komt het klinisch beeld ten goede.
Veiligheidsappreciatie — Voor geen enkele parameter en bij geen enkele patiënt werden patologische uitslagen vastgesteld, zodat kan worden gekonkludeerd dat de funkties van beenmerg, lever en nieren intakt bleven bij deze patiënten.

BESPREKING EN BESLUIT

1, De antipsychotische werking van fluspirilene — De resultaten, verkregen tijdens het open onderzoek en in de fluspirilene-groep tijdens het dubbel-blind onderzoek bevestigen de gunstige resultaten van vroegere onderzoekers. Bij onze patiënten bleek fluspirilene immers op beide beoordelingsschalen een beter antipsychoticum te zijn dan de eerder toegediende neuroleptika. De verbetering van het psychiatrisch beeld was o.m. opvallend voor kontaktstoornissen, apathie en eigenaardige gemaniëreerdheid en pose.
Wat de tijdens de dubbel-blinde fase verkregen resultaten betreft: het verder toenemen van het antipsychotisch effekt, gemeten met de 36-item-schaal, bij de fluspirilene-patiënten én het afnemen van de antipsychotische werking op de 7-item-schaal bij de placebo-patiënten wijzer erop dat de waargenomen verbeteringen tijdens dit onderzoek geen placebo-effekten waren en dat fluspirilene derhalve een geschikt neuroleptikum is voor de onderhoudsbehandeling van chronisch schizofrene patiënten. Tot onze spijt waren wij niet in staat de dubbel-blinde fase langer door te zetten: wij zijn er immers van overtuigd dat een langere dubbel-blinde fase zou hebben aangetoond dat het onderbreken van een onderhoudsbehandeling met neuroleptika (in dit geval: fluspirilene) bij chronische schizofrenen leidt tot het optreden van een groot aantal recidieven.
2, De bijwerkingen — De bijwerkingen, die door ons werden gezien, zijn reeds door andere onderzoekers vermeld, alsook het feit dat de meeste

van deze bijwerkingen zich voordeden binnen de eerste 24-48 uren na de spuit. Het samen met het fluspirilene in dezelfde spuit injiceerbare dexbenzetimide bleek overigens een voortreffelijk én elegant middel te zijn om de extrapyramidale verschijnselen te bestrijden.
Op één punt wijken onze waarnemingen af van wat reeds is beschreven: zowel VAN EPEN, (1970) als ONKENHOUT *et al.*, (1970) zagen nausea en braken slechts na de eerste injekties optreden. Bij onze patiënten bleven deze klachten evenwel verder bestaan bij voortzetten van de behandeling. De reden hiervoor is ons niet geheel duidelijk. Het optreden van deze bijwerkingen bij een patiënte die placebo kreeg toegediend, doet denken aan een psychische achtergrond. Ook is het niet onmogelijk dat de eerder negatieve houding van een gedeelte van de verpleging t.a.v. het experiment hierin een ongunstige rol heeft gespeeld. Het uitblijven van toxische bijwerkingen op beenmerg, nieren en lever tenslotte is een positief aspekt.
3, Dosis — De door ons gevonden optimale doses fluspirilene stemmen goed overeen met die van andere onderzoekers (ONKENHOUT *et al.*, 1970; HAASE *et al.*, 1968; STERKMANS *et al.*, 1969).

SAMENVATTING

De klinische werkzaamheid van het fluspirilene werd onderzocht bij 21 vrouwelijke chronische schizofrenen (leeftijd: 23-75 jaar), die reeds gedurende gemiddeld 17 jaren in de kliniek verbleven.
Het (de) vorig(e) neuroleptikum(a) werd(en) abrupt gestopt en vervangen door wekelijkse injekties van fluspirilene (2-8 mg) in de bilspier. Na 10 weken open behandeling werd overgegaan tot een dubbel-blind onderzoek dat 7 weken duurde.
Het klinisch resultaat werd beoordeeld aan de hand van een 36- en een 7-item-schaal.
Bij twee patiënten moest de fluspirilene-behandeling na 5 weken worden gestaakt.
De 19 overblijvende patiënten vertoonden tijdens de open fase een signifikante verbetering van de psychotische symptomen, vooral wat betreft geringe spraakzaamheid en geringe beweeglijkheid enerzijds en neerslachtigheid anderzijds. Geen signifikant verschil in aantal of ernst van de bijwerkingen kon worden vastgesteld.
Tijdens de dubbel-blinde studie verbeterden de psychotische symptomen verder bij de 10 fluspirilene-patiënten met statistisch signifikant gunstiger scores voor eigenaardige gemaniëreerdheid en pose en voor tekort aan normale affektiviteit (36-item-schaal). In de placebo-groep was het antipsychotisch effekt signifikant minder (7-item-schaal).
Extrapyramidale bijwerkingen werden gezien de eerste 24-48 uren na de injekties bij 9 patiënten en konden zeer goed worden bestreden door het antiparkinsonmiddel dexbenzetimide, dat samen met het fluspirilene kan worden ingespoten.

Bloedonderzoek, bij deze patiëntengroep uitgevoerd, laat geen toxiciteit van het fluspirilene vermoeden.

SUMMARY

The clinical efficacy of fluspirilene was evaluated in 21 female chronic schizophrenic patients (age range 23–75 years) with a mean duration of hospitalization of 17 years.
After abrupt discontinuation of the previous neuroleptic medication, a weekly intramuscular dose of 2–8 mg of fluspirilene was given for 10 weeks. Patients then entered a 7-week double-blind trial.
Therapeutic assessment was made by a 36- and 7-item rating scale.
In two patients fluspirilene treatment was stopped after 5 weeks.
In the 19 remaining patients, there was significant improvement in psychotic symptoms, particularly in the areas of motor retardation and mental depression, during the open stage compared with the previous neuroleptic therapy. Significant differences in the incidence and severity of side-effects were not observed.
During the double-blind stage further improvement in psychotic symptoms was noted in fluspirilene-treated patients (10 patients) with statistically significant changes in the areas of mannerisms and posturing and blunted affect. In the placebo-group, antipsychotic effects had markedly decreased (7-item scale).
Extrapyramidal effects occurring in 9 patients were effectively controlled by concomitant injection of the antiparkinsonian agent dexbenzetimide. Blood analyses performed before fluspirilene-treatment and at the end of the open and double-blind stage revealed no evidence of drug toxicity.

Wij stellen het op prijs de firma Janssen Pharmaceutica te danken voor haar medewerking.

LITERATUUR

Epen, J. H. van — 1969 'Defect schizophrenic states (residual schizophrenia). A clinical study prompted by K. Leonhard's classification'. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 72: 371-394.

Epen, J. H. van — 1970 'Experience with fluspirilene (R 6218); a long-acting neuroleptic preliminary report'. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 73: 277-284.

Haase, H. J., Frank, Th., Knaack, M., Lehnhardt, Ch. und Richter-Peill, H. — 1968 'Klinische Prüfung eines neuen Langzeitneuroleptikums (fluspirilene) unter besonderer Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle'. *Nervenarzt* 39: 275-279.

Janssen, P. A. J. — 1969 *On a new series of long-acting antipsychotic drugs: pimozide, fluspirilene and R 16341 and related diphenylbutylamines.* Second International Seminary of Psychopharmacology, National Institute of Neurology, Mexico City, December 1–6.

Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L., Lenaerts, F. M., Nueten, J. M. van, Marsboom, R. H. M., Hérin, V. V. and Schaper, W. K. A. — 1970 'The pharmacology of fluspirilene (R 6218), a potent long-acting and injectable neuroleptic drug'. *Arzneimittel-Forsch.* (drug res.) (in press).

Janssen Pharmaceutica 1970 Persoonlijke mededeling.

Kroft, A. L. en Amery, W. 1970 'Het gebruik van een inspuitbaar neuroleptikum met lange werkingsduur – fluspirilene (R 6218) – ter voorkoming van recidiven bij chronische schizofrenen'. *Ned. T. Psychiat.* 12: 250-257.

Onkenhout, L. A., Scheffer, W. and Amery, W. 1970 'Clinical study of an injectable, long-acting neuroleptic agent – fluspirilene (R 6218)'. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 73: 285-291.

Smedt, R. De, Rodrigues, E., Debandt, R. and Brugmans, J. 1970 'Dexbenzetimide in neuroleptic-induced parkinsonism. A double-blind crossover study with a 16-week follow-up'. *J. Clin. Pharmacol.* 10: 207-211.

Sterkmans, P., Brugmans, J. and Gevers, F. 1968 'The clinical efficacy of pimozide in chronic psychotic patients'. *Clin. Tri. J.* 5: 1107-1112.

Sterkmans, P., Brugmans, J. and Gevers, F. 1969 'Clinical evaluation of fluspirilene (R 6218). A long-acting injectable neuroleptic'. *Clin. Tri. J.* 6: 19-25.