

ORAP (PIMOZIDE, R 6238) BIJ APATHISCHE SCHIZOFRENEN EEN DUBBEL BLINDE STUDIE*

door P. A. BOTTER, zenuwarts en Dr. W. AMERY

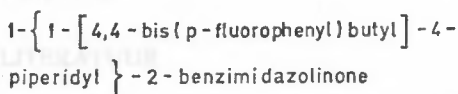
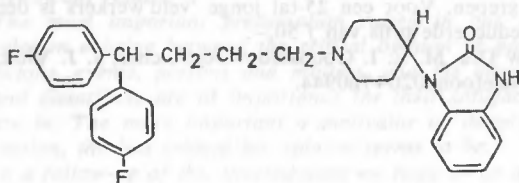
INLEIDING

Hoewel het vinden van psychofarmaca met neuroleptische activiteit een ware revolutie in de behandelingsmogelijkheden van schizofrenie met zich heeft gebracht, kan toch niet worden gesteld dat bij alle schizofrenen thans een optimale behandeling met deze middelen kan worden verkregen. Ter illustratie hiervan worde gedacht aan het niet reageren van een klein gedeelte van deze patiënten op zelfs hoge doses van neuroleptica, aan de hinderlijke bijwerkingen welke soms de sociale reïntegratie bemoeilijken, aan het blijven bestaan van een zekere apathie niettegenstaande het verdwijnen van projectieve symptomen zoals hallucinaties en wanen, enzomeer.

Van nieuwe neuroleptica kan worden gehoopt dat zij bepaalde van deze problemen zullen kunnen helpen oplossen. Daarom werd in het onderzoek, waarover hier wordt gerapporteerd, speciale aandacht besteed aan het beïnvloeden van apathie (tekort aan interesse en activiteit) door een nieuw neurolepticum.

Pimozide is het prototype van een nieuwe reeks neuroleptica, de difenyl-butylpiperidines (figuur 1).

Op grond van farmacologische studies bij het dier kon worden voorspeld dat het pimozide een krachtig antipsychoticum is (JANSSEN *et al.*, 1968).



Figuur 1, Strukturformule van Orap

* Uit het Sinai-centrum te Amersfoort (geneesheer-directeur Dr. A. Sunier)

De eerste oriënterende klinische studies bevestigden deze gegevens: de antipsychotische werking bleek gelijk te zijn aan of groter dan die van de klassieke neuroleptica, terwijl de frequentie en de ernst van eventuele extrapyramidale verschijnselen geringer waren en autonome of hypnose-datieve effecten uitbleven (BOBON *et al.*, 1968; BOBON *et al.*, 1968; HAASE en JANSSEN, 1965).

De opzet van ons onderzoek was in een dubbel blinde proef speciaal bij apathische schizofrenen de therapeutische mogelijkheden van het pimo-zide te onderzoeken.

PATIËNTEN EN METHODE

Uit een groep van 34 in het Sinai-centrum opgenomen apathische schizofrenen werden er twintig geselecteerd die tevoren in een open pimo-zide-onderzoek van vier weken duidelijk waren verbeterd; hun in-teresse en activiteit waren toegenomen, terwijl hun psychotische symp-tomen goed onderdrukt bleven.

Van deze 20 patiënten waren er elf mannen en negen vrouwen; hun leeftijd varieerde van 17 tot 67 jaar (gemiddeld: 45,2 jaar). Teneinde de gunstige invloed van pimo-zide op interesse en activiteit te bevestigen werden de twintig patiënten a-select in twee groepen van elk tien pa-tiënten verdeeld. Deze twee groepen waren naar leeftijd, geslacht en diagnose onderling goed vergelijkbaar. Het dubbel blind onderzoek duurde acht weken: tien patiënten werden met pimo-zide behandeld, de andere tien met placebo.

De dagdosis pimo-zide was 3 mg, zoals in het voorafgaande open onder-zoek. Om de twee weken werden interesse en activiteit van alle patiën-ten beoordeeld met behulp van een 10 punten-schaal en de psychotische toestand met behulp van een 4 punten-schaal (Tabel 1).

Tabel 1, beoordelingsschalen

A. INTERESSE*	B. ACTIVITEIT*
patiënt vertoont een tekort aan interesse voor:	patiënt vertoont een tekort aan:
1 ontspanning	7 spontane activiteit
2 werk	8 activiteit bij aansporing (of na opdracht)
3 medepatiënten	9 reacties bij exogene gebeurtenis
4 familie	10 affectieve reacties
5 de buitenwereld	
6 de toekomst	
SCHIZOFRENIESYMPTOMEN*	
a hallucinaties en wanen	
b gestoorde redeneringsvermogen	
c gevoelsarmoede	
d autisme	

* score-mogelijkheden waren: 0 = afwezig; 1, 2, 3 = resp. licht, matig, zeer sterk uitgesproken.

De beoordelingen met de interesse- en activiteitsschaal gebeurden om de twee weken, de schizofrene symptomatologie werd alleen bij het begin en op het einde van het onderzoek gescoord.

RESULTATEN

Bij geen van de patiënten hoefde de medicatie vroegtijdig te worden gestaakt. De resultaten van het onderzoek zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2, veranderingen tijdens het onderzoek in de beide groepen*

tekort aan interesse voor:	pimozide-groep	placebo-groep	
1 ontspanning	n.s.	n.s.	
2 werk	n.s.	.004	↗
3 medepatiënten	n.s.	.032	↗
4 familie	n.s.	.032	↗
5 buitenwereld	n.s.	.008	↗
6 toekomst	n.s.	.032	↗
tekort aan:			
7 spontane activiteit	n.s.	.008	↗
8 activiteit bij aansporing (of na opdracht)	n.s.	.032	↗
9 reacties bij exogene gebeurtenis	n.s.	n.s.	
10 affectieve reacties	n.s.	n.s.	
schizofreniesymptomen:			
a hallucinaties en wanen	n.s.	n.s.	
b gestoord redeneringsvermogen	n.s.	n.s.	
c gevoelsarmoede	n.s.	n.s.	
d autisme	n.s.	.032	↗

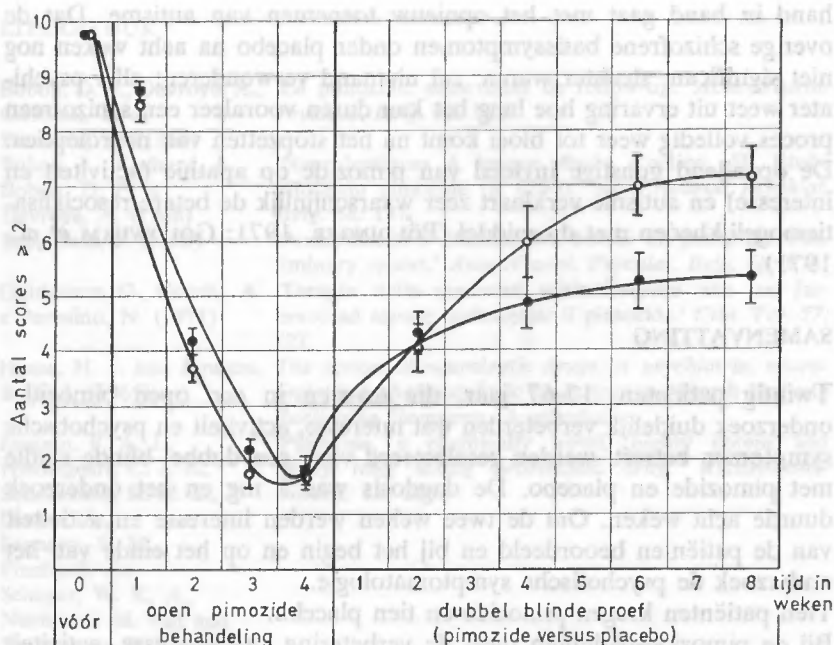
* Probabiliteit volgens Wilcoxon toets voor gepaarde waarnemingen:

n.s. = niet significant ($p > 0.05$)

↗ stijging van de scores op het einde van het onderzoek in vergelijking met de toestand onder de voorafgaande pimozide-behandeling.

In figuur 2 worden ze grafisch voorgesteld. Bijwerkingen werden niet gezien.

Zoals uit figuur 2 blijkt, waren interesse en activiteit bij de twintig geselecteerde patiënten tevoren onder pimozide-behandeling duidelijk verbeterd in vergelijking met de toestand tijdens de vorige medicaties. Reeds vanaf de vierde week van de blinde studie beginnen de curves uit elkaar te lopen: er is een grotere terugval bij de placebo-patiënten, wat tekort aan interesse en activiteit betreft. Anderzijds is, na acht weken placebo-behandeling, de tevoren onder pimozide verkregen verbetering nog gedeeltelijk behouden.



Figuur 2, Gemiddelde + standaardfout aantal scores ≥ 2 voor interesse en activiteit. ● actief ○ placebo

DISCUSSIE

Uit de gegevens is duidelijk dat, bij de patiënten die na de open fase verder werden doorbehandeld met pimozide, de gunstige veranderingen grosso modo bewaard bleven: dit geldt zowel voor de verbetering van interesse en activiteit als voor het onderdrukken van de psychotische fenomenen. De beperkte, statistisch niet-significante, terugval tijdens het voortzetten van de pimozide-behandeling is mogelijk in verband te brengen met het geleidelijk afnemen van de factor verhoogd aandacht die in de meeste proeven meespeelt.

In deze dubbel blinde studie is er een significante terugval van de placebo-patiënten terwijl geen beduidende veranderingen worden genoteerd in de pimozide-groep tijdens dezelfde periode: dit bewijst dat de tevoren onder pimozide waargenomen verbetering niet tot een placebo-effect te herleiden is.

Interessant is, dat het terugvallen op gebied van interesse en activiteit

hand in hand gaat met het opnieuw toenemen van autisme. Dat de overige schizofrene basissymptomen onder placebo na acht weken nog niet significant slechter waren, zal niemand verwonderen: elke psychiater weet uit ervaring hoe lang het kan duren vooraleer een schizofreen proces volledig weer tot bloei komt na het stopzetten van neuroleptica. De opvallend gunstige invloed van pimozide op apathie (activiteit en interesse) en autisme verklaart zeer waarschijnlijk de betere resocialisatiemogelijkheden met dit middel (PÖLDINGER, 1971; GOLDWURM *et al.*, 1971).

SAMENVATTING

Twintig patiënten, 17-67 jaar, die tevoren in een open pimozide-onderzoek duidelijk verbeterden wat interesse, activiteit en psychotische symptomen betreft, werden geselecteerd voor een dubbel blinde studie met pimozide en placebo. De dagdosis was 3 mg en het onderzoek duurde acht weken. Om de twee weken werden interesse en activiteit van de patiënten beoordeeld en bij het begin en op het einde van het onderzoek de psychotische symptomatologie.

Tien patiënten kregen pimozide en tien placebo.

Bij de pimozide-patiënten bleef de verbetering van interesse, activiteit en psychotische symptomen behouden gedurende vrijwel de hele behandeling.

Bij de patiënten was een significante vermindering van placebo-activiteit en interesse samen met een toename van autisme op te merken tegen het einde van de studie. Er waren geen bijwerkingen.

SUMMARY

Twenty patients aged 17-67 years, who had previously been included in an open study of pimozide and who had shown improvement in interest and activity and in whom psychotic symptoms had been adequately controlled, were selected for a double-blind study of pimozide and placebo.

The daily dose was 3 mg and the duration of treatment eight weeks. Interest and activity of the patients were evaluated every two weeks and psychotic symptoms at the start and at the end of the trial period. Ten patients received pimozide and ten placebo.

The obtained degree of improvement in interest, activity and psychotic symptoms in pimozide-treated patients was almost maintained throughout the eight-week study period.

In the placebo-treated patients a significant decrease in activity and interest together with an increase in autism had occurred by the end of the study.

Side-effects were not observed.

Wij stellen het op prijs de heer F. de Fraine te danken voor zijn hulp bij het analyseren van de resultaten en het voorbereiden van het rapport. Dank ook aan Janssen Pharmaceutica voor het ter beschikking stellen van het Orap en het dubbel blinde proefmateriaal.

LITERATUUR

- Bobon, D. P., Devroye, A., 'Le pimozide: seize mois de follow-up.' *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* 68: 888.
- Goffioul, L. et
Pinchard, A. (1968)
- Bobon, J., Pinchard, A.,
Bobon, D. P. et
Devroye, A. (1968)
- Brugmans, J. (1968)
- Goldwurm, G., Cocchi, A.
e Perosino, N. (1971)
- Haase, H. J. and Janssen,
P. A. J. (1965)
- Janssen, P. A. J.,
Niemegeers, C. J. E.,
Schellekens, K. H. L.,
Dresse, A.,
Lenaerts, F. M.,
Pinchard, A.,
Schaper, W. K. A.,
Nueten, J. M. van and
Verbruggen F. J. (1968)
- Pöldinger, W. (1971)
- Roche, J. la (1968)
- Sterkmans, P.,
Brugmans J. and
Gevers, F. (1968)
- 'Neuroleptiques à longue durée d'action. II. Etude pilote du pimozide (R 6238).' *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* 68: 137.
- 'A multicentric clinical evaluation of pimozide. Preliminary report.' *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* 68: 875.
- 'Terapia delle sindromi schizofreniche con un farmaco ad azione prolungata: il pimozide.' *Clin. Ter.* 57: 527.
- The action of neuroleptic drugs. A psychiatric, neurologic and pharmacologic investigation.* North Holland Publishing Company, Amsterdam.
- 'Pimozide, a chemically novel, highly potent and orally long acting neuroleptic drug.' *Arzneimittel-Forsch.* 18: 261.
- 'Clinical experience with pimozide.' *Curr. Ther. Res.* 13: 23.
- 'Klinische Prüfung eines neuen Neuroleptikums bei chronische Schizophrenen: R 6238.'* Thesis Düsseldorf.
- 'The clinical efficacy of pimozide in chronic psychotic patients.' *Clin. Tri. J. (London)* 5: 1107.