

De effectiviteit van pimozide bij een waanstoornis van het achtervolgingstype

Een kritische evaluatie van de literatuur

E. CEYSENS, G. PIETERS

SAMENVATTING De medicamenteuze behandeling van een waanstoornis is in de psychiatrische literatuur een verwaarloosd onderwerp. Pimozide wordt genoemd als het middel van eerste keuze. Naar aanleiding van een casus wordt de literatuur over de medicamenteuze behandeling van een waanstoornis van het achtervolgingstype met pimozide kritisch beoordeeld. De literatuur bestaat uit gevalsbeschrijvingen en onderzoeken met ernstige methodologische tekortkomingen. Bovendien is de werkzaamheid van antipsychotica voor dit soort aandoeningen niet aangetoond. Vergelijkend gecontroleerd onderzoek is daarom aangewezen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 6, 429-433]

TREFWOORDEN effectiviteit, pimozide, waanstoornis

Een 38-jarige huisvrouw met een primaire waanstoornis werd door haar huisarts verwezen naar een dienst voor geestelijke gezondheidszorg. Ze was er sinds drie maanden van overtuigd dat haar ex-echtgenoot iemand opdracht had gegeven om haar en haar twee kinderen te vermoorden. Dit strookte niet met de realiteit.

De symptomatologie voldeed aan de DSM-IV-criteria voor een waanstoornis van het achtervolgingstype (APA 1994). Drie supervisors stelden allen pimozide voor als medicamenteuze behandeling van eerste keuze.

De waanstoornis wordt gekenmerkt door persisterende niet-bizarre wanen (met een duur van ten minste een maand) die niet het gevolg zijn van een andere stoornis. Op basis van het belangrijkste waanthema onderscheidt de DSM-IV (APA 1994) zeven subtypen: het erotomane type, het grootheidstype, het jaloersheidstype, het achtervolgingstype, het somatische type, het

gemengde type en het niet-gespecificeerde type. Bij een waanstoornis van het achtervolgingstype is de betrokkene ervan overtuigd dat hij of zij (of iemand met wie hij of zij een nauwe relatie heeft) op een of andere manier kwaadwillig wordt behandeld.

In het Amerikaanse *Comprehensive Textbook of Psychiatry* van Kaplan en Sadock (1995) hebben enkele auteurs positieve effecten van pimozide bij een waanstoornis gerapporteerd (bijv. Manschreck). Het handboek stelt dat een proeftherapie met pimozide bij een waanstoornis aangewezen is. Volgens het Engelse *Oxford Textbook of Psychiatry* (Gelder & Gath 1998) zijn er verschillende casusonderzoeken die het gebruik van pimozide bij een waanstoornis rechtvaardigen.

In een poging om meer 'evidence-based' te werken, besloten we te proberen door middel van literatuuronderzoek de volgende vraag te beantwoorden: 'Is er verschil in effectiviteit van pimozide ten opzichte van andere antipsychotica bij

de behandeling van een waanstoornis van het achtervolgingstype?’

METHODE

De Medline-, PsycLit- en Cochrane Library-databases werden geraadpleegd met als zoekterm ‘delusional disorder or paranoia’, in combinatie met ‘pimozide or antipsychotics’. Dit leverde 152 artikelen op. Vervolgens voegden we ‘randomized controlled trials’ (RCT’s) en ‘systematic reviews’ als zoektermen toe. Bij gebrek aan RCT’s en systematische overzichtsartikelen selecteerden we de meest recente overzichtsartikelen (een meta-analyse van Munro & Mok (1995) en een overzichtsartikel van Opler e.a. (1995)) en placebocontroleerde onderzoeken (een dubbelblind cross-overonderzoek van Hamann & Aunstorp (1982) en een onderzoek van Silva e.a. (1998)).

RESULTATEN

De effectiviteit van pimozide bij de behandeling van een waanstoornis van het somatische subtype (monosymptomatische hypochondrische psychose) is het best gedocumenteerd. Over de behandeling van de overige subtypen van de waanstoornis (het erotomane type, het grootheidstype, het jaloersheidstype) met pimozide bestaan enkele gevalsbeschrijvingen. Deze zijn te vinden in het (niet-systematische) overzichtsartikel van Opler e.a. (1995). Dit artikel wordt hier verder niet besproken. Behalve de artikelen van Opler e.a. (1995) en van Silva e.a. (1998) is de literatuur over de behandeling van een waanstoornis vanaf 1993 schaars.

Hamann & Aunstorp Het dubbelblinde cross-overonderzoek van Hamann & Aunstorp (1982) rapporteert over de behandeling van een waanstoornis van het somatische subtype. De onderzoekers behandelden elf patiënten met pimozide (1-5 mg). Ze constateerden een significante afname op de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) bij tien van de elf patiënten na minstens zes weken

behandeling. Het gaat hier over een kleine groep patiënten en de diagnostische criteria die in de studie werden gebruikt, zijn erg vaag (geen gebruik van de DSM-criteria).

Munro & Mok De meta-analyse van Munro & Mok (1995) bespreekt de literatuur tot 1993 over de effectiviteit van pimozide in vergelijking met andere antipsychotica in de behandeling van de waanstoornis en paranoia. De Kraepelinaanse term ‘paranoia’ (Kraepelin 1921) wordt in dit artikel gebruikt als voorloper van de term ‘waanstoornis’ die in de DSM-III-R (APA 1987) geïntroduceerd werd. De term ‘paranoia’ wordt sindsdien niet meer als diagnostische term, maar als beschrijving gebruikt. Volgens Sims (1995) betekent het woord ‘paranoïd’ in de psychiatrie ‘verwijzend naar het zelf’ en is het niet beperkt tot ‘achtervolging’.

In dit artikel wordt de werkzaamheid van pimozide vergeleken met de werkzaamheid van een groep andere antipsychotica: thioridazine, haloperidol, trifluoperazine, loxapine, flufenazine, sulpiride, chloorprotixeen, flupentixol en ‘ongespecificeerd’.

De auteurs vonden in de literatuur resultaten betreffende de behandeling van 257 patiënten, van wie 209 werden opgenomen in het onderzoek. Voorwaarde hiervoor was dat retrospectief achterhaald kon worden dat aan de DSM-IV-criteria van een waanstoornis voldaan was. De groep van het somatische type bestond uit 156 patiënten, de groep van de andere subtypen uit veertig patiënten. Dertien patiënten die niet therapietrouw waren, werden niet opgenomen in de vergelijking. De dosis pimozide varieerde van 2 tot 40 mg per dag en de follow-up had een gemiddelde duur van 22 maanden met een enorme variatie (van enkele dagen tot 36 jaar).

De behandeling met pimozide bleek in 91% van de gevallen (130 van 143 patiënten) een partiel of volledig herstel te geven in vergelijking met 68% (36 van 53) van de patiënten die werden behandeld met andere antipsychotica ($p < 0.001$).

Het overzicht toont geen significant verschil in de effectiviteit van pimozide in de behandeling van een waanstoornis van het somatische type in vergelijking met waanstoornissen van andere typen.

Silva e.a. Silva e.a. (1998) rapporteren over een onderzoek bij zeven patiënten (vijf patiënten met een waanstoornis van het achtervolgingstype en twee met een combinatie van het achtervolgingstype en het somatische type). De gemiddelde duur van de stoornis tot het ogenblik van het onderzoek was negen jaar. Na twee weken toediening van een placebo werd gedurende zes weken pimozide (2-12 mg) toegediend. Men vond geen significant verschil op de BPRS of de Global Assessment of Functioning Scale (GAF) of op een schaal die vijf dimensies van een waanonderzoek, tussen het begin van het onderzoek en na acht weken na de start van het onderzoek.

KRITISCHE BEOORDELING VAN DE LITERATUUR

Wat de literatuurstudie van Munro & Mok betreft, kunnen we verschillende methodologische opmerkingen maken. Het gaat hier om een statistische bewerking van de resultaten van verschillende gevalsbeschrijvingen. Er is echter geen expliciet protocol ingebouwd om het overzicht systematisch te maken. Een meta-analyse uitgevoerd zonder systematisch overzicht is potentieel zeer misleidend (Brown & Wilkinson 1998). De auteurs vermelden niet hoe de artikelen gevonden werden en wat de inclusie- en exclusiecriteria waren voor de in de studie opgenomen artikelen en patiëntengegevens.

Het retrospectief beoordelen of aan de DSM-IV-criteria voldaan is, kan aanleiding geven tot bias. De auteurs baseren zich voornamelijk op gepubliceerde gevalsbeschrijvingen. Dat dergelijke gevalsbeschrijvingen meestal goed aflopen, wordt in hun discussie niet verdisconteerd. Toch is het van belang zich te realiseren dat negatief aflopende casusonderzoeken ge-

woonlijk niet worden gepubliceerd.

De groep van niet-therapietrouwe patiënten bedroeg slechts 6% van de beschreven populatie. Er wordt echter niet beschreven hoe de therapietrouw beoordeeld is.

De categorieën waarin resultaten zijn verdeeld, zijn zeer breed: geen verbetering, partieel herstel, herstel. Er is geen methode toegepast om de heterogeniteit te beoordelen (is de variatie van de resultaten toe te schrijven aan het toeval?). De patiëntengroep is slechts beperkt representatief. De verschillende subtypen van een waanstoornis zijn niet evenredig vertegenwoordigd (één patient met het groothedstype versus 183 patiënten met het somatische type). Toch weerhoudt dit de auteurs er niet van een uitspraak te doen over de effectiviteit van pimozide bij zowel het somatische type als de andere typen. Betrouwbaarheidsintervallen worden niet beschreven. Bovendien kan het vergelijken van pimozide met een groep van andere antipsychotica een eventuele superieure activiteit van één of twee preparaten uit die groep maskeren.

Bij het lezen van dit artikel kan men de indruk krijgen dat de effectiviteit van pimozide bewezen is. Wij berekenden een 'Number Needed to Treat' (het aantal patiënten dat we moeten behandelen met pimozide om één bijkomend positief resultaat te zien ten opzichte van een behandeling met andere antipsychotica) van 5. Op basis van bovenstaande kritische bedenkingen moeten we echter besluiten dat we uit dit niet-systematisch overzichtsartikel geen conclusies kunnen trekken.

In het artikel van Silva e.a. wordt een placebocontroleerd dubbelblind onderzoek voorgesteld. Placebo werd echter slechts tijdens de twee weken voorafgaand aan het pimozidegebruik toegediend. De groep was zeer heterogeen en bestond uit slechts zeven patiënten. Er was geen controlegroep. Er wordt niet beschreven hoe blindheid werd bereikt en wat de tussenbeoordelaarsbetrouwbaarheid was. De toediening van het actieve preparaat duurde slechts zes weken. Er wordt geen melding gemaakt van de vooraf-

gaande behandeling, noch van de behandeling naast placebo of pimozide tijdens het onderzoek. Samengevat kunnen we stellen dat dit artikel evenmin uitsluitend geeft over de werkzaamheid van pimozide bij de behandeling van een waanstoonis van het achtervolgingstype.

CONCLUSIE

De literatuur over de behandeling van een waanstoonis van het achtervolgingstype bevat ernstige methodologische tekortkomingen. In vergelijking met andere psychopathologische entiteiten blijkt de waanstoonis bovendien onderbestudeerd. Een mogelijke verklaring hiervoor is de lage prevalentie in de algemene populatie. Bovendien weigeren deze patiënten vaak het contact met een hulpverlener. Meestal consulteren ze slechts een psychiater onder druk van de familie of van het gerecht (Manschreck 1995). Door de beperkte therapietrouw is gecontroleerd onderzoek moeilijk uit te voeren.

Op basis van gevalsbeschrijvingen rapporteren verschillende auteurs over de superioriteit van pimozide ten opzichte van andere antipsychotica in de behandeling van een waanstoonis (Opler e.a. 1995). Andere onderzoeken trekken de effectiviteit dan weer in twijfel (Silva e.a. 1998). Als we ons baseren op het overwicht van positief aflopende gevalsbeschrijvingen, lijkt pimozide een preparaat dat verder onderzoek verdient (Munro & Mok 1995). Er is op dit ogenblik echter geen wetenschappelijk onderbouwd bewijs dat pimozide effectiever is dan andere antipsychotica bij de behandeling van een waanstoonis van het achtervolgingstype.

We vonden geen onderzoek dat de effectiviteit van antipsychotica in het algemeen voor dit soort aandoeningen aantoonde. Desondanks wordt pimozide aanbevolen. Andere auteurs daarentegen (Van der Molen e.a. 1997) stellen, eveneens zonder bewijs, dat antipsychotica weinig nut hebben bij een waanstoonis. Er is duidelijk behoefte aan gerandomiseerde placebo-gecontroleerde dubbelblinde onderzoeken en

directe vergelijkingen tussen medicijnen bij de behandeling van een waanstoonis. Dit geldt zowel voor de klassieke antipsychotica als voor de atypische antipsychotica. De psychiatrische praktijk met betrekking tot de behandeling van een waanstoonis in het algemeen en van het achtervolgingstype in het bijzonder berust tot dan op een niet-wetenschappelijk onderbouwde veronderstelling.

De in de inleiding besproken huisvrouw met een waanstoonis van het achtervolgingstype weigerde aanvankelijk een medicamenteuze behandeling. Vanaf de derde afspraak was ze bereid pimozide (4 mg) te gaan gebruiken. Binnen twee weken van behandeling klaarde de waanstoonis op ...

LITERATUUR

- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Third, Revised Edition. Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Brown, T., & Wilkinson, G. (red.) (1998). *Critical Reviews in Psychiatry*. First Edition (p. 112). Royal College of Psychiatrists.
- Gelder, M., & Gath, D. (red.) (1998). *Oxford Textbook of Psychiatry*. Third Edition (p. 307). Oxford: Oxford University Press.
- Hamann, K., & Aunstorpe, C. (1982). Delusions of infestation treated by pimozide. A double-blind crossover clinical study. *Acta Dermatologica Venerologica*, 62, 55-58.
- Kraepelin, E. (1921). *Manic depressive insanity and paranoia*. Robertson, G.M. (red.). Edinburgh UK: Livingston.
- Manschreck, T.C. (1995). Delusional disorder and shared psychotic disorder. In H. Kaplan & B. Sadock (red.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sixth Edition (pp. 1031-1049). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Molen, H. van der, Perreyn, S., & van den Hout, M. (red.) (1997). *Klinische Psychologie* (p. 818). Groningen: Wolters-Noordhoff.
- Munro, A., & Mok, H. (1995). An overview of treatment in paranoia/delusional disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 40, 616-622.
- Opler, L., Klahr, D., & Ramirez, P. (1995). Pharmacologic treatment of delusions. *The Psychiatric Clinics of North America*, 18, 379-391.

- Silva, H., Jesez, S., Ramirez, A., e.a. (1998). Effects of pimozide on the psychopathology of delusional disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22, 331-340.
- Sims, A. (1995). *Symptoms in the mind. An introduction to descriptive psychopathology*. Fourth Edition (p. 128). London: W.B. Saunders Company Ltd.

AUTEURS

Beide auteurs zijn verbonden aan het Universitair Centrum Geestelijke Gezondheidszorg Leuven. E. CEYSENS is psychiater in opleiding, G. PIETERS is hoofdgeneesheer. Correspondentieadres: dr. E. Ceysens, Universitair Centrum Geestelijke Gezondheidszorg Leuven, Vital de Costerstraat 86, 3000 Leuven.

Strijdige belangen meegedeeld: G. Pieters houdt regelmatig lezingen op verzoek van Janssens-Cilag, producent van pimozide.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-1-2000.

SUMMARY The efficacy of pimozide in delusional disorder of the paranoid type: A critical appraisal of the literature – E. Ceysens, G. Pieters –

The pharmacologic treatment of the delusional disorder is a neglected topic in psychiatric literature. Pimozide is often quoted as the treatment of choice. Following a clinical case the authors critically appraise the literature on the treatment of delusional disorder of the paranoid type with pimozide. The literature consists of case studies and studies with serious methodological shortcomings. In addition the efficacy of neuroleptics is not demonstrated for this kind of disorder. Further controlled research is therefore required.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 6, 429-433]

KEYWORDS delusional disorder, efficacy, pimozide