

HET GEBRUIK VAN EEN INSPUITBAAR NEUROLEPTICUM MET LANGE WERKINGSDUUR — FLUSPIRILENE (R 6218) — TER VOORKOMING VAN RECIDIVEN BIJ CHRONISCHE SCHIZOFRENEN

door A. L. KROFT en W. AMERY

uit het Psychiatrisch Centrum St. Servatius te Venray (geneesheer-directeur A. L. Kroft)

Van inspuitbare neuroleptica met lange werkingsduur mag worden aangenomen dat zij kunnen bijdragen tot het voorkomen van recidiven, als gevolg van eigenmachtig stopzetten of onregelmatig innemen van de voorgeschreven perorale onderhoudsmedicatie. Hiermee ontstaat ook een nieuwe mogelijkheid om in de toekomst het aantal heropnamen van deze patiënten te beperken.

Het leek ons dan ook juist om na te gaan wat de invloed van een dergelijk neurolepticum — het fluspirilene (IMAP 7) — is bij patiënten van wie wordt aangenomen dat zij in het verleden recidiven hebben doorgemaakt ten gevolge van het eigenmachtig stopzetten van hun onderhouds-neurolepticum.

Fluspirilene is een difenyl butyl-piperidine (figuur 1) dat bijna niet oplosbaar is in water. Als inspuitbaar depot-preparaat is het van andere preparaten te onderscheiden omdat de actieve stof vrij wordt ingespoten (d.i. niet gebonden aan esther) onder de vorm van een microkristallijne suspensie, hetgeen een regelmatige resorptie verzekert (3).

De klinische psychiatrie heeft hoge verwachtingen van depot-neuroleptica zoals fluspirilene, omdat talrijke psychiaters menen dat vele heropnamen te wijten zijn aan het niet innemen van de voorgeschreven neuroleptica (1). De ontslagen patiënt is immers in grote mate verantwoordelijk voor het innemen van zijn medicijnen. Men moet vaak vaststellen dat de patiënt in deze situatie staakt met het innemen van de medicijnen en dan later wegens recidief opnieuw in het ziekenhuis moet worden opgenomen. Eenzelfde ervaring heeft er blijkbaar toe geleid dat men in de ziekenhuizen tot een scherper toezicht kwam op het innemen van psychotrope farmaca door de aldaar verpleegde patiënten. Met het doel een indruk te verkrijgen over de mogelijkheden van fluspirilene op dit gebied, hebben wij deze vergelijkende studie gedaan.

METHODE

Voor de proef werden geselecteerd 40 chronisch-schizofrene mannen, in de leeftijd van 22 tot 62 jaar (gemiddeld 40 jaar), van wie men vermoedde dat zij vroeger recidiven hebben doorgemaakt door eigenmachtig staken van hun medicatie.

Deze patiënten kregen van tevoren als onderhoudsneurolepticum in

hoofdzaak butyrylperazine (34 patiënten op 40, gemiddelde dagdosis = 7,3 mg), meestal in combinatie met orfenadrine (39 patiënten op 40) als correctieve medicatie.

De patiënten werden aselekt verdeeld in twee groepen van elk 20 personen. De ene groep (controlegroep) kreeg de vroegere medicatie in dezelfde dosering, en bij de andere groep werd wekelijks fluspirilene ingespoten. Aan de controle-patiënten werd om de week een hoeveelheid tabletten gegeven, voldoende voor één week. Hen werd gevraagd er zorg voor te dragen deze tabletten volgens het hun bekende doseringsschema, regelmatig in te nemen. De fluspirilene-dosis werd geschat op basis van reeds bekende gegevens (2,5) in verhouding tot de dosis van de vorige medicatie. Deze hoeveelheid werd tijdens het gehele verloop van de proef niet veranderd en om de week intramusculair toegediend. Wij zijn van mening dat een dergelijke opzet hier onbetwistbare voordelen heeft. Eventuele exogene invloeden werken aldus gelijkmatig en gelijktijdig in op beide patiënten-groepen en bovendien wordt de aandacht, die aan de patiënten wordt besteed eveneens gelijk gehouden. Met dit laatste doel voor ogen werd er bovendien ook nog voor gezorgd dat het contact van het verplegend personeel met de patiënt bij het uitreiken van medicijnen beperkt bleef tot één keer per week. Dit betekende ook dat de patiënten bij het innemen van de medicijnen een grotere verantwoordelijkheid kregen, en zich aldus minder in een 'ziekenhuissituatie' voelden.

Een essentiële voorwaarde bij dit type van experiment is echter dat de twee groepen onderling goed vergelijkbaar zijn. Met dit doel werd de aselekte verdeling toegepast. Uit de volgende punten moge blijken dat deze vergelijking als geslaagd mag worden beschouwd:

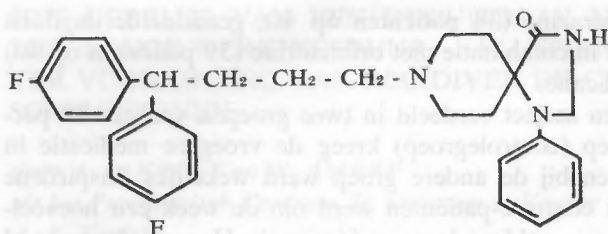
1 — Het verschil in gemiddelde leeftijd tussen de twee groepen is klein (41 jaar voor de fluspirilene-patiënten en 38 jaar voor de controle-patiënten).

2 — De vroegere medicatie was ook goed vergelijkbaar. Deze bestond in hoofdzaak uit butyrylperazine (13 patiënten op 16, gemiddelde dagdosis = 7,3 mg in de fluspirilene-groep, tegenover 19 op 20, gemiddelde dagdosis = 7,2 mg in de controlegroep) als onderhoudsneurolepticum, alsmede uit orfenadrine (15 op 16, resp. 20 op 20) als correctieve medicatie.

3 — Uit een vergelijking van de score-verdeling bij de selectie (tabellen 2 en 3) blijkt tenslotte dat geen enkel significant verschil tussen de twee groepen kan worden vastgesteld.

Tenslotte is het ons mogelijk geweest op basis van de verkregen gegevens (vooral van de beoordelingsschaal en de verpleegrapporten) een indruk te verkrijgen van de klinische waarde van het fluspirilene als neurolepticum.

Beoordelingsprocedure — Beoordeling door de psychiater. Algemene



Tabel 1, gebruikte beoordelingsschaal

1 weerspannigheid en onwil	20 musculaire onrust
2 teruggetrokkenheid	21 tremoren
3 eigenaardige gemaniëreedheid en pose	22 spierrigiditeit
4 geringe spraakzaamheid en geringe beweeglijkheid	23 acute extrapyramidale verschijnselen
5 zenuwachtigheid, spanning	24 speekselvloed
6 neerslachtigheid	25 wazig zien
7 overdreven bezorgdheid over het lichamelijk welzijn	26 uitdrukkingsloosheid van het gelaat
8 schuldgevoelens	27 stijve gang en houding
9 overtuigd-zijn van buitengewone handigheid of kracht	28 onmogelijkheid tot normale conversatie
10 onhoudbare denkstoornissen	29 agressiviteit
11 formele denkstoornissen	30 desoriëntatie in plaats
12 hallucinaties	31 desoriëntatie in tijd
13 vijandigheid	32 tekort aan lichamelijke reinheid en zorg voor uiterlijk
14 vervolgingsgedachten	33 asociaal gedrag
15 angst	34 tekort aan belangstelling voor ontspanning
16 tekort aan normale affectiviteit	35 tekort aan werklust
17 slaapstoornissen	36 gestoord eetgedrag
18 slaperigheid overdag	
19 vermoeidheid	

beoordeling: recidiven werden door de psychiater vastgesteld, waarbij alleen de manifeste recidiven in aanmerking werden genomen.

Gedetailleerde beoordeling: hiervoor werd gebruik gemaakt van een beoordelingsschaal (tabel 1) die reeds voor vroegere, klinische proefnemingen met neuroleptica was getest (4,5). Voor elke item werd als volgt gescoord: 0 (afwezig), 1 (twijfelachtig), 2 (ja, maar niet duidelijk), 3 (duidelijk) en 4 (zeer sterk uitgesproken). Deze beoordeling gebeurde op vastgestelde tijden, namelijk a. vóór de proef (selectie van de patiënten), b. een week na het begin van de proef, c. drie weken na het begin van de proef, d. 8 weken na het begin van de proef en bij recidief. Beoordeling door het verplegend personeel. Er werd aan het verplegend personeel gevraagd om eventuele veranderingen in het gedrag van de patiënt na te gaan en deze om de twee weken te noteren.

Tabel 2, verdeling van de scores bij de fluspirilene-patiënten, bij de selectie ('VOOR') en op het einde ('NA') van het experiment (16 patiënten)

item	VOOR aantal patiënten met score					NA aantal patiënten met score				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
1	14	2	0	0	0	15	0	1	0	0
2	9	4	2	1	0	5	5	4	2	0
3	9	4	3	0	0	10	0	5	1	0
4	7	2	5	2	0	6	0	4	6	0
5	9	2	4	1	0	13	1	1	1	0
6	9	4	2	1	0	13	0	0	3	0
7	13	3	0	0	0	14	0	2	0	0
8	12	3	1	0	0	15	0	1	0	0
9	14	1	1	0	0	15	0	0	1	0
10	11	4	0	1	0	7	7	1	1	0
11	12	3	0	1	0	6	8	1	1	0
12	4	10	1	1	0	3	9	1	2	1
13	14	1	1	0	0	14	0	0	0	2
14	13	3	0	0	0	15	0	1	0	0
15	4	6	2	4	0	10	4	0	1	1
16	5	8	0	3	0	4	5	5	2	0
17	16	0	0	0	0	12	1	1	1	1
18	11	1	0	4	0	13	0	2	1	0
19	14	1	1	0	0	15	0	0	1	0
20	13	0	1	2	0	12	0	2	2	0
21	15	0	0	1	0	12	0	2	2	0
22	16	0	0	0	0	16	0	0	0	0
23	16	0	0	0	0	16	0	0	0	0
24	15	0	0	1	0	15	0	0	1	0
25	16	0	0	0	0	16	0	0	0	0
26	11	1	3	1	0	10	0	4	2	0
27	16	0	0	0	0	16	0	0	0	0
28	3	11	2	0	0	5	6	3	2	0
29	12	4	0	0	0	12	1	0	0	3
30	15	1	0	0	0	14	1	0	1	0
31	14	2	0	0	0	13	2	0	1	0
32	4	8	3	1	0	3	8	3	2	0
33	2	12	2	0	0	3	9	3	0	1
34	5	4	2	1	4	4	4	5	0	3
35	10	1	2	3	0	10	2	0	2	2
36	13	2	0	1	0	13	2	0	1	0

RESULTATEN

Vier patiënten in de fluspirilene-groep reageerden niet gunstig op de medicatieverandering; bij hen werden de injecties dan ook gestaakt. Er bleven aldus in deze groep nog 16 patiënten over. De redenen voor het stopzetten van deze medicatie waren verschillend. Bij twee patiënten trad agressiviteit meer op de voorgrond. Eén patiënt vertoonde een

Tabel 3. verdeling van de scores bij de controle-patiënten, bij de selectie ('VOOR') en op het einde ('NA') van het experiment (20 patiënten)

item	aantal patiënten met score VOOR					aantal patiënten met score NA				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
1	15	4	1	0	0	18	1	1	0	0
2	13	4	3	0	0	13	4	1	2	0
3	13	4	1	2	0	13	0	3	3	1
4	14	4	2	0	0	10	0	6	2	2
5	10	5	5	0	0	15	0	3	1	1
6	16	4	2	0	0	16	0	2	1	1
7	17	1	2	0	0	19	1	0	0	0
8	20	0	0	0	0	18	1	1	0	0
9	17	1	2	0	0	18	1	1	0	0
10	9	8	0	3	0	9	9	0	1	1
11	12	6	2	0	0	13	4	0	3	0
12	9	10	0	1	0	11	5	1	2	1
13	19	0	0	1	0	18	1	1	0	0
14	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
15	5	7	3	4	1	5	6	5	3	1
16	6	10	4	0	0	9	6	2	3	0
17	15	1	2	0	2	18	0	0	1	1
18	10	1	6	2	1	18	0	1	1	0
19	15	1	1	3	0	17	0	1	1	1
20	14	0	0	5	1	15	0	2	2	1
21	18	2	0	0	0	18	1	1	0	0
22	18	0	0	2	0	19	0	0	1	0
23	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
24	19	0	1	0	0	20	0	0	0	0
25	18	0	1	1	0	20	0	0	0	0
26	12	0	2	5	1	13	0	6	0	1
27	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
28	10	8	2	0	0	8	8	4	0	0
29	17	2	1	0	0	18	1	1	0	0
30	19	1	0	0	0	20	0	0	0	0
31	18	1	1	0	0	20	0	0	0	0
32	5	10	3	2	0	2	13	5	0	0
33	7	11	0	1	1	9	7	2	1	1
34	5	3	7	3	2	8	4	6	1	1
35	10	1	3	5	1	15	2	0	3	0
36	15	4	0	0	1	18	1	1	0	0

maniakaal gedrag, dat onder fluspirilene was toegenomen. De andere patiënt kreeg — de derde dag na de eerste inspuiting — een epileptische aanval. Hoewel het verband met de injectie hier niet duidelijk was (de patiënt had reeds vroeger aan epilepsie geleden en de fluspirilene-bloedspiegel was de derde dag over zijn maximum heen), werd toch besloten de medicatie stop te zetten. Bij de overige 16 patiënten varieerde de fluspirilenedosis van 3 tot 5 mg. (gemiddeld 3,25 mg) per week.

Bij de overgebleven 16 patiënten van de fluspirilene-groep kon tijdens de acht weken van het experiment geen enkel recidief worden vastgesteld. Het aantal manifeste recidives in de controlegroep bedroeg drie.

Beoordelingsschaal — Voor de fluspirilene-patiënten wordt de verdeling van de scores bij de selectie en op het einde van de proef vermeld in tabel 2. Voor geen enkele vraag werd bij vergelijking van deze scoreverdeling een statistisch significant verschil gevonden.

Voor de controlegroep geeft tabel 3 de verdeling van de scores vóór het experiment en bij de laatste beoordeling (d.i. na acht weken of bij recidief). Statistisch significante verschillen werden gevonden voor de volgende twee items: 1. slaperigheid overdag; deze was afgenomen ($p < 0,05$); 2. weinig spreken en geringe beweeglijkheid; (hier waren de scores verhoogd ($p < 0,05$)).

Verpleeграппorten — Uit de laatste twee verslagen (met een tussenpoos van twee weken) blijken de fluspirilene-patiënten wat hun gedrag betreft, zich min of meer duidelijk te onderscheiden van de andere patiënten en vooral op de volgende punten:

1 — Spontaniteit en initiatief. De verpleging noteerde zesmaal (op 32 beoordelingen) een toeneming van spontaniteit en initiatief bij de fluspirilene-patiënten en geen enkele keer bij de anderen (40 beoordelingen).

2 — Hartelijkheid, vriendelijkheid, opgewektheid. Tweemaal (op 40) werd van een controle-patiënt genoteerd dat hij in dit opzicht beter was. In de fluspirilene-groep bedroeg dit aantal zes (op 32). Bij één van de patiënten werd zelfs gesproken van een zekere uitbundigheid.

3 — Activiteit en beweeglijkheid. Bij de groep fluspirilene-patiënten werd zeven keer (op 32) gemeld dat zij actiever waren en bij de controlegroep was dit slechts één patiënt (op 30). Eén patiënt van de controlegroep werd minder actief, hetgeen van geen enkel fluspirilene-patiënt werd vermeld.

4 — Affectief contact. Vier keer (op 40) bevond men het affectieve contact met controle-patiënten slechter en drie keer beter. Bij de fluspirilene-patiënten zag men tienmaal (op 32) een verbetering en geen enkele keer een verslechtering.

INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN

Recidiven — De vier patiënten in de fluspirilene-groep die niet gunstig reageerden op de medicatie-verandering zouden wij niet als recidiven willen aanmerken. Twee patiënten vertoonden een totaal ander beeld dan zij vóór de aanvang van de oorspronkelijke medicatie hadden. Twee andere patiënten voldeden bij nader inzien niet geheel en al aan de bij de opzet gestelde diagnose chronische schizofrenie.

Drie recidiven op 20, tegen geen enkele op 16, wijzen erop dat fluspirilene zeer waarschijnlijk toegepast kan worden om recidiven te voorkomen die het gevolg zijn van eigenmachtig stopzetten van de voorgeschreven medicijnen. De duur van het experiment (acht weken) is echter waarschijnlijk te kort geweest, zodat het recidief-aantal klein bleef en statistische significantie niet kon worden bereikt.

Beoordelingsschaal —

1 — Controlegroep. De in deze groep verkregen statistische significante verschillen kunnen eveneens verklaard worden door een eigenmachtig stopzetten van de medicatie. Met name voor het wegvallen van slaperigheid overdag — bekend als nevenwerking van neuroleptica — is het overduidelijk. Ook kunnen het afnemen van spraakzaamheid en beweeglijkheid de eerste tekenen van een dreigend recidief zijn.

2 — Fluspirilene-groep. Geen enkel significant verschil kon hier worden vastgesteld. Dit wijst erop dat fluspirilene als therapeuticum gelijkwaardig blijkt te zijn aan de bekende neuroleptica.

Van de andere kant dient echter te worden opgemerkt — en dit kon in deze beoordelingsschalen niet tot uiting komen — dat bepaalde nevenwerkingen — vooral die van het extrapyramidale type — meestal beperkt bleven tot de eerste 24 of 48 uur na de injectie en dat de injecties zelf geen aanleiding gaven tot locale irritaties.

Verpleegrapporten — Wat fluspirilene mogelijkerwijze wel van de 'klasieke' neuroleptica doet onderscheiden is het gedrag overdag van de fluspirilene-patiënten. Dit gedrag wordt gekenmerkt door een grotere spontaniteit, een bepaalde opgewektheid, een toenemen van de beweeglijkheid en een verbeterd affectief contact. Deze gegevens werden echter niet statistisch ontleed, omdat zij voorkwamen in enkele waarnemingen en niet vooraf waren gepland in de vragenlijst zodat het verplegend personeel niet in staat was deze punten systematisch te beoordelen. Een toegenomen activiteit zou bovendien kunnen verklaren waarom wij bij twee patiënten onder fluspirilene agressiviteit zagen toenemen en waarom de patiënt die een maniakaal gedrag vertoonde, het met deze behandeling minder goed deed.

SAMENVATTING EN BESLUIT

Hoewel ons onderzoek niet lang genoeg geduurd heeft om tot statistisch significante resultaten te komen, zijn wij er — op basis van de verkregen gegevens — van overtuigd dat verder onderzoek op dit terrein zou kunnen bewijzen dat het door fluspirilene-behandeling mogelijk is een aantal recidiven bij schizofrene patiënten, die het gevolg kunnen zijn van eigenmachtig staken van de neuroleptica, te voorkomen.

SUMMARY

A study was conducted comparing the efficacy of fluspirilene and butyrylperazine in preventing relapses in 40 male chronic schizophrenics (age range 22-62 years).

The patients were divided in two groups of 20 and assigned to treatment with either fluspirilene mean dose 3,25 mg. intra muscularly weekly or butyrylperazine mean dose 7,3 mg. orally per day, mostly in combination with orphenadrine.

Patients were assessed by the psychiatrist prior to and after one, 3 and 8 weeks of treatment and the number of relapses was scored. Behavioral changes were recorded by the nursing personnel every two weeks.

In the fluspirilene group, 4 patients were dropped from the trial. No relapses occurred in the remaining 16 cases and several patients were rated to be more spontaneous, friendly and active.

In the butyrylperazine group, 3 patients relapsed and the number of patients showing more spontaneity, increased friendliness or activity was markedly lower. It was concluded that, although the duration of the trial was too short to attain statistically significant results, fluspirilene appears to be a useful drug for the prevention of relapses in schizophrenic patients who tend to discontinue neuroleptic maintenance therapy.

Wij stellen het op prijs mej. T. van de Pasch te danken voor haar medewerking. Dank ook aan Janssen Pharmaceutica voor het ter beschikking stellen van het nodige proefmateriaal.

LITERATUUR

- Haase, H. J. 1969 *Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten* (Gerhard Stalljng A.G., Oldenburg).
- 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* 35: 275-279. (in voorbereiding).
- Janssen, P. A. J. 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. Tr. J.* 6: 19-25.