

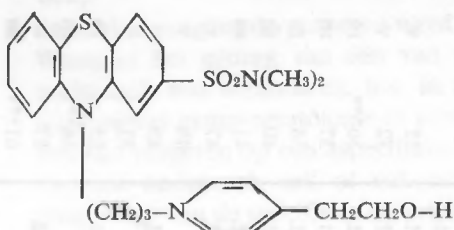
Pipotiazine versus chloorpromazine

Een dubbelblind vergelijkend onderzoek bij chronisch gehospitaliseerde psychiatrische patiënten

door M. M. Klaver* en J. Pols**

Inleiding

Pipotiazine (Piportil^R, figuur 1) is een phenothiazinederivaat, behorende tot de reeks langwerkende anti-psychotica met een geschatte werkingsduur van een etmaal per dosering.



Figuur 1: Structuurformule van pipotiazine

Julou e.a. (1973) gaven aan, dat bij dierexperimentele onderzoeken pipotiazine een zwakkere sederende werking bleek te bezitten dan fluphenazine (1). Zij toonden aan, dat in een aantal gestandaardiseerde tests bij de rat, waaraan een predictieve waarde wordt toegekend t.a.v. toekomstige anti-psychotische werking, zoals de katalepsie-test*, de amfetamine- en de apomorfinetest, pipotiazine vier maal zwakker was dan fluphenazine (1, 3). In de apomorfinetest bij de hond blijkt pipotiazine zes maal werkzaam dan fluphenazine (1). De eigenschappen van pipotiazine en thioproperazine waren bij deze experimenten van dezelfde grootte-orde. Het viel tevens op, dat het effect van pipotiazine per os toegediend vier maal zo lang aanhield als dat van thioproperazine.

Klinische ervaringen toonden anti-psychotische en daarnaast nogal opvallende activerende eigenschappen van pipotiazine, naast het optreden van extrapyramidale bijverschijnselen (2). Daarbij

* Destijds werkzaam als assistentgeneeskundige in het N.H. Psychiatrisch Centrum 'Licht en Kracht' en 'Port Natal'.

** Werkzaam als hoofd van de polikliniek van het N.H. Psychiatrisch Centrum 'Licht en Kracht' en 'Port Natal'.

Nr.		Leeftijd		Opname-duur		Nr.		Leeftijd		Opname-duur	
Pat.	Gesl.	op 1-7-'74	Diagnose	op 1-7-'74	Diagnose	Pat.	Gesl.	op 1-7-'74	Diagnose	op 1-7-'74	
24	v	53	Schizofrenia	25 jr. / 7 mnd.	Schizofrenia	21	v	50	Schizofrenia	27 jr. / 2 mnd.	
26 *	v	59	Schizofrenia	35 jr. / 9 mnd.	Schizofrenia	22	v	45	Schizofrenia	28 jr. / 9 mnd.	
27	v	63	Schizofrenia	27 jr. / 2 mnd.	Schizofrenia	23	v	36	Other Psychosis	14 jr. / 6 mnd.	
28***	v	47	Schizofrenia	12 jr.	Schizofrenia	25	v	60	Schizofrenia	47 jr. / 1 mnd.	
30***	v	59	Schizofrenia	35 jr. / 1 mnd.	Schizofrenia	29	v	40	Moderate mental retardation		
33	v	62	Schizofrenia	37 jr. / 1 mnd.	Schizofrenia						
34	v	37	Schizofrenia	8 jr. / 6 mnd.	Schizofrenia	31	v	57	Schizofrenia	24 jr. / 8 mnd.	
35	v	63	Schizofrenia	31 jr. / 2 mnd.	Schizofrenia	32	v	57	Schizofrenia	25 jr. / 5 mnd.	
39	m	52	Schizofrenia	11 jr. / 6 mnd.	Schizofrenia	36***	m	61	Schizofrenia	14 jr. / 1 mnd.	
42***	m	61	Drug Dependence	11 jr. / 9 mnd.	Drug Dependence	37	m	46	Neurosis	14 jr. / 8 mnd.	
43	m	48	Schizofrenia	27 jr. / 9 mnd.	Schizofrenia	38	m	55	Schizofrenia	5 jr. / 7 mnd.	
44***	m	51	Schizofrenia	19 jr. / 3 mnd.	Schizofrenia	40	m	50	Schizofrenia	24 jr. / 4 mnd.	
45	m	50	Schizofrenia	22 jr. / 8 mnd.	Schizofrenia	41	m	60	Schizofrenia	4 jr. / 10 mnd.	
46	v	64	Schizofrenia	13 jr. / 10 mnd.	Schizofrenia	47	v	62	Alcoholic Psychosis	6 jr. / 1 mnd.	
50	v	40	Other Psychosis	8 jr.	Other Psychosis	48	v	57	Schizofrenia	22 jr. / 5 mnd.	
52	v	53	Schizofrenia	16 jr. / 6 mnd.	Schizofrenia	49	v	46	Schizofrenia	22 jr. / 9 mnd.	
53	m	51	Schizofrenia	26 jr.	Schizofrenia	51	v	46	Other Psychosis	22 jr. / 1 mnd.	
54	m	59	Schizofrenia	24 jr. / 7 mnd.	Schizofrenia	55	m	60	Schizofrenia	20 jr. / 5 mnd.	
59	m	54	Paranoid States	5 jr.	Paranoid States	56***	m	52	Paranoid States	21 jr. / 3 mnd.	
60	m	58	Schizofrenia	27 jr. / 3 mnd.	Schizofrenia	57	m	48	Schizofrenia	9 jr. / 11 mnd.	
62	m	56	Schizofrenia	31 jr.	Schizofrenia	61***	m	29	Other Psychosis	28 jr. / 3 mnd.	
63	m	61	Schizofrenia	35 jr. / 3 mnd.	Schizofrenia	65	m	62	Schizofrenia	6 jr.	
64	m	42	Other Psychosis	7 jr. / 4 mnd.	Other Psychosis	67	m	59	Schizofrenia	37 jr.	
66	m	73	Schizofrenia	31 jr.	Schizofrenia	68	m	41	Schizofrenia	32 jr. / 6 mnd.	
						58***	m	57	Schizofrenia	5 mnd.	
										20 jr. / 11 mnd.	

Totaal: 9 vrouwen, 11 mannen.

Gemiddelde leeftijd: 51,8 jaar. Gemiddelde opname-duur: 23,7 jaar.

*** betekent: uitgevallen en niet meeberekend.

Totaal: 11 vrouwen, 9 mannen.

Gemiddelde leeftijd: 52,5 jaar. Gemiddelde opname-duur: 21,8 jaar.

*** betekent: uitgevallen en niet meeberekend.

bleek tevens dat de activerende werking gepaard kon gaan met een herleving van eerder in de ziektegeschiedenis optredende symptomen en problematiek. Gezien met name deze activerende eigenschap zou pipotiazine een geschikt preparaat kunnen zijn om als activeringsmiddel bij sociotherapeutische programma's te dienen, b.v. bij chronisch gehospitaliseerde psychiatrische patiënten.

Het was vooral deze activerende eigenschap van pipotiazine, die object van onderzoek vormde. Dat vormt de reden dat als vergelijking gekozen werd voor het chloorpromazine, een stof, die qua neuroleptische eigenschappen goed bekend is, en niet voor vergelijking met een placebo.

Bij de opzet van deze dubbelblind studie werden de volgende uitgangshypothesen gesteld:

- 1 de anti-psychotische werking van pipotiazine is gelijk aan die van chloorpromazine;
- 2 de activerende werking van pipotiazine is sterker dan die van chloorpromazine;
- 3 de bijwerkingen van pipotiazine en chloorpromazine zijn identiek;
- 4 naast deze uitgangshypothesen werd de volgende vraag gesteld: Wanneer het gedrag van één van deze patiënten tijdens het onderzoek zou veranderen, b.v. in de vorm van opleving van de vroegere symptomatologie of problematiek, is er dan sprake van een reageren op een specifieke prikkeltoename tengevolge van het onderzoek zelf of van een verandering van gedrag tengevolge van de specifieke eigenschappen van het pharmacum. Ten aanzien van deze vraag was er dus sprake van een exploratief onderzoek.

Materiaal en Methode

(a) De patiënten

Achtenveertig mannen en vrouwen (gemiddelde leeftijd 52,5 jaar, spreiding 37-64 jaar), allen patiënten met een hospitalisatiesyndroom en reeds langdurig anti-psychotisch behandeld, werden geselecteerd. Patiënten die een onrustig of agressief gedrag toonden gedurende de drie voorgaande maanden, alsmede patiënten bij wie een manifest lichamelijk lijden met het onderzoek zou kunnen interfereren, werden uitgesloten. Volgens de 'Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and death' (8th revision, 1967), uitgegeven door de W.H.O. te Genève, was bij 27 patiënten de diagnose 'schizofrenie'. De gemiddelde opnameduur van de patiënten bedroeg 22,7 jaar (spreiding 1-27 jaar). Diagnose, leeftijd en verblijfsduur worden getoond in tabel 1.

Alle patiënten waren opgenomen in het N.H. Psychiatrisch Centrum 'Licht en Kracht' en 'Port Natal', een regionaal psychiatrisch centrum, en verdeeld over vier paviljoens. De geselecteerde patiënten namen geen van allen deel aan één van de bestaande

resocialisatieprogramma's en vormden in dat opzicht een negatieve selectie uit de gehele populatie van chronische patiënten. Tien van de achtenveertig patiënten waren bekend met een internistische aandoening. De hiervoor voorgeschreven medicatie werd tijdens het onderzoek gecontinueerd.

(b) De medicatie

De medicatie werd in capsules verstrekt, identiek van uiterlijk. Deze capsules bevatten hetzij 2,5 mg. pipotiazine, hetzij 50 mg. chloorpromazine. De capsules werden om de veertien dagen door de apotheker aan de hand van een codenummer individueel verpakt en aan de verpleging verstrekt. De verpleging droeg zorg voor de verstrekking aan de patiënten en zag toe op het innemen van de capsules. Door de frequente controle van de apotheker, waaronder het tellen van de overblijvende capsules, werd een zo goed mogelijk innemen van de medicatie gewaarborgd. Bij verslechtering van het klinische beeld werd na de instelperiode eventueel een aanvullende medicatie verstrekt in de vorm van 50 mg. methylfenobarbitalum (Prominal[®]) per os, c.q. 50 mg. chloorprotixeen (Truxal[®]) per os of intramusculair. Deze medicatie kon incidenteel of 3x daags gegeven worden. Bij het optreden van extrapyramidale verschijnselen viel de keuze op orphenadrine (Disipal[®]), meestal in een dosering van 3 d.d. 50 mg. Braken werd, wanneer het voorkwam, incidenteel onderdrukt met prochlorperazine (Stemetil[®]). Andere psychofarmaca werden tijdens het onderzoek niet verstrekt.

(c) Methode van onderzoek

Het onderzoek bestond uit twee fasen. Gedurende de eerste fase, bestaande uit twee weken, werd na het staken van de voorgaande medicatie en twee medicatieloze dagen, iedere patiënt individueel ingesteld op het voor hem of haar optimale aantal capsules. De optimale dosis werd bepaald aan de hand van enerzijds het gedrag in de kliniek en anderzijds de bijwerkingen; eventueel werd bij manifeste onrust bovengenoemde aanvullende medicatie verstrekt.

In de tweede fase bleef de vastgestelde dosering gedurende drie maanden gehandhaafd. De aanvullende medicatie werd in deze periode verminderd of gestaakt. Een beoordeling van elke patiënt werd met behulp van vragenlijsten voor de aanvang en maandelijks gedurende het onderzoek verricht. De eerste vragenlijst was de 'Overall brief psychiatric rating scale' (B.P.R.S.) en werd afgenomen door één van de psychiaters (MMK) (4).

De tweede vragenlijst werd door de verpleging afgenomen of door de arbeidstherapeuten, waarbij een beoordeling plaatsvond over het gedrag van de patiënt gedurende de drie voorafgaande dagen. Deze vragenlijst, die eveneens aan het begin van het onderzoek en daarna maandelijks afgenomen werd, was de 'Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation' (N.O.S.I.E.). De N.O.S.I.E.-schaal bestaat uit dertig items, die op een vijfpunts-

schaal gescoord worden. De items zijn onder te brengen in de subgroepen: sociale belangstelling, sociale aanpassing, hygiëne, psychotische depressie, samenwerking, psychose, prikkelbaarheid (6, 7).

Laboratorium-onderzoek vond voor en tijdens de gehele periode van het onderzoek maandelijks plaats. Bloedmorfologie, leverfuncties en urine werden gecontroleerd. (Tabel 7).

Bijwerkingen werden zowel door de psychiaters als door de verpleging genoteerd en ondergebracht in de volgende groepen:

- hypnosedatieve (insomnia, sedatie, moeheid, apathie),
 - gastrointestinale (misselijkheid, braken),
 - psychotische (katatonie, hallucinaties, agressiviteit, onrust),
 - extrapyramidale (blikkramp, akathisie, tremor, hypersalivatie),
 - parasympatische (incontinentia urinae, diarree, zweten, accommodatiestoornissen),
 - cardiovasculaire (hypotensie, hypertensie, collaps),
 - dermatologische (fotosensibilisatie, jeuk),
 - epileptiforme (hysterisch insult),
 - diverse (eetstoornissen, smaakstoornissen, dorst, dehydratie)
- (Tabel 6).

Resultaten

Veertig van de achtenveertig patiënten voltooiden het onderzoek. In de eerste fase werden teruggetrokken: één patiënt wegens M. Waldenström (nr. 42); één patiënt wegens werk buiten het centrum (en daardoor voor het onderzoek te frequente afwezigheid) (nr. 61); één patiënt wegens weigering deelname aan het onderzoek (nr. 58); één patiënt wegens heftig braken (nr. 44) en één patiënt wegens hypertensie (nr. 36).

In de tweede fase vielen nog drie patiënten af, allen uit de pipotiazinegroep, door respectievelijk hevige onrust en angst (patiënte nr. 30) en één patiënt wegens vermiste B.P.R.S.-scores (nr. 56). De derde patiënt (nr. 28) overleed tegen het einde van het onderzoek aan multipale long-embolieën na een thrombo-embolisch proces. Mogelijke factoren, die een rol hebben gespeeld bij dit letaal verlopende ziekteproces, leken een familiale belasting, de toenemende immobilisatie van patiënte (ze was gaandeweg immobieler en apathischer geworden) en mogelijk ook het phenothiazinegebruik te zijn. Herhaald internistisch onderzoek in de ziekteperiode kon geen aanwijzingen geven, die in de richting van het phenothiazinegebruik als pathogenetische factor wezen. Ook literatuuronderzoek geeft weinig houvast om te denken aan het voorkomen van stollingstoornissen bij phenothiazinegebruik. Mogelijk was pipotiazine in die zin secundair van betekenis, dat patiënte tijdens het onderzoek duidelijk immobieler en apathischer werd, waardoor wellicht de kans op thrombose toenam.

De resultaten werden op 40 patiënten berekend. Na het verbreken van de dubbelblind code bleken beide groepen vergelijkbaar te zijn voor wat betreft geslacht, leeftijd en opnameduur (tabel 1).

Het pathologisch profiel, bepaald door middel van de eerste B.P.R.S.-scores, viel voor beide groepen samen, zodat gesteld kan worden dat beide groepen homogeen en vergelijkbaar verdeeld zijn.

Tabel 2: Indeling van de patiënten per groep volgens de toegediende dagdosis

	Dosis in mg/dag	Aantal patiënten	Gemiddelde dagdosis in mg/dg
Pipotiazine-groep (20 patiënten)	5 mg/dag	3	8.4 mg/dag
	7,5 mg/dag	7	
	10 mg/dag	10	
Chloorpromazine- groep (20 patiënten)	150 mg/dag	4	195 mg/dag
	200 mg/dag	16	

De toegediende medicatie wordt weergegeven in tabel 2. De gemiddelde dagdosis was voor pipotiazine 8,4 mg. per dag en voor chloorpromazine 195 mg. per dag. Aanvullende medicatie in de vorm van methulfenebarbitalum (gem. 80 mg. per patiënt) of chloorprotixeen (gem. 100 mg. per patiënt) bleek tijdens de tweede fase noodzakelijk bij 8 pipotiazine-patiënten en 6 chloorpromazine-patiënten; 11 pipotiazine en 4 chloorpromazine-patiënten bleken tijdens de gehele duur van het onderzoek additionele medicatie in de zin van orphenadrine te behoeven.

Statistische evaluatie van de B.P.R.S.-scores (tabel 3) toonde in de pipotiazine-groep een significante verbetering voor de items: angst, incoherentie, spanning, manierisme, motorische remming, tegenwerking en ongebruikelijke gedachten.

In de chloorpromazine-groep trad een significante verbetering op voor de items: spanning, manierisme, motorische remming en tegenwerking.

Deze itemsgewijze statistische berekening werd op beide groepen afzonderlijk verricht met de Wilcoxon Matched Pairs T-Test, eenzijdig getoetst (tabel 3). Werden beide groepen met elkaar vergeleken, gebruikmakend van de Mann-Whitney-U-Test, tweezijdig getoetst, dan zagen we bij geen enkele van de items een significant verschil optreden (tabel 3).

Werden de B.P.R.S.-scores per patiënt met elkaar vergeleken, dan bleek dat in de pipotiazine-groep 8 en in de chloorpromazine-groep 5 patiënten significant verbeterd waren.

Statistische evaluatie bij de N.O.S.I.E.-scores (tabel 4) wordt in tabel 5 getoond. In geen van de 7 subgroepen bereikten verschillen de grens van een statistische significantie, noch binnen, noch tussen beide groepen.

In het aantal bijwerkingen per groep patiënten was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen. De bijwerkingen, weergegeven in tabel 6, zijn uitgedrukt in het aantal patiënten

Pipotiazine versus chloorpromazine

Tabel 3: B.P.R.S.-scores dubbelblind onderzoek

Nr.	Items	Waarschijnlijkheid van verschil tussen de groepen **)	
		Pipotiazine-groep *)	Chloorpromazine-groep *)
1	Lichamelijke bezorgdheid	n.s.	n.s.
2	Angst	0,031	n.s.
3	Emotionele teruggetrokkenheid	n.s.	n.s.
4	Opvattingstoornissen (incoherentie)	0,039	n.s.
5	Schuldgevoelens	n.s.	n.s.
6	Spanning	0,002	n.s.
7	Manierismen	0,009	n.s.
8	Grotesk gedrag	n.s.	n.s.
9	Depressieve stemming	n.s.	n.s.
10	Vijandigheid	n.s.	n.s.
11	Achterdocht	n.s.	0,021
12	Hallucinatoir gedrag	n.s.	n.s.
13	Motorische remming	n.s.	n.s.
14	Tegenwerking	0,009	n.s.
15	Ongebruikelijke gedachteninhoud	0,02	0,031
16	Vlak affect	0,04	n.s.
17	Excitatie	n.s.	n.s.
18	Depersonalisatie	n.s.	n.s.

**) = Mann Whitney U-Test, tweezijdig getoetst.

*) = Wilcoxon Matched Pairs T. Test, eenzijdig getoetst.

Tabel 4: N.O.S.I.E.-items, vijfpuntsschaal, te beoordelen over de laatste drie dagen

-
- 1 is flauw
 - 2 is ongeduldig
 - 3 weent
 - 4 toont interesse voor wat er rondom hem gebeurt
 - 5 zit, tenzij men hem tot activiteit aanspoort
 - 6 wordt gemakkelijk kwaad of lastig
 - 7 hoort dingen die er niet zijn
 - 8 houdt zijn kleren net
 - 9 probeert vriendelijk te zijn met iedereen
 - 10 is rap lastig, wanneer hem iets niet goed afgaat
 - 11 weigert te doen wat men van hem verwacht
 - 12 is prikkelbaar en moppert snel
 - 13 heeft last om zich iets te herinneren
 - 14 weigert te spreken
 - 15 lacht of glimlacht wanneer er grappige zaken gezegd worden of voorvallen
 - 16 heeft slordige eetgewoonten
 - 17 begint zelf een gesprek
 - 18 beweert zich droevig of gedeprimeerd te voelen
 - 19 spreekt over wat hem interesseert
 - 20 ziet dingen, die er niet zijn
 - 21 moet herinnerd worden aan wat hij te doen heeft
 - 22 slaapt, tenzij men hem tot activiteit aanspoort
 - 23 beweert dat hij niet deugt
 - 24 men moet hem erop wijzen, dat hij de kliniekgewoonten moet volgen
 - 25 heeft last om op eigen krachten zelfs een eenvoudige taak uit te voeren
 - 26 spreekt, gromt of mompelt tegen zichzelf
 - 27 is traag in zijn bewegingen en lui
 - 28 giechelt of glimlacht tegen zichzelf zonder zichtbare reden
 - 29 is bij het minste 'niet meer te houden'
 - 30 houdt zichzelf net en proper
-

Tabel 5: N.O.S.I.E.-score dubbelblind onderzoek

Items	Piprotiazine-groep *)	Waarschijnlijkheid van verschil tussen de groepen **)	Chloorpromazine- groep *)
Sociale interesse	n.s.	n.s.	n.s.
Sociale aanpassing	n.s.	n.s.	n.s.
Hygiëne	n.s.	n.s.	n.s.
Psychotische depressie	n.s.	n.s.	n.s.
Samenwerking	n.s.	n.s.	n.s.
Psychose	n.s.	n.s.	n.s.
Prikkelbaarheid	n.s.	n.s.	n.s.

* = Wilcoxon Matched Pairs T-Test, eenzijdig.

** = Mann Whitney U-Test, tweezijdig

Pipotiazine versus chloorpromazine

per groep bijwerkingen. De meeste bijwerkingen traden op in de eerste maand van het onderzoek. De groep extrapyramidale bijwerkingen bereikte een 1% significantie ten nadele van pipotiazine. Voor de overige groepen werd geen significant verschil tussen pipotiazine en chloorpromazine gevonden. Wel moet worden opgemerkt dat van de 15 patiënten in de pipotiazine-groep, die hypnosedatieve bijwerkingen toonden, er 11 maal een apathie gesignaleerd werd. Deze apathie kwam vooral voor in de eerste maand waarin de patiënten het pipotiazine ontvingen, doch is opmerkenwaardig in verband met de aan pipotiazine toegeschreven activerende eigenschap.*

Tabel 6: Bijwerkingen dubbelblind onderzoek, uitgedrukt in het aantal patiënten per groep

Groep	Pipotiazine-groep	CHI ² -test	Chloorpromazine-groep
1 Hyposedatieve bijwerkingen	15	0,76 (n.s.)	11
2 Gastro-intestinale bijwerkingen	5	0,08 (n.s.)	7
3 Psychotische bijwerkingen	16	0,34 (n.s.)	13
4 Extrapyramidale bijwerkingen	17	6,80 (1% sign.)	7
5 Parasympathische bijwerkingen	10	0,76 (n.s.)	7
6 Cardiovasculaire bijwerkingen	6	1,35 (n.s.)	11
7 Dermatologische bijwerkingen	3	—	4
8 Epileptiforme bijwerkingen	1	—	0
9 Diverse (eet-, smaakstoornis, dehydratie)	8	0,08 (n.s.)	10

De laboratorium-uitslagen bleken tijdens het onderzoek geen grove afwijkingen te vertonen. Gezien de geringe verschillen werd hierop geen statistische berekening uitgevoerd (tabel 7).

Discussie

De eerste hypothese, nl. dat pipotiazine anti-psychotische eigenschappen bezit, die gelijk te stellen zijn aan die van chloorpromazine, werd bevestigd door het ontbreken van significante verschillen op de B.P.R.S.- en op N.O.S.I.E.-schalen tussen beide groepen (tabel 3 en 5).

De tweede hypothese, nl. dat de activerende werking van pipotiazine sterker zou zijn dan van chloorpromazine, werd niet bevestigd; de activerende werking van pipotiazine bleek niet te verschillen van die van chloorpromazine. Zowel voor de motorische activering, gemeten aan de items: motorische remming, en excitatie op de B.P.R.S., als voor de sociale activering, gemeten aan de items gelegen in de subgroep sociale interesse van de N.O.S.I.E., waren geen significante verschillen aan te wijzen. Wat betreft de derde hypothese: de bijwerkingen van de beide

* Ook Robak zag bij een onderzoek naar pipotiazine-patiënten in enkele gevallen een ernstige apathie optreden (5).

Chloorpromazine-groep

Pipotiazine-groep	Onder	Normaal	Boven	Mei	Hemoglobine	Onder	Normaal	Boven	Mei
Hemoglobine	—	17	2	Mei	Hemoglobine	2	15	1	Mei
Leucocyten	—	17	2	Aug.	Leucocyten	1	17	—	Aug.
Eosinofielen	3	13	3	Mei	Eosinofielen	1	7	—	Mei
Segmentv.	3	14	2	Aug.	Segmentv.	—	8	—	Aug.
Lymfocyten	—	12	—	Mei	Lymfocyten	—	9	—	Mei
Monocyten	—	12	—	Aug.	Monocyten	—	9	—	Aug.
T.T.T.	—	11	8	Mei	T.T.T.	—	17	1	Mei
Alk. Fosf.	1	13	5	Aug.	Alk. Fosf.	—	18	—	Aug.
G.P.T.	7	12	—	Mei	G.P.T.	4	13	1	Mei
G.O.T.	6	13	—	Aug.	G.O.T.	—	18	—	Aug.
Basofielen	—	18	—	Mei	Basofielen	4	13	1	Mei
	1	17	—	Aug.		—	18	—	Aug.
	—	16	1	Mei		—	17	1	Mei
	—	18	1	Aug.		—	17	1	Aug.
	—	16	3	Mei		2	11	4	Mei
	—	18	1	Aug.		1	14	2	Aug.
	—	16	2	Mei		—	16	2	Mei
	—	18	—	Aug.		—	17	—	Aug.
	—	8	10	Mei		—	10	8	Mei
	—	16	2	Aug.		—	15	3	Aug.
	—	—	2	Mei		—	1	—	Mei
	—	2	—	Aug.		—	—	1	Aug.

Pipotiazine versus chloorpromazine

preparaten waren niet identiek: in de pipotiazine-groep kwamen meer extrapyramidale verschijnselen voor. Terwijl de groep hypnosedatieve bijwerkingen voor beide preparaten geen significante verschillen toonde, was wel opmerkenswaard, dat in de groep pipotiazine-patiënten elfmaal het verschijnsel apathie zich voordeed (vooral in de eerste maand) tegenover tweemaal bij de groep chloorpromazine-patiënten (ook vooral in de eerste maand). Bij het vierde uitgangspunt was er sprake van een exploratief onderzoek. We zagen in de eerste maand van het onderzoek naast vele bijwerkingen een duidelijke onrust optreden. In een aantal gevallen was er iets van een herleving van vroegere symptomen te onderkennen, waaronder het weer optreden van wanen, hallucinaties en depressies. We traden deze verschijnselen symptoomgericht tegemoet: de aandacht, die we aan een patiënt schonken, was gericht op algemene oplossingen, zoals het dempen van onrust, herstel van activiteit op arbeidstherapie, e.d. Onze uitgangshouding lag hierin, dat we de veranderingen, die patiënt onderging, zagen als een bron van mogelijkheden tot verbetering van zijn situatie. Het viel ons hierbij op, dat de verpleging leerde de onrust genuanceerder te interpreteren. Veranderingen, die in dit verband aan het begin als onrust en verslechtering opgevat werden, bleken tegen het einde van het onderzoek gekarakteriseerd te worden als verbeteringen.

Het bleek dat de onrust en de herleving van vroegere symptomen over beide groepen patiënten, en ook over de verschillende paviljoens, gelijk verdeeld was. Het antwoord, dat iedere afdeling op de onrust en de agitatie gaf, bleek verschillend te zijn. Zo bleek op één afdeling duidelijk meer additionele medicatie verstrekt te worden dan op de andere afdelingen. Tevens bleek dat het aantal klachtenmeldingen per patiënt in de afdelingen met vrouwelijke patiënten hoger lag dan in de afdeling met mannelijke patiënten, waarbij de verpleging van de ene afdeling problemen met additionele medicatie en de verpleging van de andere afdelingen de problemen zonder additionele medicatie oploste. Het is aannemelijk dat de optredende onrust en agitatie het resultaat zijn van verschillende op elkaar inwerkende factoren: aspecifieke prikkeltoename tengevolge van het onderzoek zelf, onzekerheid over de medicatieverandering bij de patiënten, wellicht soms een tekortschieten van de anti-psychotische werking van de medicatie ten opzichte van de pre-existente medicatie en tenslotte het interactie-proces, dat tussen patiënt en omgeving ontstond n.a.v. de veranderingen, die zich bij de patiënt voordeden. Het lijkt dan ook niet gerechtvaardigd om op grond van dit onderzoek aan pipotiazine een specifieke activerende werking toe te schrijven.

Voorts waren er geen aanwijzingen, dat de sederende werking van pipotiazine minder groot is dan die van chloorpromazine in de door ons gebruikte dosering. Het aantal hypnosedatieve klachten voor beide groepen was gelijk.

Duidelijk kwam bij dit onderzoek naar voren, dat het verrichten van een geneesmiddelenonderzoek als dit, een zeer complex ge-

beuren is en dat de resultaten van vragenlijsten en andere trans-versale meetinstrumenten, zoals gestructureerde interviews, checklists, e.d. met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Er zijn belangrijke, in de tijd longitudinale processen, die men slechts met een dubbelblind vergelijkend placebo-onderzoek kan leren kennen. Het meten van toestandsbeelden, van activiteit of onrust op een bepaald moment, geeft geen antwoord op de vraag in hoeverre het ontstaan en het zich ontwikkelen van deze fenomenen bepaald wordt door een b.v. psychotherapeutisch gerichte prikkel, door de specifieke prikkeltoename, en door de interactieprocessen, welke op deze gebeurtenissen volgen.

Wel is ons gebleken dat met name de beoordeling van deze fenomenen door de behandelaars als positief of als negatief een doorslaggevende factor lijkt te zijn in de behandeling en in het therapeutische resultaat, dat men met een patiënt bereiken kan.

Met deze restrictie voor ogen is te stellen dat pipotiazine, evenals andere anti-psychotica een rol kan spelen bij sociotherapeutische programma's bij chronisch gehospitaliseerde psychiatrische patiënten.

De auteurs brengen dank aan al diegenen, die hebben bijgedragen aan dit onderzoek, waarbij we met name noemen: G. Leesberg, internist, D. Faber, apotheker, Dr. P. v. d. Burg, klinisch chemicus, directie, verpleging, arbeidstherapie en administratie van het Psychiatrisch Centrum 'Licht en Kracht' en 'Port Natal', prof. dr. H. M. van Praag, de collegae D. Haan en S. Lindeboom en aan Specia, voor het beschikbaar stellen van de capsules en hulp bij berekening en tabellering van de gegevens.

Literatuur

- 1 Julou, L., Bourat, G., Fournel, J., Garret, C., Mottet, F., Corrélatons entre les résultats des études pharmacologiques et pharmacocinétiques dans le cas de quelques esters de la pipotiazine, *Thérapie*, numero 28 (1973), 3, 475-490.
- 2 Ropert, R., La Pipotiazine. Caractéristiques et place actuelle, en thérapeutique psychiatrique, de la forme non-estérifiée du produit, (19.366 R.P.), *Actualités Psychiatriques*, numero 1 (1974).
- 3 Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L., Lenaerts, F. M., Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (Major tranquillizers) from animal data? *Arzneimittel Forschung* 17 (1967), 841-854.
- 4 Overall, J. E., Methodology for research in natural treatment settings, *Sémaine interdisciplinaire des neuroleptiques*, Liège 11-16 (1969), 121-134.
- 5 Robak, O. H., Pipotiazine palmitate (19.552 R.P.) in the long term treatment of chronic psychoses. A controlled trial on in-patients, *Acta Psychiatrica Scandinavia* 1973, Suppl. 241, 83-94.
- 6 Honigfeld, G., N.O.S.I.E. 30: history and its current status of its use in pharmacopsychiatric research, Psychological measurements in psychopharmacology, *Mod. Probl. Pharmacopsychiatric.*, 7 (1974), 238-263, ed. P. Pichot, Paris (Karger, Basel).
- 7 Honigfeld, G., Klett, C. J., The nurses observation scale for inpatient evaluation. A new ward-behavior rating scale, *J. Clinical Psychol.* 21 (1965), 65-71.