

20 Jahre Erfahrungen mit Chlorprothixen

J. Ravn, A. Scharff, O. Aaskoven

H. Lundbeck & Co. A/S, Kopenhagen, Medizinische Abteilung (Leiter: K. Elgen)

Zusammenfassung

Chlorprothixen war das erste Neuroleptikum aus der Reihe der Thioxanthene. Es kam im Jahre 1959 unter den Handelsnamen Taractan® und Truxal® auf den Markt. Seither sind 20 Jahre vergangen, und die Verfasser fanden es angemessen, die in dieser Periode erschienene Literatur durchzusehen. Sie haben 801 Publikationen durchgelesen; unter diesem Material befanden sich 542 klinische Arbeiten. Von diesen eigneten sich 109 zur statistischen Bearbeitung, die sich auf 7109 Patienten erstreckte. Die übrigen Publikationen betreffen 4378 Patienten, so daß das ganze Material dieser Literaturdurchsicht aus 11487 Patienten besteht.

Chlorprothixen hat sich als ein Breitspektrum-Neuroleptikum erwiesen, und das Präparat hat gute therapeutische Effekte gezeigt.

Die Nebenwirkungen, besonders die extrapyramidalen, waren von bescheidenem Charakter. Unter den 11487 Patienten waren nur 1,02 % mit extrapyramidalen Symptomen, unter diesen befanden sich lediglich 0,05 % mit tardiven Dyskinesien.

Es wird darauf hingewiesen, daß in der Literatur schizophrene Patienten erwähnt werden, die extrapyramidale Symptome zeigten, ohne daß sie Neuroleptika bekommen hatten.

Die Verfasser sind der Ansicht, daß Chlorprothixen immer noch ein nützliches Neuroleptikum darstelle.

Einleitung

1958 veröffentlichten *P. V. Petersen et al.* (14) die erste Mitteilung über die Chemie und Pharmakologie der Thioxanthene, darunter auch von Chlorprothixen. Dieses Neuroleptikum wurde 1958 klinisch geprüft und 1959 unter dem Namen Truxal® (17) in den Handel gebracht. *Hoffmann-La Roche* in Basel hatte ebenfalls an der Entwicklung von Chlorprothixen gearbeitet. Ein entsprechendes Präparat wurde unter dem Handelsnamen Taractan® eingeführt.

Chlorprothixen befindet sich nun seit 20 Jahren in zahlreichen Ländern im Handel. Wir

20 Years Experience with Chlorprothixene

Chlorprothixene was the first neuroleptic of the thioxanthene group and was marketed in 1959 under the trade names of Taractan® and Truxal®. Since then 20 years have passed and the authors were of the opinion that it would be opportune to study the literature published during these 20 years. They perused 801 publications, hereof 542 clinical works. Of these clinical works 109 were suited for statistical analysis. They represented 7109 patients. The other publications comprise 4378 patients which means that all the literature studied consists of a total of 11487 patients.

The chlorprothixene proved to be a broad-spectrum neuroleptic with good therapeutic effects.

Side effects, especially the extrapyramidal symptoms, appeared only seldom. Among the 11487 patients only 1.02 % showed extrapyramidal symptoms and of these only 0.05 % had tardive dyskinesias.

Some evidence seems to exist that these are schizophrenic patients showing extrapyramidal symptoms, without having received neuroleptics.

It is the authors' opinion that chlorprothixene is still a neuroleptic of topical interest.

finden es deshalb für angemessen, auf der Grundlage der vorhandenen umfangreichen Literatur einen Überblick über die bisherigen Erfahrungen mit Chlorprothixen zu geben.

Wir sind uns der Schwierigkeiten bewußt, die ein Vergleich klinischer Ergebnisse von Studien mit unterschiedlicher Versuchsanordnung aus zahlreichen Kliniken bedeutet. Versuchsmethodik, Diagnostik, Fragen der Nomenklatur und die Definition anderer wichtiger Faktoren, wie die Beurteilung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen, variieren und können oft nicht miteinander verglichen werden.

Die Verfasser glauben sich trotzdem berechtigt, eine kritische Bewertung der publizierten Behandlungsergebnisse vorzunehmen, besonders solcher Ergebnisse, die eine gesamthafte Darstellung zulassen. Dies gilt besonders für die Angaben zur Versuchsanordnung, zu Dosierungen, Applikationsformen und Behandlungszeiten. Schwierig ist die vergleichende Beurteilung des therapeutischen Effektes. Werden aber – wie in dieser Übersicht – nur die Behandlungsergebnisse jeder einzelnen Studie registriert und ausgewertet, so lassen sich zulässige Schlüsse auf die Wirksamkeit und den Wert des Präparates in den einzelnen Anwendungsbereichen ziehen.

Methoden

Für die statistische Auswertung wurden sowohl kontrollierte doppelblinde als auch offene Studien herangezogen. Insgesamt liegen uns 801 Publikationen über Chlorprothixen vor, davon wurden aber 234 ausgenommen, weil sie ausschließlich die Chemie und Pharmakologie behandeln, und wir uns in dieser Übersicht auf die Darstellung klinischer Ergebnisse beschränken wollen. Darüber hinaus wurden nur Publikationen in skandinavischen Sprachen, auf englisch, deutsch oder französisch berücksichtigt. Damit liegen der Übersicht 109 klinische Originalarbeiten und 25 Publikationen über akute Intoxikationen mit Chlorprothixen zugrunde. 433 sogenannte Mitteilungen über Chlorprothixen, bei denen es sich um veröffentlichte Leserzuschriften, Auszüge aus Abhandlungen in Hand- und Lehrbüchern, Symposionsreferate, Übersichtsreferate etc. handelt, wurden lediglich zur Bewertung der Begleit- und Nebenwirkungen herangezogen (Tab. 1).

Tabelle 1 Anzahl der Chlorprothixen-Publikationen

erfaßte Arbeiten (Dokumentation <i>Lundbeck</i> , Stichtag 1.1.79)	801
Chemie, Pharmakologie	234
klinische Arbeiten	109
Chlorprothixen-Mitteilungen	433
Publikationen über akute Intoxikationen	25

Aus jeder klinischen Veröffentlichung sind die in der nachfolgend aufgeführten Tabelle 2 dargestellten Parameter statistisch erfaßt worden.

Tabelle 2 Statistisch erfaßte Parameter

Geschlechtsverteilung	} Zuordnung zur Indikation
Altersverteilung	
Dosierung	
Applikation	
Behandlungsdauer	
Versuchsmethodik	
Wirksamkeit (Behandlungsergebnis)	
Begleit- und Nebenwirkungen	

Soweit es die Angaben in den Arbeiten erlauben, sind alle Parameter und die Patientenzahlen erfaßt worden. Behandlungszeit und Geschlechtsverteilung wurden in dieser Übersicht nicht berücksichtigt. 7109 Patienten verteilen sich auf 30 Diagnosen; im Interesse der Übersichtlichkeit werden aber nur die häufigsten und wichtigsten diskutiert.

Die Auswertung der Begleit- und Nebenwirkungen stützt sich auf die klinischen Studien und die Chlorprothixen-Mitteilungen und umfaßt 11 487 Patienten.

Resultate

Schizophrenie

Es erfolgt keine Unterteilung in schizophrene Untergruppen bzw. schizophrene Syndrome. Behandelt wurden 16 Patienten unter 15 Jahren, 1432 im Alter von 15–65 und 75 über 65 Jahren. Bei 1215 liegen keine Altersangaben vor. Tabelle 3 macht Angaben über verwendete Tagesdosierungen.

Tabelle 3 Dosierung bei Schizophrenie

	Dosis in mg/die	
	Dosisbereich	Durchschnitt
Min.	15– 300	102
Max.	45–1600	506

1352 Patienten ist Chlorprothixen oral verabreicht worden und 577 parenteral, davon 81 intravenös. Die Mehrheit der Angaben stammt aus offenen Studien, und zwar von 2348 Patienten. Bei 167 Patienten wurde die Wirksamkeit von Chlorprothixen in Doppelblindstudien gegen Placebo und bei 236 in Doppelblindversuchen gegen eine Substanz mit bekannter Wirksamkeit untersucht. Tabelle 4 zeigt die Behandlungsergebnisse.

Tabelle 4 Registrierter Effekt in % bei Schizophrenie (n = 2521)

Sehr gut	23	} wirksam 57
Gut	34	
Zweifelhaft	16	
Kein	24	
Verschlechtert	2	
Nicht angegeben	1	

Chlorprothixen hat sich also bei insgesamt 57 % der behandelten Patienten als wirksam erwiesen. Bei Würdigung dieses Ergebnisses sollte beachtet werden, daß ein großer Teil der Studien in den ersten Jahren nach der Einführung von Chlorprothixen durchgeführt wurde, wobei häufiger auch schwere chronische Verläufe mit einbezogen worden sind.

Manisch-depressive Psychosen

Depressio mentis (endogene Depression)

In den ersten Jahren nach Einführung von Chlorprothixen wurde diskutiert, ob dieses Präparat antidepressive Eigenschaften besitze. Zunächst wurde dieser Wirkungsqualität mit Skepsis begegnet, aber schon die Untersuchungen von Ravn aus dem Jahre 1960 (16) ergaben deutliche Hinweise auf eine antidepressive Wirkung von Chlorprothixen. U.a. bestätigten Pöldinger (15) und später auch Kielholz (6) die Ergebnisse von Ravn. Außerdem konnten 1967 Patch et al. (13) im Rahmen einer Doppelblindstudie mit Chlorprothixen gegen Imipramin keinen statistisch signifikanten Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit beider Präparate finden.

Es sind 236 Patienten mit endogener Depression registriert worden. Das Alter der Patienten – dieses war bei 203 Fällen angegeben – lag zwischen 15 und 65 Jahren. Das Präparat ist in allen registrierten Fällen oral gegeben worden, und bei keinem dieser Patienten wurde die Prüfung mittels Doppelblind-Technik durchgeführt. Die Dosierung war deutlich niedriger als diejenige, die bei Schizophrenien angewendet wird (Tab. 5).

Tabelle 5 Dosierung bei endogener Depression

	Dosis in mg/die	
	Dosisbereich	Durchschnitt
Min.	16–200	81
Max.	90–600	300

Der Behandlungseffekt geht aus Tabelle 6 hervor. Wie ersichtlich, zeigte sich eine gute Wirksamkeit bei 67 % der Patienten, und bei keinem der Patienten stellte sich eine Verschlechterung ein.

Tabelle 6 Registrierter Effekt in % bei endogener Depression (n = 236)

Sehr gut	43	} wirksam 67
Gut	24	
Zweifelhaft	7	
Kein	26	

Manie

Diese Gruppe umfaßt 186 Patienten. Der Behandlungseffekt ist aus Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7 Registrierter Effekt in % bei Manie (n = 186)

Sehr gut	42	} wirksam 69
Gut	27	
Zweifelhaft	7	
Kein	23	
Nicht angegeben	1	

In keinem Fall stellte sich eine Verschlechterung ein.

Depressionen

In dieser Gruppe lag eine Reihe Diagnosen vor, wie zum Beispiel schlechthin Depression, depressive Reaktionen, depressive Zustände, psychogene Depressionen usw. Sie sind in einer Gruppe von 698 Patienten zusammengefaßt. Nur bei 480 Patienten ist die Applikationsweise angegeben. Von diesen Patienten sind 115 anfangs parenteral behandelt worden und 365 nur oral. Die Dosierungen sind in Tabelle 8 angegeben. 68 Patienten sind in Doppelblinduntersuchungen behandelt worden.

Tabelle 8 Dosierung bei Depressionen

	Dosis in mg/die	
	Dosisbereich	Durchschnitt
Min.	15–300	92
Max.	90–900	314

Die Resultate der Behandlung sind in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9 Registrierter Effekt in % bei Depressionen (n = 698)

Sehr gut	44	} wirksam 71
Gut	27	
Zweifelhaft	9	
Kein	19	
Verschlechtert	1	

Neurosen

Es war praktisch unmöglich, die Neurosen in die 18 verschiedenen Untergruppen, die in den 28 registrierten Publikationen vorhanden waren, auszdifferenzieren. Sie sind deshalb in einer einzigen Gruppe zusammengefaßt worden – Neurosen, die 802 Patienten zählt. Die meisten Patienten sind oral behan-

delt worden. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Dosierungen.

Tabelle 10 Dosierung bei Neurosen

	Dosis in mg/die	
	Dosisbereich	Durchschnitt
Min.	5–300	64
Max.	10–600	197

Die Resultate der Behandlung sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11 Registrierter Effekt in % bei Neurosen (n = 802)

Sehr gut	42	} wirksam 73
Gut	31	
Zweifelhaft	10	
Kein	17	

Alkoholpsychosen

257 Patienten hatten die Diagnose Alkoholpsychose. Alle Behandlungsversuche waren unkontrolliert. Die Hälfte der Patienten ist parenteral, die andere Hälfte oral behandelt worden. Die Resultate der Behandlung sind in Tabelle 12 angegeben.

Tabelle 12 Registrierter Effekt in % bei Alkoholpsychosen (n = 257)

Sehr gut	64	} wirksam 93
Gut	29	
Zweifelhaft	1	
Kein	6	

Man sieht, daß die Resultate besonders gut waren, wie dies aus der Publikation von *Alsén & Frey* über das Alkoholdelirium hervorgeht, die schon im Jahre 1959 (1) erschienen ist.

Alkoholismus

Die Gruppe besteht aus 272 Patienten, die alle im offenen Versuch behandelt worden sind. Die Resultate der Behandlung sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13 Registrierter Effekt in % bei Alkoholismus (n = 272)

Sehr gut	82	} wirksam 85
Gut	3	
Zweifelhaft	5	
Kein	10	

Auch bei chronischem Alkoholismus läßt sich also eine gute Wirkung erzielen, hauptsächlich eine stabilisierende Wirkung bei den Patienten, die sich in der Nachbehandlung nach akuten Psychosen befinden.

Nebenwirkungen

In den 109 Originalarbeiten sind 34 verschiedene Nebenwirkungen registriert worden.

Es würde zu weit führen, über alle diese Nebenwirkungen zu berichten. Es werden deshalb die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen sowie die extrapyramidalen Symptome dargestellt. Tabelle 14 gibt eine Übersicht. Zur Frequenzberechnung sind nur solche Publikationen berücksichtigt worden, in denen die betreffende Nebenwirkung zusammen mit der Anzahl Patienten aufgeführt worden ist.

Tabelle 14 Frequenz der 6 häufigsten Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Frequenz (%)
Schläfrigkeit	20,0
Tachykardie	14,8
Blutdruckabfall	10,2
Mundtrockenheit	9,7
Schwindel	6,7
Ohnmacht bzw. -Tendenz	5,7

Unter den 7109 Patienten ist ein Sonnenergthem dreimal erwähnt worden. Dies kann möglicherweise auf eine fehlerhafte Diagnostizierung oder die Beobachtung eines Erythems bei solchen Patienten zurückgeführt werden, die gerade vor der Behandlung mit Thioxanthenen Phenothiazine erhalten hatten.

Nur in 22 der 109 Originalarbeiten und in 7 von 433 Chlorprothixen-Mitteilungen werden extrapyramidale Symptome erwähnt. *Pakkenberg* (12) führt sogar an, daß Chlorprothixen zu keinen extrapyramidalen Symptomen führe. Aus Tabelle 15 ist die Anzahl der extrapyramidalen Symptome ersichtlich, die in den 109 Originalarbeiten gefunden wurde. Diese Symptome zeigten sich bei 96 oder 1,35 % von 7109 Patienten.

Tabelle 15 Extrapyramidale Symptome in Originalarbeiten (n = 7109)

	Anzahl Patienten	%
Akathisie	4	0,06
Akinesie	15	0,21
Akute Dystonie	1	0,01
Parkinsonismus	73	1,03
Tardive Dyskinesie	3	0,04
Im ganzen	96	1,35

Die Chlorprothixen-Mitteilungen umfassen 4378 Patienten. In diesem Material sind bei 21 Patienten extrapyramidale Symptome beobachtet worden (Tab. 16).

Tabelle 16 Extrapyramidale Symptome in Chlorprothixen-Mitteilungen (n = 4378)

	Anzahl Patienten	%
Akute Dyskinesie	1	0,02
Hyperkinesie	13	0,30
Tardive Dyskinesie	3	0,07
Unklassifizierte E.P.S.	4	0,09

Werden alle Daten zusammengefaßt, so erhält man die in Tabelle 17 angegebene Frequenz von extrapyramidalen Symptomen.

Tabelle 17 Extrapyramidale Symptome im ganzen (n = 11487)

	%
Akathisie	0,04
Akinesie	0,13
Akute Dyskinesie	0,01
Akute Dystonie	0,01
Hyperkinesie	0,11
Parkinsonismus	0,63
Tardive Dyskinesie	0,05
Unklassifizierte E.P.S.	0,04
Im ganzen	1,02

Besonders auffallend ist die niedrige Frequenz der tardiven Dyskinesie (0,05 %).

Extrapyramidale Symptome bei Patienten, die keine Neuroleptika erhalten haben

Schon *Krupelin* (8) beschrieb in seinen psychiatrischen Handbüchern in den Jahren 1909 und 1913 spontane Zwangsbewegungen bei Schizophrenen und führt an, daß die Bewegungen nicht von katatonen Art waren. In der 1913-Ausgabe werden Zustände beschrieben, die man heute als tardive Dyskinesie bezeichnen würde. *Langfeldt* (9) zeigt in seiner Dissertation von 1926 ein Bild (seine Fig. 1) eines katatonen Schizophrenen, der in einer typischen Parkinsonhaltung steht, und die Diagnose lautet: Dementia praecox parkinsonoides. *Reiter* (18) hat 1926 zehn schizophrene Patienten beschrieben, die er mit Dementia praecox parkinsonoides bezeichnet, unter diesen ist ein Fall, den wir heute mit akuter Dystonie charakterisieren würden. Es gibt keine Information über die Medizin, die die Patienten bekommen hatten, aber auf jeden Fall handelte es sich nicht um Neuroleptika – auch nicht beim Patienten von *Langfeldt*. Im Jahre 1943 gibt *Kleist* (7) an, daß bei chronischen Schizophrenen Symptome vorkommen, die an Paralysis agitans und Encephalitis lethargica mahnen.

Crane (3), *Yarden & Disepio* (19) sowie *Nadel* (11) beschreiben abnorme choreiforme und athetoide Bewegungen sowie Kau- und Schmatz-bewegungen bei Schizophrenen, die keine Neuroleptika erhalten hatten.

Keiner der genannten Verfasser nennt exakte Zahlen, aber *Degkwitz* (4) sah 1967 bei geriatrischen Patienten – die keine Neuroleptika erhielten – extrapyramidale Symptome bei 10 % dieser Kranken. Von 1291 Patienten an einer psychiatrischen Klinik fand er bei 7 Schizophrenen, die nicht mit Neuroleptika behandelt worden waren, choreiforme Hyperkinesien, und sie zeigten keine Chorea Huntington. *Cole* (2) führte 1975 an, daß es nicht möglich sei, tardive Dyskinesien von abnormen, spontanen Bewegungen bei Schizophrenen zu unterscheiden. Im übrigen erwähnen *Marsden et al.* (10) und *Jones & Hunter* (5) spontane unfreiwillige Bewegungen bei Schizophrenen, die keine Neuroleptika bekommen hatten. Die Bewegungen waren nicht kataton.

Konklusion

Die Schlußfolgerung erscheint berechtigt, daß es sich bei Chlorprothixen um ein nützliches Neuroleptikum handelt, denn es hat einen guten antipsychotischen Effekt.

Die geringe Häufigkeit von 1 % an extrapyramidalen Symptomen, die bei Berücksichtigung der gesamten Literatur gefunden wurden, läßt die Vermutung zu, daß Chlorprothixen nur äußerst selten extrapyramidale Symptome verursacht.

Literatur

- 1 *Alsén, M., T.S. son Frey*: Om behandling av alkoholpsykos med Truxal. Svenska Läk.-Tidn., 56 (1959) 3344–3351
- 2 *Cole, G.O.*: Tardive dyskinesia. Legal and therapeutic aspects. Neuropsychopharmacology. Proceeding IX. Congress Coll. Int. Neuropsychopharmac. New York-Amsterdam (1975) 367–371
- 3 *Crane, G.E.*: Tardive dyskinesia: A review. Neuropsychopharmacology. Ed.: Bossier, Hippus & Pichot. Amsterdam (1975) 346–354

- 4 *Degkwitz, R.*: Über die Ursachen der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesien nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. *Activ. nerv. sup.* 9 (1956) 389–400
- 5 *Jones, M., R. Hunter*: Abnormal movements in patients with chronic psychiatric illness. In: Crane, G.E., R. Garder Jr.: *Psychotropic drugs and dysfunction of the basal ganglia*. Washington (1938) pp. 53–65
- 6 *Kielholz, P.*: Pharmakologische Therapie der Depressionen in der Praxis. *Monatskurse ärztl. Fortbild.*, 13 (1963) 549–554
- 7 *Kleist, K.*: Die Katatonien. *Nervenarzt*, 16 (1943) 1–10
- 8 *Kraepelin, E.*: *Psychiatrie*, Leipzig, Bd. I (1909) 389–390. Bd. III (1913) 755–756
- 9 *Langfeldt, G.*: The endocrine glands and autonomic systems in dementia praecox. *Bergen* (1926) 85–86
- 10 *Marsden, C.D., D. Tarsi & R.J. Baldessarini*: Spontaneous and drug-induced movement disorders in psychotic patients. In: Benson, D.F. & Blumer, D.: *Psychiatric aspect of neurologic disease*. New York, San Francisco, London (1975) 219–266
- 11 *Nadel, C.*: Tardive dyskinesia or schizophrenic abnormal movements? *Brit. J. Psychiat.*, 133 (1978) 287–288
- 12 *Pakkenberg, H.*: Parkinsonismens patogenese og medicinske behandling. *Ugeskr. Laeg.* 125 (1963) 759–764
- 13 *Patch, J.C.L., B.M. Pitt & Y. Yeo*: The direct comparison of antidepressants: Imipramine and chlorprothixene. *Journ. Psychiat. Res.* 5 (1967) 273–280
- 14 *Petersen, P.V., N. Lassen, T. Holm, R. Kopf & I. Møller Nielsen*: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung einiger Thioxanthin-Analogen zu Chlorpromazin, Promazin und Mepazin. *Arzneimittel-Forsch.*, 8 (1958) 395–397
- 15 *Pöldinger, W.*: Ein Neurolepticum mit antidepressiver Wirkung „Taractan“. *Praxis*, 49 (1960) 468–472
- 16 *Ravn, J.*: Truxal, ein neuartiges Psychopharmacum. *Wien. Klin. Wschr.*, 72 (1960) 192–196
- 17 *Ravn, J.*: The history of the thioxanthenes. In: *Discoveries in biological psychiatry*. Philadelphia-Toronto (1970) 180–193
- 18 *Reiter, P.J.*: Extrapyramidal motor disturbances in dementia praecox. *Acta psychiat. et neurol.*, 1 (1926) 287–309
- 19 *Yarden, P.E. & W.J. Disepio*: Abnormal movements and prognosis in schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.*, 128 (1971) 317–323

Dr. med. J. Ravn, Indre Ringvej 23/III, DK-7000 Fredericia