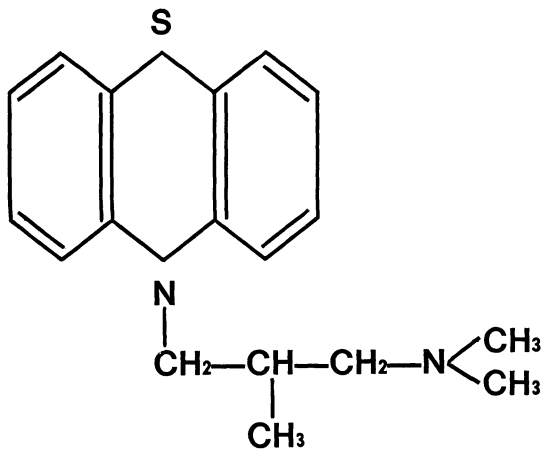


Klinisch geneesmiddelenonderzoek T.N.O.

Verslag van een onderzoek naar de therapeutische betekenis van alimemazine (trimeprazine, Nedeltran) bij de behandeling van jeuk. Uitgebracht door W. G. Zelverder, arts.

Inleiding. Alimemazine (trimeprazine) — in de handel onder de naam Nedeltran (tabletten van 10 en 25 mg, druppels met 1 mg per druppel) — is het tartraat van N-(dimethylamino — 3' = methyl-2' propyl)-10-fenothiazine. De stof heeft de volgende structuurformule:



In het dierexperiment bezit alimemazine sterke antihistamine-eigenschappen (in de orde van grootte van promethazine). De anti-emetische, bloeddrukverlagende en andere, het vegetatieve zenuwstelsel beïnvloedende werkingen zijn zwakker dan die van het, aan alimemazine nauw verwante, chloorpromazine (*Courvoisier en medewerkers*). De dosis van de stof waarbij 50 procent der dieren sterft (LD 50) is vrijwel gelijk aan die van chloorpromazine: 80 mg per kg lichaamsgewicht bij intraveneuze toediening, 350 mg per kg lichaamsgewicht bij orale toediening aan muizen.

Alimemazine heeft, zij het in geringe mate, dezelfde neuroleptische eigenschappen als chloorpromazine. Hetzelfde geldt ten aanzien van de potentiërende invloed op anesthetische en analgetische middelen. Tot nu toe zijn geen vermeldingen gedaan van leverbeschadiging; eenmaal is het optre-

* Deze werkgroep bestaat uit: Prof. Dr. L. H. Jansen, Prof. Dr. J. W. H. Mali, Prof. Dr. M. K. Polano, J. van Delden, huidarts, P. Kanaar, huidarts, Dr. W. J. B. M. van de Staak, huidarts.

Samenvatting. Uit een dubbelblind onderzoek waarin 53 patiënten gedurende vier weken driemaal daags een tablet — zonodig des avonds nogmaals twee tabletten — alimemazine (Nedeltran) van 10 mg en placebo ontvingen wegens jeuk of met jeuk gepaard gaande huidaandoeningen, is gebleken dat in de eerste week alimemazine een significant groter therapeutisch effect heeft gehad dan het placebo. In de drie daarop volgende weken waren de verschillen minder duidelijk. Het innemen van alimemazine ging frequent gepaard met klachten over sufheid en/of slaperigheid.

den van agranulocytose tijdens behandeling met alimemazine vermeld.

Gezien de gunstige ervaringen van behandeling van jeuk met alimemazine — *Ayd en medewerkers, Bell en medewerkers, Hellier, Krause, London, Panacio, Schmidt, Taft en medewerkers* — werd besloten deze stof te betrekken in een dubbelblind onderzoek waarbij alimemazine zou worden vergeleken met een placebo bij de behandeling van chronische jeuk en waarbij het eigen oordeel der patiënten het criterium zou zijn voor de beoordeling van het therapeutische effect.

Eigen onderzoek. 63 patiënten — 31 vrouwen en 32 mannen, in leeftijd variërend van 15 tot 81 jaar — werden betrokken in een dubbelblind uitgevoerd onderzoek, dat werd verricht door de dermatologische projectiegroep* van de commissie. Alle patiënten klaagden over chronische jeuk. Patiënten bij wie de jeuk direct tot verdwijnen kon worden gebracht door het uitschakelen van een duidelijke allergische factor werden van dit onderzoek uitgesloten.

53 van de 63 patiënten waren tot het eind toe bij het onderzoek betrokken. De volgende diagnoses zijn bij deze 53 patiënten vermeld: pruritus (elf), prurigo (twaalf, eczeem (vijftien), neurodermitis (vijf), lichen (twee), psoriasis (twee), morbus Dühring (een), ichthyosis (een), dermatitis papulosa (een), dermatografie (een); geen diagnose werd vermeld bij twee patiënten.

De patiënten ontvingen het advies gedurende vier weken driemaal daags een tablet en zonodig des avonds twee tabletten (van 10 mg N(edeltran) respectievelijk P(lacebo)) in te nemen. Zij dienden wekelijks voor controle terug te komen en de eventueel overgebleven tabletten mede te nemen; zij kregen telkens voor een week tabletten mee.

Bij de opzet van het onderzoek was uitgegaan van de volgende medicatie-opeenvolgingen voor in totaal 100 patiënten: twintig NNPP, twintig PPNN, twintig NPPN, twintig PNNP, tien NPNP en tien PNP.

Door deze opeenvolging zou geen der onderzoekers op enig moment zeker ervan kunnen zijn dat hij van medicatie was veranderd; evenmin zou hij aan het resultaat in enige periode een gerechtvaardigde verwachting van het resultaat van de eerstvolgende periode kunnen ontlenen. Tevens zou door deze opeenvolgingen kunnen worden nagegaan in hoeverre de beoordeling door de patiënten van het therapeutische effect van N en P al dan niet constant was gebleven. Omdat het mogelijk zou kunnen zijn dat het innemen van alimemazine gedurende een week onvoldoende is voor een volledig verdwijnen van de jeuk, heeft het merendeel der patiënten twee weken achtereenvolgend N (respectievelijk P) ontvangen.

De volgende medicatie-opeenvolgingen vonden bij de 53 in het onderzoek betrokken patiënten plaats: NNPP (twaalf patiënten), PPNN (twaalf patiënten), NPPN (tien patiënten), PNNP (negen patiënten), NPNP (vijf patiënten) en PNP (vijf patiënten). Bij elke controle werd gevraagd hoe de jeuk in de afgelopen week was geweest in vergelijking met de toestand gedurende de daaraan voorafgaande week (erger jeuk = 4, nog dezelfde jeuk = 3, minder jeuk = 2, geen jeuk = 1); tevens werden eventuele — spontaan vermelde — klachten over de medicatie geregistreerd.

Bij het eerste bezoek ontvingen de patiënten, tegelijkertijd met het eerste flesje met tabletten, een instructiekaartje waarop de waarschuwing werd gegeven dat, indien sufheid of slaperigheid mocht optreden tijdens de periode van het innemen, de patiënt niet moest chufferen. Tevens werd de patiënten op het hart gedrukt geen alcohol te gebruiken en niet op eigen verantwoording slaapmiddelen in te nemen.

Hoewel de kans bestond dat door deze waarschuwing de frequentie der „spontane” klachten over slaperigheid of sufheid werd vergroot, werd het niet verantwoord geacht de tabletten zonder enige waarschuwing mede te geven.

Resultaten en bespreking. Bij tien patiënten vond het onderzoek voortijdig een einde. Een patiënt werd direct op andere medicatie overgezet; zeven patiënten (PNPN, PNNP, NNPP) staakten na enkele dagen het innemen wegens klachten van sufheid of om onbekende redenen; twee patiënten werden tijdens de eerste week opgenomen in een ziekenhuis wegens verergering van de huidaandoening.

Van de overblijvende 53 patiënten waren volledige gegevens voor analyse beschikbaar (tabel 1).

Bij de statistische analyse van de onderzoekresultaten is ten aanzien van elke onderzoeksperiode afzonderlijk met behulp van de Chi²-toets be-

Tabel 1. Voor verklaring zie tekst.

Week	Medicatie	Verdwenen	Verminderd	Jeuk		Totaal
				Gelijk	Verergerd	
I	N	2	17	7	1	27
	P	1	6	18	1	26
II	N na P	2	10	1	1	14
	P na N	2	4	8	1	15
	N na N	1	3	4	4	12
	P na P	1	4	6	1	12
III	N na P	1	6	6	4	17
	P na N	1	4	10	2	17
	N na N	3	3	0	3	9
	P na P	0	2	6	2	10
IV	N na P	1	7	7	0	15
	P na N	2	2	5	5	14
	N na N	0	4	7	1	12
	P na P	2	1	9	0	12

paald of en in welke mate het jeukstillende effect van alimemazine verschillend is geweest van dat van het placebo. Daarbij zijn de vermeldingen „jeuk verdwenen” en „jeuk verminderd” tezamen genomen evenals de vermeldingen „jeuk gelijk gebleven” en „jeuk verergerd”. De resultaten, vermeld na die perioden waarin vergeleken met de voorafgaande periode geen verandering van medicatie had plaatsgevonden, zijn niet in deze analyse betrokken.

In de eerste periode hebben negentien van de 27 patiënten die met N waren begonnen vermeld dat hun jeuk was verminderd of verdwenen; bij acht bleef de jeuk gelijk of hij verergerde. Voor het placebo bedragen deze aantallen zeven respectievelijk negentien. Toetsen van de hypothese dat in beide groepen de kans op verbetering na een week even groot is leidt tot een overschrijdingskans P van 0,15 procent; dat wil zeggen: onder geldigheid van de zojuist geformuleerde hypothese is de kans op het optreden van verschillen, gelijk aan of groter dan de in de steekproef aanwezige, zéér klein (namelijk 0,0015).

Gebruikelijk is een hypothese (als boven) te verwerpen indien de bijbehorende overschrijdingskans kleiner is dan 5 procent. In dit geval luidt de statistische interpretatie dus: het verschil tussen de beide groepen ten aanzien van de kans op verbetering is statistisch significant. De praktische interpretatie mag in dit geval luiden: alimemazine is werkzaam.

Ook na de tweede periode blijken de verschillen tussen alimemazine en placebo statistisch significant te zijn ($0,05 < p < 0,01$). Na de derde en

vierde periode blijken de verschillen echter niet significant te zijn. ($p = 0,48$ en $p = 0,17$).

De reden van de niet-constante uitkomsten is niet geheel duidelijk. Waarschijnlijk is spontane vermindering van jeuk in de loop van de vier weken van onderzoek daarbij van invloed geweest. Want uit de perioden waarvan werd aangegeven dat zij zonder jeuk verliepen kan men afleiden dat in de loop van de vier weken althans bij elf patiënten de jeuk definitief was verdwenen en wel: bij twee patiënten van meetaf aan; bij vier patiënten na de eerste week; bij twee patiënten na de tweede week; bij drie patiënten na de derde week.

Dertig patiënten hebben na een of meer perioden over sufheid en/of slaperigheid geklaagd. Opgemerkt moet worden dat de patiënten de begrippen sufheid en slaperigheid door elkaar hebben gebruikt en beide woorden hebben gebruikt om kennelijk hetzelfde gevoel aan te geven. In tabel 2 is aangegeven hoeveel patiënten gedurende een of

Tabel 2. Aantal der patiënten met of zonder klachten over sufheid/slaperigheid (de vier patiënten met andere klachten zijn niet in deze tabel opgenomen).

	Placebo (P)			
	Gedurende beide perioden	Gedurende een periode	Gedurende geen periode	Totaal aantal patiënten met N
Gedurende beide perioden	3	1	5	9
Gedurende een periode	0	7	12	19
Gedurende geen periode	0	2	19	21
Totaal patiënten met P	3	10	36	

beide perioden deze klacht hebben geuit en welke medicatie(s) in de desbetreffende periode(n) werd(en) gegeven.

Hoewel mocht worden verwacht dat het aantal vermeldingen van klachten omtrent sufheid en/of slaperigheid — gezien de waarschuwing welke de patiënten daaromtrent hadden ontvangen — ook tijdens de P-periode groot zou zijn, blijkt dat slechts drie van de 26 P-patiënten die met P waren begonnen sufheid en/of slaperigheid na de eerste periode hebben vermeld. Bij tien van de 27 N-patiënten werd na de eerste periode deze klacht geuit.

Afgezien van de zojuist genoemde klachten over slaperigheid en/of sufheid werd nog door twee patiënten tijdens het P-innemen over algehele malaise en door twee andere patiënten tijdens het N-innemen over moeheid en malaise geklaagd. De klachten zijn afkomstig van 34 patiënten; 19 patiënten hebben nooit enige klacht geuit.

Summary. Report on a study of the therapeutic value of alimemazine (trimeprazine, Nedeltran®) in the treatment of pruritus. A double-blind study in which 53 patients received 3 x 1 tablet of 10 mg alimemazine (Nedeltran®) daily (sometimes with 2 additional tablets in the evening) and placebo during a 4-week period for pruritus or pruritic skin conditions, revealed that alimemazine had a significantly greater effect than the placebo during the first week. The differences during the subsequent 3 weeks were less distinct. Alimemazine medication was frequently accompanied by dullness and/or drowsiness.

- Ayd, F. J., E. A. Bianco en L. M. Zullo (1959) *Sth. med. J.*, 52, 1554-1556.
 Bell, B. T., P. Viek en S. C. Santangdo (1960) *J. Amer. med. Ass.* 174, 1976-1977.
 Courvoisier, S., R. Ducrot, J. Fournel en L. Julou (1958) *Arch. int. Pharmacodyn. Thér.* 105, 90-113.
 Hellier, F. F. (1963) *Lancet I*, 471-472.
 Josse, G., M. Lavoine en L. Bonnier (1960) *Gaz. Santé publ.* 27, 227-230.
 Krause, H. (1960) *Haut-u. Geschl. - Kr.* 29, 298-302.
 London, I. D. (1959) *A.M.A. Arch. Derm.* 80, 513-517.
 Panacio, V. (1959) *Canad. med. Ass. J.* 80, 885-886.
 Schmidt, B. B. (1960) *Ther. d. Gegenw.* 99, 482-484.
 Taft, E. H., B. R. Entwisle en R. Langley (1960) *Med. J. Aust.* 2, 208-210.