

PIPAMPERONE (DIPIPERON® , R 3 345) BIJ DE BEHANDELING VAN GEDRAGS- EN KARAKTERSTOORNISSEN. EEN MULTICENTRISCH ORIENTEREND ONDERZOEK *

door Dr. W. K. AMERY en Dr. J. DARIS

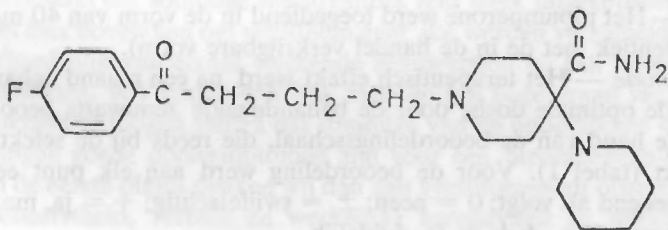
(Afdeling Medische Ontwikkeling en Medisch-Wetenschappelijke afdeling, Janssen Pharmaceutica, Beerse (België))

INLEIDING

Gedrags- en karakterstoornissen, waarvan bekend is dat zij soms gunstig op het toedienen van neuroleptika reageren, zijn stoornissen die meestal niet aan een bepaald psychiatrisch ziektebeeld gebonden zijn maar wel als gemeenschappelijk kenmerk hebben, dat zij hinderlijk zijn voor de omgeving.

Pipamperone, van de reeks der butyrofenonen (figuur 1), is een neuroleptikum met hypnosedatieve eigenschappen. Het werd klinisch beproefd omdat het in het farmakologisch onderzoek enkele karakteristieken vertoonde, die het onderscheiden van de bestaande neuroleptika: in lage dosis is pipamperone een krachtige antagonist van door tryptamine geïnduceerde konvulsies bij ratten (P. A. J. Janssen et al., 1965). Lage doses pipamperone onderdrukken eveneens het agressief gedrag van doodshoofdapen bij manipulatie; dit effect wordt door geen enkel ander neuroleptikum teweeggebracht.

Figuur 1, structuurformule van pipamperone (R 3 345)



Zoals ieder neuroleptikum werd de stof goed bruikbaar bevonden bij de behandeling van schizofrenie (H. Schwarz et al., 1964; H. Gross et al., 1964; R. Di Genio et al., 1967; A. Nuyts, 1963; D. Bente et al., 1966; A. A. Sugerman, 1964).

* Uitgevoerd door Ph. P. Bieger (Den Haag), L. Boerman (Ermelo), W. J. Harde- man (Amersfoort), J. W. Hartman (Wassenaar), J. A. Hartzuiker (Den Haag), N. Huisman (Doetinchem), A. Hutten (Hengelo), H. H. Kloos (Zutphen), R. Kohar (Bakkum), J. de Lange (Amsterdam), S. T. Liem (Vught), G. J. M. Noordhuizen (N.-H.) (Limmen), J. Rentmeester (Eindhoven), P. W. Tollenaar (Bloemendaal), B. C. L. Touwen (Paterswolde), L. H. M. Uiterwaal (Bloemendaal), H. J. van der Wiel (Gouda) en A. van der Woude (Vries).

Bovendien werd pipamperone door *Fouks et al.* (1966, 1968) en *Müller-Küppers* (in druk) beschreven als middel bij diverse gedrags- en karakterstoornissen; het wordt voor deze indicatie dan ook in diverse landen gebruikt.

Het doel van het onderzoek, waarover hier wordt gerapporteerd, was om aan de hand van het effect van pipamperone bij een reeks patiënten met gedrags- en karakterstoornissen, tot een betere herkenning van de geschiktste doelsymptomen te komen. Daar mag worden aangenomen dat het middel symptomatisch werkt, werd geen poging gedaan om een verdere selectie van de patiënten uit te voeren op basis van eventuele onderliggende psychiatrische (of andere) aandoeningen.

MATERIAAL EN METHODE

Patiënten — Met behulp van een beoordelingsschaal (tabel 1) werden 69 patiënten geselecteerd. Deze patiënten kwamen, wegens één of meer van de doelsymptomen, vermeld in deze schaal, in aanmerking voor een behandeling met psychotrope farmaka.

Het betreft hier doorgaans ambulante patiënten (een gedeelte van de schizofrenen en zwakzinnigen verbleef in een ziekenhuis).

De verdeling volgens onderliggende aandoening, en volgens leeftijd en geslacht wordt gegeven in tabel 2.

Opzet van het experiment — Na de selectie kregen de patiënten, onder open voorwaarden, pipamperone toegediend: na het bepalen van de optimale onderhoudsdosis werden ze dan gedurende één maand onder deze dosis gevolgd.

Medikatie — Het pipamperone werd toegediend in de vorm van 40 mg-tabletten (identiek met de in de handel verkrijgbare vorm).

Evaluatiemethode — Het therapeutisch effect werd, na één maand behandeling met de optimale dosis, door de behandelende zenuwarts beoordeeld aan de hand van de beoordelingsschaal, die reeds bij de selectie was gebruikt (tabel 1). Voor de beoordeling werd aan elk punt een waarde toegekend als volgt: 0 = neen; \pm = twijfelachtig; + = ja, maar niet erg uitgesproken, ++ = ja, duidelijk.

Per punt werd dan nagegaan hoeveel patiënten er onder pipamperone waren verbeterd en hoeveel er waren achteruitgegaan. Deze cijfers werden daarna statistisch geanalyseerd met de gewone binomiale methode.

RESULTATEN

Medikatie — De gevonden optimale individuele doses (mediaan en spreiding) worden gegeven in tabel 2. Voor de hele groep bedraagt de mediane dagdosis 120 mg, de spreiding 20 tot 360 mg. Deze dagdosis was gespreid over één tot vier innamen per dag.

Klinische werking — De met de beoordelingsschaal verkregen gegevens

worden geresumeerd in tabel 3 en figuur 2 voor de volledige groep en in tabel 4 voor de subgroepen. Uit een vergelijking van de veranderingen, met deze beoordelingschaal in de drie subgroepen geregistreerd, blijkt dat er geen significant verschil tussen deze groepen bestaat. Ongeacht de onderliggende aandoening, bleken de doelsymptomen derhalve op dezelfde wijze op de behandeling te reageren.

Bijwerkingen —

— In subgroep I (schizofrenen) vertoonde één patiënt tremor en maskergelaat.

— In subgroep II (zwakzinnigen) werd bij één patiënt misselijkheid en slaperigheid gerapporteerd.

— In subgroep III (varia) werden bij negen patiënten (zes vrouwen en drie mannen) bijwerkingen gezien, vooral moeheid en sufheid (acht patiënten); andere bijwerkingen waren duizeligheid (één patiënte), hypotensie (één patiënt) en transpireren (twee patiënten).

BESPREKING

Ieder open onderzoek heeft het nadeel dat de resultaten voor een deel tot een placebo-effekt terug te brengen zijn. Ook in dit onderzoek kan een placebo-invloed niet worden uitgesloten. Daar het hier gaat om een oriënterend onderzoek werd evenwel, mede vanwege de technische moeilijkheden die een multicentrisch onderzoek met zich medebrenkt, geen poging gedaan om dubbel-blind te werken. De verkregen significante resultaten moeten dan ook niet noodzakelijk worden geïnterpreteerd als het rechtstreekse gevolg van de pipamperone-toediening. Daartegenover staat dat sommige significanties zeer sterk uitgesproken zijn en dat het hier bovendien om resultaten gaat die werden verzameld door 18 onafhankelijk van elkaar werkende zenuwartsen bij een uitgebreide reeks patiënten. Wij menen dan ook met een vrij hoge graad van waarschijnlijkheid te mogen stellen dat sommige van de onderzochte gedragsafwijkingen goede doelsymptomen zijn voor een pipamperone-behandeling: in de eerste plaats denken wij dan aan symptomen als opstandigheid, onbeheerstheid, verbale en werkelijke agressiviteit en negativisme. Een dubbel-blind onderzoek, gericht op deze doelsymptomen, maakt naar ons gevoelen dan ook een goede kans tot voor pipamperone gunstige resultaten te leiden.

De duur van dit experiment bedraagt, per patiënt, één maand na het vinden van de optimale dosis. Een onderzoek, uitgevoerd over een langere periode, om na te gaan hoe de geobserveerde veranderingen onder een voortgezette behandeling verder (in gunstige of ongunstige zin) evolueren, verdient dan ook aanbeveling. Uit gegevens, niet via dit onderzoek verkregen, is ons evenwel bekend dat een gunstig pipamperone-effect bij het voortzetten van de behandeling blijft aanhouden. Daar de drie subgroepen op dezelfde wijze op de behandeling reageren, mag ten-

slotte worden verondersteld dat het pipamperone inderdaad een symptomatisch therapeutikum is voor de genoemde doelsymptomen.

SAMENVATTING

Pipamperone werd onder open voorwaarden uitgetest bij 69 patiënten met gedrags- en karakterstoornissen. Na het vinden van de optimale dosis werden de patiënten gedurende één maand gevolgd. Hoewel een placebo-effekt niet met zekerheid mag worden uitgesloten, kan toch worden aangenomen dat het pipamperone in een mediane dagdosis van gemiddeld 120 mg (spreiding: 20-360 mg) een effectief middel is voor de symptomatische behandeling van doelsymptomen als opstandigheid, onbeheerstheid, verbale en werkelijke agressiviteit en negativisme. In deze richting immers wijzen de resultaten die 18 onafhankelijke onderzoekers met pipamperone verkregen aan de hand van een beoordelingschaal voor gedrags- en karakterstoornissen.

SUMMARY

In 69 patients with behaviour and character disorders, pipamperone was tested under open conditions. Patients were observed during one month while receiving an individually adjusted dosage of the drug. As in all open studies a placebo-effect cannot be fully eliminated. The results however obtained by 18 independent investigators, using a rating scale for social behavior, suggest pipamperone in a median daily dose of 120 mg (range 20-360 mg) to be an effective therapeutic agent for the symptomatic control of target symptoms, such as rebellious behaviour, impulsivity, verbal or actual aggressiveness and negativism.

DANK

Veel dank zijn wij verschuldigd aan de heer W. Defour, voor zijn voortdurende administratieve hulp bij het tot stand komen en het volgen van de proef, en aan de heer J. Dony, voor zijn statistische analyse van de resultaten.

LITERATUUR

- Bente, D.; Flegel, H.; Katscher, H. und Pfeiffer, W. 'Das klinische Wirkungsbild des Floropipamid, Ergebnisse mehrjähriger klinischer Untersuchungen'. *Arzneimittel-Forsch (Drug Res.)* 16, 1966, blz. 312-314.
- Di Genio, R.; Gelli, B. R. e Malinconico, R. 'Sperimentazione clinica di un nuovo butirrofenone: il piperonyl'. *Folia Neuropsychiat.* 10: (4), 1967, blz. 631-647.
- Fouks; Mathis; Gilbert; Ferragu; Houssait et Lerno 'Traitement des troubles caractériels par une nouvelle butyrophénone: le R 3 345 ou pipamperone'. *Ann. médico-psychol.* 2: (5), 1966, blz. 677-681.
- Fouks; Perivier; Houssait; Gilbert et Ferragu 'Les troubles du caractère et leur traitement par le pipamperone'. *Ann. médico-psychol.* 1: (2), 1968, blz. 255-257.

- Gross, H. und Langner, E. 'Klinische und ambulante Behandlung endogener Psychosen mit Dipiperon', *Wien. Med. Wochschr.* 114: (40), 1964, blz. 686-688.
- Janssen, P. A. J.; Niemegeers, C. J. E. and Schellekens, K. H. L. 'Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data? Part I: Neuroleptic activity spectra for rats'. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 15: 1965, blz. 104-117.
- Müller-Küppers, M. 'Zur Dipiperon-Behandlung in der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Ambulanz'. *Acta Paedopsychiatrica* (in press).
- Nuyts, A. 'The treatment of chronic psychoses with Dipiperon - R 3 345'. *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* 63: (5), 1963, blz. 326-332.
- Schwarz, H.; Krüger, H. J. et Jünemann, H. J. 'Essais clinicothérapeutiques au Dipiperon, un nouveau dérivé de la série des butyrophénones'. *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* 6: (4), 1964, blz. 401-412.
- Sugerman, A. A. 'A pilot study of floropipamide (Dipiperon)'. *Diseases Nervous System* 25: 1964, blz. 355-358.

Tabel 1, de gebruikte beoordelingsschaal

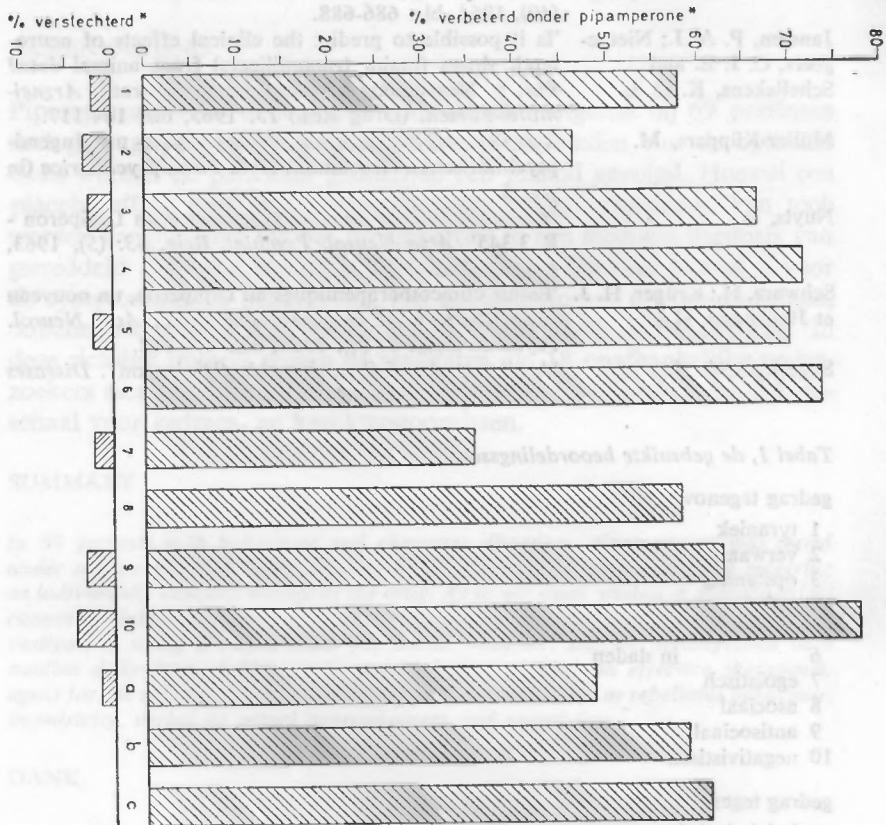
gedrag tegenover de omgeving:

- 1 tyraniek
- 2 verwaand
- 3 opstandig
- 4 onbeheerst
- 5 agressief in woorden
- 6 in daden
- 7 egoïstisch
- 8 asociaal
- 9 antisociaal
- 10 negativistisch

gedrag tegenover de behandelende arts:

- a huichelachtig
- b negativistisch
- c autistisch

Figuur 2, overzicht van de resultaten, verkregen met de beoordelingsschaal



* deze percentages werden berekend op het aantal patiënten dat kon verbeteren (d.i. patiënten met score $\geq \pm$) resp. verslechteren (score $\leq +$).

Tabel 2, behandelde patiënten: leeftijd, geslacht en optimale dagdosis

| subgroep | leeftijd (jaren) * | | vrouwen | | optimale dosis (in mg) *** | |
|--------------------|--------------------|-------------------|---------|-------------------|----------------------------|-----------|
| | mannen | | mediaan | spreiding | mediaan | spreiding |
| | mediaan | spreiding | mediaan | spreiding | mediaan | spreiding |
| I schizofrenen | 32 | 9-61 (n = 6) | 29 | 21-47 (n = 16) | 120 | 40-360 |
| II zwakzinnigen ** | 18 | 12-40 (n = 3) | 20 | 19-21 (n = 5) | 120 | 80-240 |
| III anderen ** | 36 | 21-51 (n = 16) | 36 | 6-57 (n = 23) | 120 | 20-240 |
| samen | 32 | 9-61 (n = 25) | 31 | 6-57 (n = 44) | 120 | 20-360 |

* tussen haakjes: het aantal patiënten in de betrokken groep.

** één zwakzinnige had tevens epilepsie. Eén patiënt uit subgroep III had een onderliggende endokriene stoornis (hyperthyroïdie).

*** gegeven in één tot vier innamen, over de dag verdeeld (tabletten à 40 mg).

Tabel 3, distributie van de scores vóór en tijdens pipamperone-behandeling.
Overzicht van de verkregen resultaten.

| item | aantal patiënten met score | | | tijdens behandeling | | | aantal patiënten | | p* (binomiale methode) | |
|------|----------------------------|---|----|---------------------|----|----|------------------|----------|------------------------------|-----|
| | vóór behandeling | 0 | ± | 0 | ± | + | beter | slechter | | |
| 1 | 24 | 6 | 25 | 14 | 36 | 11 | 15 | 7 | 26 | ### |
| 2 | 41 | 3 | 21 | 4 | 45 | 9 | 14 | 1 | 13 | ## |
| 3 | 12 | 1 | 30 | 26 | 29 | 10 | 21 | 9 | 38 | ### |
| 4 | 9 | 4 | 22 | 34 | 27 | 10 | 23 | 9 | 43 | ### |
| 5 | 9 | 7 | 31 | 22 | 32 | 11 | 20 | 6 | 42 | ### |
| 6 | 31 | 4 | 21 | 13 | 48 | 8 | 12 | 1 | 28 | ### |
| 7 | 10 | 3 | 35 | 21 | 18 | 5 | 35 | 11 | 21 | ### |
| 8 | 24 | 4 | 25 | 16 | 31 | 16 | 18 | 4 | 26 | ### |
| 9 | 53 | 2 | 8 | 6 | 57 | 3 | 5 | 4 | 10 | + |
| 10 | 25 | 6 | 20 | 18 | 38 | 12 | 16 | 3 | 34 | ### |
| a | 38 | 5 | 20 | 6 | 43 | 11 | 12 | 3 | 15 | ### |
| b | 33 | 7 | 16 | 13 | 47 | 10 | 6 | 6 | 21 | ### |
| c | 33 | 6 | 24 | 6 | 44 | 11 | 12 | 2 | 22 | ### |

* betekenis van de symbolen: 0.01 \leq + < 0.05 en 0.001 \leq ## <
0.01 en 0.0001 \leq ### < 0.001 en ### < 0.0001.

Tabel 4, resultaten in de subgroepen

| item | schizofrenen (n = 22) | | zwakzinnigen (n = 8) | | anderen (n = 39) | | p * |
|------|-----------------------|----------|----------------------|----------|------------------|----------|------|
| | beter | slechter | beter | slechter | beter | slechter | |
| 1 | 6 | 0 | 2 | 0 | 18 | 1 | //// |
| 2 | 9 | 1 | 0 | 0 | 4 | 1 | n.s. |
| 3 | 11 | 1 | 5 | 0 | 22 | 0 | //// |
| 4 | 12 | 0 | 6 | 0 | 25 | 0 | //// |
| 5 | 14 | 0 | 5 | 0 | 23 | 1 | //// |
| 6 | 8 | 0 | 6 | 0 | 14 | 0 | //// |
| 7 | 8 | 0 | 1 | 0 | 12 | 1 | //// |
| 8 | 8 | 0 | 4 | 0 | 14 | 0 | //// |
| 9 | 4 | 0 | 1 | 0 | 5 | 2 | n.s. |
| 10 | 11 | 0 | 5 | 1 | 18 | 1 | //// |
| a | 5 | 0 | 1 | 1 | 9 | 0 | //// |
| b | 7 | 0 | 1 | 0 | 13 | 0 | //// |
| c | 11 | 0 | 3 | 0 | 8 | 0 | //// |

* betekenis van de symbolen: n.s. = niet significant (≥ 0.05) en $0.01 \leq p < 0.05$ en $0.001 \leq p < 0.01$ en $0.0001 \leq p < 0.001$ en $0.0001 \leq p < 0.0001$.