

# Pipamperon en de behandeling van impulsief gewelddadig gedrag

A.A.G. KLAASSEN

**ACHTERGROND** Pipamperon wordt voorgeschreven om impulsief gewelddadig gedrag te voorkomen bij de periodieke explosieve stoornis, persoonlijkheidsstoornissen of zwakzinnigheid.

**DOEL** De wetenschappelijke basis hiervan onderzoeken.

**METHODE** Diverse databases werden onderzocht op 'pipamperon', 'pipamperone' en 'Dipiperon'. Vervolgens werd de relatie van het gevonden onderzoek met impulsiviteit en agressie nagegaan.

**RESULTATEN** Zes onderzoeken werden gevonden, alle gedateerd voor 1979.

**CONCLUSIE** Gezien het geringe onderzoek en het bijwerkingenprofiel is pipamperon geen behandeling van eerste keus.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)3, 179-183]

**TREFWOORDEN** pipamperon, agressie, behandeling

Impulsief gewelddadig gedrag (IGG) komt voor bij diverse psychiatrische ziektebeelden. Over de behandeling van IGG bij volwassenen met een stoornis in de impulsbeheersing (periodieke explosieve stoornis (PES) (APA 2004)) of persoonlijkheidsstoornissen is weinig bekend. Naar IGG bij zwakzinnigheid is meer onderzoek verricht. Diverse factoren kunnen aan IGG ten grondslag liggen, zoals neurobiologische, cognitieve en sociaal-psychologische. Geen van deze blijkt discriminatief om IGG te voorspellen (Brouwers 2005). In de praktijk wordt IGG bij deze patiënten regelmatig farmacotherapeutisch behandeld met het laagpotente antipsychoticum pipamperon (eigen observaties in diverse regio's). Het streven is om IGG hiermee te voorkomen.

Pipamperon is een antipsychoticum uit de groep butyrofenonderivaten. Na toediening van een tablet wordt de hoogste bloedspiegel bereikt na 1 uur. De halfwaardetijd ligt tussen 12 en 30 uur, met een gemiddelde van 20 uur (Potgieter e.a.

2002). Pipamperon heeft in vergelijking met haloperidol een lagere affiniteit voor de dopamine(D<sub>2</sub>)-receptor en toont een brede spreiding naar andere dopaminereceptoren (Schotte e.a. 1996). Voorts is het een sterke serotonine(5HT<sub>2A</sub>)-antagonist. In 1977 was de sederende invloed van pipamperon reeds bekend (Squelart & Saravia 1977). Na eenmalige toediening van pipamperon zag men bij proefpersonen bloeddorlopen ogen, een verstopte neus, droge mond, hypotensie en duizeligheid (Potgieter e.a. 2002). Anderen vonden bij langer gebruik extrapiramidale bijwerkingen die gecoupeerd werden met anticholinergica (Schillevoort e.a. 2001). Bewegingsstoornissen kunnen bij gebruik van alle antipsychotica voorkomen (Van Harten 2003).

Gezien de variabele etiologie van IGG enerzijds en het bijwerkingenprofiel van pipamperon anderzijds is de vraag wat de rationale is om IGG met pipamperon te behandelen bij patiënten met PES, een persoonlijkheidsstoornis of zwakzinnig-

heid. Het onderzoek werd verricht om te achterhalen of er wetenschappelijke fundering is voor dit beleid.

## METHODE

Op de betaalde site van EMBASE ([www.embase.com](http://www.embase.com)) en de publiek toegankelijke database PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)) werd breed gezocht op 'pipamperon OR pipamperone OR Dipiperon'. Het zoeken werd beperkt tot 'English' en 'human'. Voorts werd op de site van het Tijdschrift ([www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl](http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl)) op soortgelijke wijze gezocht. De minste aanwijzing in titel of samenvatting dat het om patiëntgebonden onderzoek ging naar het gebruik van pipamperon bij impulsbeheersing, agressie of gedragsproblemen bij volwassenen met normaal IQ of zwakzinnigen was voldoende voor inclusie. Van de geïncludeerde literatuur werden de referenties op dezelfde wijze onderzocht en eventueel geïncludeerd.

## RESULTATEN

De database van het Tijdschrift voor Psychiatrie (online, vanaf 1986) gaf 12 treffers en de zoekopdracht in EMBASE 196. Onderzoek naar het gebruik van pipamperon bij agressie, gedragsstoornissen of IGG bij volwassenen werd niet aangetroffen. De zoekopdracht in PubMed leverde 39 artikelen op. In totaal ging het dus om 247 treffers; na aftrek van dubbel gevonden artikelen bleek het om 222 verschillende publicaties te gaan, waarvan er uiteindelijk vijf geïncludeerd werden.

In drie publicaties bleek pipamperon geëvalueerd te worden als therapeuticum bij gedragsstoornissen bij volwassenen met een gemiddeld IQ (Deberdt 1976; Noordhuizen 1977; Squelart & Saravia 1977). Twee artikelen gingen over de behandeling met pipamperon van zwakzinnigen met gedragsproblemen (Van Hemert 1975; Haegeman & Duyck 1978). In de referenties van de geïncludeerde artikelen werd een zesde studie gevonden waarin pipamperon beoordeeld werd bij de

behandeling van gedrags- en karakterstoornissen (Amery & Daris 1970).

Het onderzoeksdoel van deze laatste studie was 'aan de hand van het effect van pipamperon bij een reeks patiënten met gedrags- en karakterstoornissen, tot een betere herkenning van de geschiktste doelsymptomen te komen' (Amery & Daris 1970). Naar het oordeel van de behandelaar kwamen alle patiënten uit de caseload voor inclusie in aanmerking. Een patiënt moest één of meer 'doelsymptomen' uit de volgende reeks vertonen: tiranniek, verwaand, opstandig, onbeheerst, agressief (in woorden of daden), egoïstisch, sociaal of antisociaal gedrag. Als doelsymptoom gold ook huichelachtig, negativistisch of autistisch gedrag richting behandelaar. 'Schizofrene' patiënten ( $n = 22$ ) werden onderscheiden van 'zwakzinnigen' ( $n = 8$ ) en 'anderen' ( $n = 39$ ). Eventuele comedicatie werd niet vermeld. De 18 deelnemende zenuwartsen vonden hun patiënten na een maand behandeling verbeterd (gemiddelde dosering 120 mg; uitersten: 20-360). De auteurs van het artikel werkten op de medisch-wetenschappelijke afdeling van Janssen Pharmaceutica.

De tweede geïncludeerde studie was bedoeld om de effectiviteit van pipamperon te onderzoeken, niet alleen bij zwakzinnigen, maar ook bij patiënten met een normaal IQ in de huisartsenpraktijk en bij geriatrische patiënten (Deberdt 1976). De wijze van inclusie werd niet besproken. In de groepen zwakzinnige en niet-zwakzinnige volwassenen ( $n = 50$  en  $n = 63$ ) doseerden de behandelaars (16 huisartsen) pipamperon bij subgroepen patiënten met psychose ( $n = 13$  en  $n = 11$ ), epileptici ( $n = 6$  en  $n = 2$ ), alcoholafhankelijke patiënten ( $n = 2$  en  $n = 4$ ) en overige patiënten ( $n = 0$  en  $n = 46$ ). Het effect van pipamperon werd onderzocht op dezelfde doelsymptomen als beschreven in het onderzoek van Amery en Daris (1970), benevens slechte gehumeurdheid, apathie, prikkelbaarheid, destructief gedrag, bezorgdheid en slapeloosheid. Eventuele voorgaande medicatie werd abrupt gestopt, behalve anti-epileptica. De gemiddelde dosering pipamperon was voor zwakzinnigen en andere volwassenen 95 en 80 mg. Niemand viel uit

in de groep zwakzinnigen. Bij de andere volwassenen vielen 5 patiënten uit om verschillende redenen, zoals het ontbreken van werkzaamheid. De effectiviteit werd als goed beoordeeld, maar een onderverdeling naar de genoemde subgroepen werd niet gemaakt. In het dankwoord werd de bij Janssen werkzame Amery aangehaald.

In het derde onderzoek werden geïncludeerd: 3 patiënten met psychose, 4 met epilepsie, 3 met alcoholafhankelijkheid en 15 patiënten met een explosieve of inadequate persoonlijkheid volgens de DSM-II-criteria (Noordhuizen 1977). Eén van de geïncludeerden was zwakzinnig. Gedurende vier weken werd na het staken van eerdere medicatie pipamperon gegeven, oplopend in dosering tot 80-360 mg. Op de doelsymptomen als genoemd bij Amery en Daris (1970) werd een positief verschil gezien op 9 van de 17 items, zonder dat aangegeven werd welke.

In het vierde onderzoek werden 13 vrouwelijke patiënten met schizofrenie en lastig gedrag en/of dysthymie behandeld (Squelart & Saravia 1977). De gemiddelde opnameduur was op het moment van onderzoek 16 jaar bij een gemiddelde leeftijd van 36 jaar. De auteurs concluderen dat pipamperon een nuttig alternatief neurolepticum is bij schizofrenie, werkzaam op slaapklachten en agitatie.

In het vijfde, retrospectieve, onderzoek kregen 19 ernstig zwakzinnige vrouwelijke patiënten tussen de 15 en 24 jaar (5 minderjarigen) pipamperon vanwege gedragsstoornissen (Haegeman & Duyck 1978). Patiënten gebruikten pipamperon gedurende 2-10 maanden. Dezelfde onderzoeker scoorde voor en na deze periode de verbetering op een 12-itemlijst. De auteurs concludeerden dat uit de resultaten bleek dat pipamperon impulsiviteit, agressie en automutilatie vermindert. De tweede auteur was werknemer bij Janssen Pharmaceutica.

In de laatste geïncludeerde studie onderzocht de auteur het effect van pipamperon bij twee groepen van elk 10 zwakzinnige vrouwen met een gedragsstoornis (Van Hemert 1975). Dit onderzoek duurde zes weken en had een gekruiste opzet. Tij-

dens een wash-outperiode van twee weken was alleen anti-epileptische medicatie toegestaan. Hierna werd dubbelblind elke groep gedurende twee maal drie weken wisselend met placebo of pipamperon behandeld. Uit een zelfgeconstrueerde 10-itembeoordelingsschaal bleken de patiënten op de items boosheid, actuele agressie, druk gedrag, impulsiviteit, slaapstoornissen en hanterbaarheid tijdens de behandeling met pipamperon significant te verbeteren ten opzichte van placebo. In het dankwoord wordt zowel Amery als Janssen Pharmaceutica aangehaald.

## DISCUSSIE

De met een ruime zoekstrategie achterhaalde Nederlands- of Engelstalige publicaties (waarvan er 6 geïncludeerd werden) beschreven geen van alle het effect van pipamperon op (het vóórkomen van) impulsief gewelddadig gedrag (IGG) bij de periodieke explosieve stoornis (PES) en persoonlijkheidsstoornissen. Het geïncludeerde onderzoek werd verricht naar voorlopers van deze DSM-IV-ziektebeelden. Het recentste werd gepubliceerd in 1978, toen nog geen onderscheid werd gemaakt tussen as-I- en as-II-stoornissen. De beoordeelde symptomen zouden tegenwoordig veelal binnen persoonlijkheidsdiagnostiek vallen. De patiëntenpopulaties zijn heterogeen. De fabrikant van pipamperon was via de auteurs betrokken bij vier van de zes publicaties.

Op basis van onderhavige literatuurstudie kan gesteld worden dat de toepassing van pipamperon bij IGG bij PES of persoonlijkheidsstoornissen nauwelijks wetenschappelijke onderbouwing heeft. Er blijkt geen onderzoek te zijn waarin men het effect van pipamperon op IGG sec beoordeelt bij PES of persoonlijkheidsstoornissen. Bij de keuze voor behandeling van IGG bij zwakzinnigen is het beste beschikbare bewijs ten faveure van pipamperon de RCT van Van Hemert (1975). Voor patiënten met een gemiddeld IQ komt het beste bewijs voor slagen van de behandeling met pipamperon uit ongecontroleerd en open-labelonderzoek.

Het ontbreken van evidentie voor het effect van pipamperon op IGG is echter geen bewijs voor de afwezigheid van dit effect bij patiënten met PES of persoonlijkheidsproblematiek. Bij het voorschrijven van dit middel bij deze indicatie is het niet-verslavende aspect een groot voordeel ten opzichte van benzodiazepines. Desondanks lopen patiënten bij het gebruik van pipamperon het risico op bijwerkingen, waarbij vooral de extrapyramidale invaliderend kunnen zijn.

Wetenschappelijk gefundeerde farmacotherapeutische behandeling van IGG wordt bemoeilijkt door het tekort aan onderzoek. Evidence-based benadering van de literatuur levert enkele farmacotherapeutische mogelijkheden op om IGG te behandelen. Pipamperon staat hierbij niet bovenaan. Risperidon is als modulator van IGG bij zwakzinnigheid het meest onderzocht. Van clozapine wordt ook goed resultaat gerapporteerd bij deze patiëntenpopulatie (La Malfa e.a. 2006). Valproïnezuur verminderde IGG bij de borderline-persoonlijkheidsstoornis (Hollander e.a. 2005). De onderzochte patiëntenpopulaties zijn echter klein.

Theoretisch gezien - wanneer het beoogde (hypno) sederende effect wordt bewerkstelligd door blokkering van de serotonerge (5HT<sub>2</sub>-)receptoren - zou pipamperon overwogen kunnen worden. Op vergelijkbare gronden kunnen echter SSRI's, benzodiazepinen en antihistaminica toegepast worden, elk met een ander bijwerkingenprofiel.

## CONCLUSIE

Het gebruik van pipamperon bij volwassenen om IGG vanuit PES of persoonlijkheidsproblematiek te voorkomen, is nauwelijks wetenschappelijk onderbouwd. Bij zwakzinnigen is pipamperon niet het antipsychoticum waar het meeste onderzoek naar is verricht in dit opzicht. Bij patiënten met gemiddeld IQ lijkt pipamperon geen eerste keus gezien het bijwerkingenprofiel, maar kan IGG behandeld worden met (theoretische) alternatieven buiten de antipsychotica. Nieuw, pros-

pectief onderzoek is van belang om tot een beter gefundeerde farmacotherapie te komen van IGG bij PES, persoonlijkheidsproblematiek of zwakzinnigheid.

## LITERATUUR

- Amery, W.K., Daris, J. (1970). Pipamperone (Dipiperon, R 3345) bij de behandeling van gedrags- en karakterstoornissen. Een multicentrisch oriënterend onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 12, 403-411.
- American Psychiatric Association (2004). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*. (4de druk, tekstrevisie). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Brouwers, R.C., Appelo, M.T., Oei, T.I. (2005). Impulsief gewelddadig gedrag, een literatuuronderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 47, 533-542.
- Deberdt, R. (1976). Pipamperone (Dipiperon) in the treatment of behaviour disorders. A large-scale multicentre evaluation. *Acta Psychiatrica Belgica*, 76, 157-166.
- Haegeman, J., Duyck, F. (1978). A retrospective evaluation of pipamperone (Dipiperon) in the treatment of behavioural deviations in severely mentally handicapped. *Acta Psychiatrica Belgica*, 78, 392-8.
- Harten, P.N. van (2003). Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 251-263.
- Hemert, J.C. van (1975). Pipamperone (Dipiperon, R3345) in troublesome mental retardates: a double-blind placebo controlled cross-over study with long-term follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 52, 237-245.
- Hollander, E., Swann, A.C., Coccaro, E.F., e.a. (2005). Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 621-624.
- La Malfa, G., Lassi, S., Bertelli, M. (2006). Reviewing the use of antipsychotic drugs in people with intellectual disability. *Human Psychopharmacology*, 21, 73-89.
- Noordhuizen, G.J. (1977). Treating severe maladjustment with pipamperone (Dipiperon). *Acta Psychiatrica Belgica*, 77, 754-760.
- Potgieter, G.E., Groenewoud, G., Jordaan, P.J., e.a. (2002). Pharmacokinetics of pipamperone from three different tablet formulations. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 52, 430-434.
- Schillevoort, I., Boer, A. de, Herings, R.M.C., e.a. (2001). Antipsychotic-induced extrapyramidal syndroms. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57, 327-331.

- Schotte, A., Janssen, P.F.M., Gommeren, W., e.a. (1996). Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*, 124, 57-73.
- Squelart, P., & Saravia, J. (1977). Pipamperone (Dipiperon), a useful sedative neuroleptic drug in troublesome chronic psychotic patients. *Acta Psychiatrica Belgica*, 77, 284-293.

AUTEUR

A.A.G. KLAASSEN is psychiater en is werkzaam bij GGZ Dijk en Duin.

Correspondentieadres: A.A.G. Klaassen, Westlinge B, Duinenbosch 3, 1901 NT, Castricum.

E-mail: aagklaassen@gmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-9-2007.

SUMMARY

Pipamperone and the treatment of impulsive aggressive behaviour – A.A.G. Klaassen -

**BACKGROUND** Pipamperone is prescribed to prevent impulsive aggressive behaviour in patients with intermittent explosive disorder, personality disorders or mental retardation.

**AIM** To investigate the scientific basis of this treatment.

**METHOD** Various databases were searched using the terms ‘pipamperon’, ‘pipamperone’ and ‘Dipiperon’. Located articles were reviewed in order to discover whether they dealt with the relationship between the drug and impulsiveness and aggression.

**RESULTS** Six publications were found, all dating from before 1979.

**CONCLUSION** In view of the limited amount of research on the subject and the adverse side-effects it is concluded that pipamperone is not the drug of first choice considering the treatment of impulsive aggressive behaviour.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)3, 179-183]

**KEY WORDS** pipamperone, aggressiveness, treatment