

Indicatie

Pipamperon is geregistreerd voor de behandeling van psychosen en symptomatische behandeling van ernstige opwinding en onrust.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Delier

Pipamperon wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van delier wegens onvoldoende bewijs van effectiviteit bij ouderen.(3)

Wanneer bij de behandeling van delier wordt gekozen voor een antipsychoticum, gaat de voorkeur uit naar **haloperidol** of **risperidon**.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie

Pipamperon wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie wegens onvoldoende bewijs van effectiviteit bij ouderen.

Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie gaat de voorkeur uit naar **risperidon** wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

Dosering:

Bij ouderen is een lagere dosering dan de aanbevolen dosering bij jongere volwassenen nodig.

Startdosering 20 mg per dag gedurende 1-2 weken, waarna geleidelijk kan worden verhoogd met regelmatige controle van de bloeddruk vanwege het mogelijk optreden van hypotensie.(1)

Gebruiksgemak:

Tablet en druppelvloeistof: tweemaal daagse dosering. Fijnmalen tablet mag.

Stoppen van de medicatie: geadviseerd wordt om de medicatie geleidelijk af te bouwen. Er is een stopalgoritme beschikbaar.(4,5)

Ervaring: het aantal in RCTs bestuurde oude patiënten is voor:

Delier: geen RCT. Zeer klein aantal (91 patiënten) in een retrospectieve cohortstudie.(6)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: geen studies gevonden.

Effectiviteit:

Delier: in een retrospectieve cohortstudie (n=192, gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd het gebruik van pipamperon bij 91 ouderen, die met delier waren opgenomen in het ziekenhuis, onderzocht. De behandeling van delier met pipamperon alleen of als toevoeging aan haloperidol bleek even effectief als het gebruik van haloperidol alleen of van atypische antipsychotica.(6)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: geen studies gevonden.

Bijwerkingen:*Sterfte*

Plotselinge, onverklaarbare dood bij een behandeling met onder andere pipamperon, is opgetreden. Bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld bestaat een licht verhoogd risico op overlijden in vergelijking met ouderen die niet worden behandeld.(1)

In een cohortstudie op basis van een Duitse database (2005-2011) werd het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥65 jaar) onderzocht.

In vergelijking met risperidon werd een significant hoger risico op sterfte gevonden bij haloperidol (aHR 1,45, 95% BI, 1,35-1,55) en zuclopenthixol (aHR: 1.32; 1.02–1.72). Er was geen significant verschil met pipamperon (aHR, 1.06; 0.98-1.14). Een lager risico op sterfte ten opzichte van risperidon was er voor clozapine (aHR, 0.65; 0.48-0.89), olanzapine (aHR,0.59; 0.47-0.75) en quetiapine (aHR, 0.74; 0.67-0.81).(7)

Extrapiramidale symptomen/ parkinsonisme

Extrapiramidale symptomen zoals tremor, rigiditeit, hypersalivatie, bradykinesie, acathisie en acute dystonie, kunnen optreden bij alle antipsychotica.(1)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident

Een veneuze trombose kwam het meest voor bij patiënten ouder dan 65 jaar met stemmingsstoornissen en kwam ook het meeste voor bij het gebruik van pipamperon (61/100.000) en risperidon (55/1000.000).(8)

Het gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op een veneuze trombose, vergeleken met niet-gebruikers van antipsychotica (OR 0,9 95% BI 0,7-1,1).(9)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1.6; 95% CI 1.3-2.1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4.5; 95% CI 2.8-7.3). De associatie werd ook gevonden wanneer patiënten met een delier werden uitgesloten. Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3.1; 95% CI 1.9-5.1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.2- 1.9). Er geen relatie met de hoogte van de dosis.(10)

Een meta-analyse van observationele studies geeft (op basis van zeven studies) de indicatie dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet in de zeven studies wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(11)

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: pipamperon heeft een halfwaardetijd van 11-35 uur. Er zijn geen specifieke studies bij ouderen.(2)

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij ouderen moet worden gestart met een begindosering die de helft is van de volwassendosering: 20 mg per dag gedurende 1-2 weken.

Daarna geleidelijk verhogen, waarbij de bloeddruk regelmatig dient te worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van hypotensie.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: niet bekend.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: bij leverfunctie stoornissen moet voorzichtig gedoseerd worden, omdat pipamperon door de lever wordt gemetaboliseerd.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet: tweemaal daagse dosering. Fijnmalen mag.

Druppelvloeistof: 2 maal daagse dosering. (20 mg = 10 druppels).

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als u huiduitslag, jeuk, kortademigheid en/of een opgezwollen gezicht krijgt, stop dan met pipamperon en raadpleeg uw arts.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. In deze trials werd pipamperon niet bestudeerd.(12)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

STOPP D9 criteria: Het gebruik van antipsychotica bij patiënten met probleemgedrag bij dementie: vanwege beperkte effectiviteit en een verhoogd risico alleen gebruiken tenzij symptomen zeer ernstig zijn en niet- medicamenteuze maatregelen geen effect hebben. Bij gebruik langer dan een maand is er risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen.(13)

Geadviseerd wordt om de medicatie geleidelijk af te bouwen. Er is een stopalgoritme beschikbaar.(4,5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar:

Delier: geen RCT. Een zeer klein aantal (91) patiënten in een retrospectieve cohortstudie.(6)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: geen studies gevonden.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2018)?

65-74 jaar: 589 mannen en 534 vrouwen.

75+ jaar: 1.036 mannen en 1.387 vrouwen.

Pipamperon is sinds 2000 in de handel.

Effectiviteit

Delier:

In een retrospectieve cohortstudie (n=192, gemiddelde leeftijd 72 jaar, 37% vrouw) werd het gebruik van pipamperon en de combinatie met haloperidol bij ouderen die met delier waren opgenomen in het ziekenhuis onderzocht. Pipamperon (401 mg range: 5-320 mg, n=91) werd als monotherapie vergeleken met pipamperon (463 mg range: 10-320 mg) in combinatie met haloperidol (0,5-18 mg, n=46), haloperidol alleen (17,7 mg range: 0,5-13 mg, n=25) en atypische antipsychotica (risperidon 7 mg; olanzapine 65 mg; quetiapine 850 mg, n=30). De effectiviteit werd gemeten met de Delirium pMethod (S-CAM). Het gebruik van pipamperon als monotherapie zorgde voor een remissie rate van 70% na gemiddeld 6 (2-20) dagen. Pipamperon gecombineerd met haloperidol zorgde voor een remissie rate van 59% na 7 (2-20) dagen. Haloperidol als monotherapie zorgde voor een remissie rate van 72% na 5 (2-11) dagen. Atypische antipsychotica zorgde voor een remissie rate van 67% na 6 (2-20) dagen. De behandeling van delier met pipamperon alleen of als toevoeging aan haloperidol bleek volgens de auteurs even effectief als het gebruik van haloperidol of atypische antipsychotica.(6)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie:

Geen studies gevonden.

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Sterfte

Plotselinge, onverklaarbare dood bij psychiatrische patiënten die werden behandeld met onder andere pipamperon, is opgetreden. Er is een significante toename van het risico op mortaliteit bij alle antipsychotica in de eerste 30 dagen van het gebruik ten opzichte van niet-gebruikers.(1)

In een cohortstudie op basis van een Duitse database (2005-2011) werd het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥65 jaar) onderzocht.

In vergelijking met risperidon werd een significant hoger risico op sterfte gevonden bij haloperidol (aHR 1,45, 95% BI, 1,35-1,55) en zuclopenthixol (aHR: 1.32; 1.02–1.72). Er was geen significant verschil met pipamperon (aHR, 1.06; 0.98-1.14). Een lager risico op sterfte ten opzichte van risperidon was er voor clozapine (aHR, 0.65; 0.48-0.89), olanzapine (aHR,0.59; 0.47-0.75) en quetiapine (aHR, 0.74; 0.67-0.81).(7)

Extrapiramidale symptomen/ parkinsonisme

Extrapiramidale symptomen zoals tremor, rigiditeit, hypersalivatie, bradykinesie, acathisie en acute dystonie, kunnen optreden bij alle antipsychotica.(1)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident

In een multicenter surveillance programma zijn ernstige bijwerkingen die optreden bij behandeling van psychiatrische patiënten beoordeeld. Een veneuze trombose (VTE) werd op een totaal van 264.422 patiënten bij 89 patiënten gerapporteerd (43 gevallen per 10.000 persoonsjaren). VTE kwam het meeste voor bij patiënten ouder dan 65 jaar met stemmingsstoornissen. Pipamperon (61/100.000) en risperidon (55/1000.000) werden het meest geassocieerd met VTE.(8)

Bij 111.818 patiënten (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 57% vrouw) met tenminste een prescriptie van een antipsychoticum is het optreden van veneuze trombo-embolie (VTE) of pulmonaire embolie (PE) onderzocht. Er waren 367 ziekenhuisopnames voor VTE, 342 ziekenhuisopnames voor PE en 323 poliklinische behandelingen van diep veneuze trombo-embolie (DVT). Het gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op VTE, vergeleken met niet-gebruikers van antipsychotica (OR 0,9 95% BI 0,7-1,1). Er werd geen associatie gevonden tussen dosering, gebruiksduur of type antipsychotica voor het risico op VTE.(9)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1.6; 95% CI 1.3-2.1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4.5; 95% CI 2.8-7.3). De associatie werd ook gevonden wanneer patiënten met een delier warden uitgesloten. Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3.1; 95% CI 1.9-5.1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.2- 1.9). Er geen relatie met de hoogte van de dosis.(8)

Een meta-analyse van observationele studies geeft (op basis van zeven studies) de indicatie dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet in de zeven studies wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(9)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten kunnen extra gevoelig zijn voor extrapiramidale symptomen.(1)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Niet bekend.

Anticholinerge effecten: pipamperon heeft geringe anticholinerge effecten.

Delier: niet gemeld.

Duizeligheid: niet gemeld.

Valneiging en/of motorische functie: zeer vaak (>10%) tandradrigiditeit. Vaak (1-10%) hypertonie, acathisie, opisthotonus, dyskinesie, spierspasmen, asthenie. Het neuroleptisch maligne syndroom (waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en een autonome instabiliteit) is gemeld na gebruik van pipamperon.(1)

Sedatieve effecten: zeer vaak (>10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) braken. Toename van het gewicht is gemeld.

Hemostase: Leukopenie (frequentie niet bekend).

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) tachycardie. QT-verlenging is zelden gemeld.

Cognitie: vaak (1-10%) depressie. (Grandmal) convulsie (frequentie niet bekend).

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Afname concentratie pipamperon

Antacida verminderen de opname van antipsychotica.

Overige interacties

Pipamperon kan een versterking geven van het bloeddrukverlagende effect van alfa-blokkerende sympatholytica (fenoxybenzamine, labetalol) en centraal werkende antihypertensiva.

Pipamperon versterkt hypnotica, sedatieve antihistaminica en opioïden, zodat een dosisverlaging van deze middelen noodzakelijk kan zijn.

Pipamperon blokkeert het bloeddrukverlagende effect van guanethidine.

De afbraak van antipsychotica wordt versneld door middelen die de verhoging van leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne en carbamazepine). Antipsychotica kunnen de werking van dopamine-agonisten (bromocriptine, lisuride en levodopa) blokkeren.

Antipsychotica in combinatie met diuretica (furosemide en chloorthiazide) kan de uitscheiding van water, natrium en chloride sterk verhogen.

Het interactiepotentieel is middel groot: klinisch relevante interacties met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Bij het gebruik van pipamperon zijn er zeer zeldzame meldingen van QT-verlenging, ernstige ventriculaire aritmieën (oa. torsades de pointes). Gelijktijdig gebruik van QT-verlengende middelen (antiarrhythmica van klasse Ia (kinidine) en klasse III (amiodaron)) moet vermeden worden.

Antipsychotica in combinatie met lithium, antidepressiva, anti-Parkinsonmiddelen en middelen met centrale anticholinerge werking verhogen het risico op het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Antipsychotica werken prikkeldrempel verlagend, oplettenheid is vereist bij patiënten met epilepsie. Bij de ziekte van Parkinson en bij spastische verlammingen moet voorzichtig gedoseerd worden. Bij patiënten met psycho-organische stoornissen, moet rekening gehouden worden met het grotere risico van bijwerkingen.(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Pipamperon is een butyrofenonderivaat met een geringe antipsychotische, antihistaminerge, anticholinerge en duidelijk anti-serotoninerge en matige sederende werking. Het blokkeert de alfa-1-adrenerge en D2-dopaminerge receptoren. Pipamperon wordt gemetaboliseerd in de lever en voornamelijk via de urine geëlimineerd. Het heeft een halfwaardetijd van 11-35 uur.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Niet bekend.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Niet bekend.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen moeten meestal minder (de helft) pipamperon innemen dan er wordt voorgeschreven voor andere volwassenen. Ouderen kunnen gevoeliger zijn voor de bijwerkingen, vooral voor bewegingsstoornissen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [pipamperon](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [pipamperon](#).
3. [Richtlijn delier NVKG](#).
4. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 Jan;64(1):17-27.
5. Antipsychotica Deprescribing Algorithm antipsychotica.
6. Boettger S, Knöpfel S, Schubert M et al. Pipamperone and delirium: a preliminary evaluation of its effectiveness in the management of delirium and its subtypes. *Swiss Med Wkly*. 2017 Jul 24;147:w14471.
7. Schmedt N, Kollhorst B, Enders D, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Sep;26(9):1390-1400.
8. Letmaier M, Grohmann R, Kren C, et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of a drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry*. 2018 Apr;19(3):175-186.
9. Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TC, Jansen PA, van Marum RJ. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):526-30.
10. Knol W., van Marum RJ, Jansen PAF, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts TCG. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(4):661-666.
11. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2018 Nov;32(11):1167-1181.
12. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; (3):CD007726.
13. [Stopcriteria](#).