Mortaliteit bij clozapine niet verhoogd

P.F.J. SCHULTE, J. BOGERS, D. VAN DIJK, B. BAKKER, D. COHEN

Geregeld verschijnen in de psychiatrische literatuur artikelen over potentieel dodelijke complicaties van het gebruik van clozapine, zoals agranulocytose, myocarditis, ileus, epileptische insulten, polyserositis, interstitiële nefritis of trombo-embolie. De gevalsbeschrijving bevat vaak niet alleen een waarschuwing voor deze bijwerking, maar ook een oproep om op deze bijwerking te gaan screenen (bijv. Kamphuis e.a. 2010). Dit suggereert dat clozapine een gevaarlijker antipsychoticum is dan de overige, wat ongetwijfeld een belangrijke oorzaak is van de wereldwijde onderprescriptie (Bogers e.a. 2016). De vraag of clozapinegebruikers een verhoogde mortaliteit hebben, is daarom van groot belang, niet alleen wetenschappelijk, maar zeker ook klinisch.

Hayes e.a. (2015) wisten vele van de talrijke methodologische problemen van onderzoek naar de mortaliteit van clozapinegebruikers op een elegante manier te omzeilen. Binnen de groep patiënten met schizofrenie, schizoaffectieve stoornis of bipolaire stoornis vergeleken zij de mortaliteit van nieuwe clozapinegebruikers (indexgroep) met die van de patiënten zonder clozapine. Zij maakten gebruik van de elektronische patiëntendossiers van alle 1,2 miljoen inwoners in een deelgebied van Londen. Hieruit filterden zij voor de periode 2007-2011 alle ggz-patiënten met genoemde diagnoses. Als nieuwe clozapinegebruikers beschouwden zij degenen die in (een gedeelte van) de onderzoeksperiode clozapine hadden gebruikt, maar in 2006 nog niet (indexgroep; n = 748). De ruwe hazardratio (HR) van de kaplan-meiercurves betreffende de algehele mortaliteit van het cohort nieuwe clozapinegebruikers, gedeeld door die van niet-gebruikers van clozapine (controlegroep) was 0,3 (95%-BI: 0,2-0,4).

Naar onze mening is dit een buitengewoon belangrijk resultaat, vooral omdat de onderzoekers ook na statistische correctie voor talrijke mogelijk vertroebelende factoren steeds een significant lagere mortaliteit van clozapinegebruikers vonden, bijv. na correctie voor socio-economische factoren, meer contact van de clozapinegebruikers met de ggz, aard en ernst van de diagnose, psychiatrische en somatische comorbiditeit of functionele status. Overigens was na volledige correctie de mortaliteit voor zowel natuurlijke doodsoorzaken (HR: 0,5; 95%-BI: 0,2-0,9) als

LITERATUUR

- Bogers JP, Schulte PF, Van Dijk D, Bakker B, Cohen D. Clozapine underutilization in the treatment of schizophrenia: how can clozapine prescription rates be improved? J Clin Psychopharmacol 2016; 36: 109-11.
- Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M, e.a. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. Schizophr Bull 2015; 41: 644-55.
- Kamphuis H, Arends J, Timmerman L, van Marle J, Kappert J. Myocarditis en cardiomyopathie; ernstige complicaties van clozapinetherapie. Tijdschr Psychiatr 2010; 52: 223-33.

AUTEURS

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, opleider psychiatrie, psychiater, Behandelcentrum bipolaire stoornissen, Divisie Specialistische centra GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

JAN BOGERS, opleider psychiatrie, psychiater, High Care Klinieken, GGZ Rivierduinen, Oegstgeest.

DANIËL VAN DIJK, psychiater, GGZ Rivierduinen, Oegstgeest.

BERT BAKKER, internist, Parnassia Bavo Groep, Den Haag.

DAN COHEN, psychiater, divisie Maatschappeljke psychiatrie, GGZ-NHN, Heerhugowaard.

CORRESPONDENTIEADRES

P.F.J. Schulte, Behandelcentrum bipolaire stoornissen, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.
E-mail: R.Schulte@ggz-nhn.nl

Strijdige belangen: Dr. Schulte meldde honoraria van AstraZeneca en Lundbeck voor lezingen op wetenschappelijke bijeenkomsten. Dr. Cohen meldde vergoedingen van Takeda en Lundbeck en een grant van Hemocue.
De auteurs vormen het (onbezoldigde) bestuur van de Clozapine Plus Werkgroep, een landelijke werkgroep van in de psychiatrie werkzame artsen met als doelstelling: kennisverwerving en consultatie over clozapine en behandeling van patiënten met therapieresistente psychotische stoornis. De werkgroep onderhoudt de Richtlijn voor het gebruik van clozapine en een patiëntenfolder over clozapine.

ARTIKEL

niet-natuurlijke doodsoorzaken (waaronder suïcide; HR: 0,2; 95%-BI: 0,05-0,9) significant lager. Sterk is ook de correctie voor propensityscores voor de kans clozapine voorgeschreven te krijgen (HR: 0,3; 95%-BI: 0,2-0,5) of de vergelijking van het cohort clozapinestarters met dat van olanzapinestarters (HR: 0,4; 95%-BI: 0,2-0,8).

De auteurs geven als beperking van hun onderzoek dat zij alleen een specifiek tijdvak van slechts 5 jaar onderzocht hebben. Verder noemen zij dat *confounding by indication* mogelijk is. Maar deze zou de mortaliteit bij clozapinegebruikers eerder verhogen dan verlagen: deze waren immers aantoonbaar ernstiger psychiatrisch ziek en hadden een slechtere ADL dan de controlegroep.

Wij voegen aan de kritiek toe dat er slechts 15 doden waren in de clozapinegroep. Door de beperkte groepsgrootte zijn de uitgebreid gecorrigeerde analyses kwetsbaar. Feitelijk is er geen power om zelfs maar één confounder toe te voegen in het multivariate model.

Dit onderzoek bevestigt bevindingen van anderen die eveneens een hogere levensverwachting van clozapinegebruikers versus ex-clozapinegebruikers of gebruikers van andere antipsychotica vonden, of op zijn minst geen verschil.

Onze conclusie is dat clozapinegebruikers zeker niet korter leven dan degenen met andere antipsychotica. De angst voor clozapine is aantoonbaar strijdig met de wetenschappelijke stand van zaken en moet daarom als een fobie worden beschouwd die mogelijk tot vermijdbare sterfte leidt en daarom zo veel mogelijk moet worden bestreden.