

Reactie op 'Koorts en leukocytose als voorbijgaande bijwerking van clozapine'

Uit publicaties in dit tijdschrift blijkt dat er bij sommige psychiaters twijfels bestaan over de veiligheid van clozapine. Vink (2000a) beschreef in dit tijdschrift een patiënt met koorts en leukocytose als voorbijgaande bijwerking van clozapine. In een reactie beschreef Ter Braak (2000) een patiënt die een cardiomyopathie ontwikkelde als bijwerking van clozapine. Ter Braak concludeerde dat deze ernstige bijwerkingen het moeilijk maken om dit middel aan patiënten en hun familieleden te adviseren en zij schreef aan Vink: 'Ik ben geïnteresseerd hoe de auteur clozapine introduceert bij zijn patiënten'. Vink (2000b) antwoordde dat hij het niet moeilijk vond om dit middel aan therapieresistente patiënten te adviseren, omdat de mogelijke therapeutische winst aanzienlijk is. Het doel van deze bijdrage is om het antwoord van Vink verder te onderbouwen.

Behandeling met clozapine is inderdaad geassocieerd met diverse ernstige bijwerkingen, die in principe zelfs kunnen leiden tot de dood. Agranulocytose is de meest bekende. Er zijn ook aanwijzingen dat myocarditis, cardiomyopathie en longembolie door clozapine veroorzaakt kunnen worden (Kilian e.a. 1999; Walker e.a. 1997). De mortaliteit ten gevolge van deze aandoeningen moet echter worden afgewogen tegen de afname van het aantal suïcides. Deze afname is indrukwekkend en bedraagt volgens twee grote studies ongeveer 80% (Meltzer e.a. 1995; Walker e.a. 1997). Deze observaties zijn belangrijk omdat de verhoogde sterfte bij patiënten met schizofrenie grotendeels is toe te schrijven aan het grote aantal suïcides. Van andere atypische neuroleptica is een dergelijk effect niet beschreven.

Ter illustratie enkele resultaten uit het onderzoek van Walker e.a. (1997). Zij onderzochten de sterfte en de oorzaken van sterfte bij een cohort van 67.000 Amerikaanse patiënten die clo-

zapine gebruikten of het gebruik hadden gestaakt. De mortaliteit ten gevolge van agranulocytose of sepsis tijdens gebruik van clozapine was relatief laag (3 sterfgevallen per 100.000 persoonsjaren) dankzij controles van de aantallen leukocyten in het perifere bloed. Na staken van de behandeling met clozapine bleek de afname in de sterfte ten gevolge van longembolie (van 30 per 100.000 persoonsjaren naar 6 per 100.000) en cardiale geleidingsstoornissen of plotselinge hartdood (van 15 per 100.000 naar 6 per 100.000) klein in vergelijking met de toename in het aantal suïcides: van 39 per 100.000 naar 222 per 100.000. De totale sterfte was na het staken van de behandeling met clozapine meer dan twee keer zo hoog als tijdens het gebruik (693 per 100.000 persoonsjaren versus 322 per 100.000). Het is niet aannemelijk dat het hoge suïcidecijfer na het staken van de behandeling met clozapine veroorzaakt werd door een selectie van suïcidale patiënten die niet reageerden op dit middel, omdat dit cijfer het hoogst was bij patiënten die gestopt waren in verband met een dalend aantal leukocyten, een strikt somatische indicatie. Om dit nader te onderzoeken wordt thans echter ook een prospectief onderzoek verricht (Meltzer e.a. 1999). Walker e.a. (1997) vonden dat de sterfte in het cohort 1.73 keer (95% betrouwbaarheidsinterval: 1.56-1.91) zo hoog was als in de algemene bevolking. Dit cijfer steekt gunstig af bij de meeste studies naar de mortaliteit bij schizofrenie, waarin de sterfte ten minste twee keer zo hoog is (Jablensky 1995). Clozapine blijft geïndiceerd bij de schizofrene patiënt die onvoldoende reageert op klassieke of atypische neuroleptica.

J.P. SELTEN, psychiater

LITERATUUR

- Braak, G.I.J.M. ter (2000). Reactie op 'Koorts en leukocytose als voorbijgaande bijwerking van clozapine'. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 359.
- Jablensky, A. (1995). The epidemiological horizon. In S.R. Hirsch & D. Weinberger (red.), *Schizophrenia* (pp. 206-252). Oxford: Blackwell.

- Kilian, J.G., Kerr, K., Lawrence, C., e.a. (1999). Myocarditis and cardiomyopathy with clozapine. *Lancet*, 354, 1841-1845.
- Meltzer, H.Y., & Fatemi, H. (1995). Suicide in schizophrenia: The effect of clozapine. *Clinical Neuropharmacology*, 18 (Suppl. 3), S18-S24.
- Meltzer, H.Y. (1999). Suicide and schizophrenia: Clozapine and the InterSePT Study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, Suppl. 12, 47-50.
- Vink, J. (2000a). Koorts en leukocytose als voorbijgaande bijwerkingen van clozapine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 121-125.
- Vink, J. (2000b). Antwoord aan Ter Braak (2000). *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 359-360.
- Walker, A.M., Lanza, L.L., Arellano, F., e.a. (1997). Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*, 8, 671-677.

ANTWOORD aan Selten

Dat er met clozapine ‘aanzienlijke’ therapeutische winst te behalen is, baseerde ik op eigen ervaringen en vooral op de meta-analyse van Wahlbeck e.a. (1999). Uit oudere literatuur kon al worden opgemaakt dat clozapine effectiever is dan de klassieke antipsychotica bij therapieresistente gevallen van schizofrenie. Wahlbeck e.a. concludeerden nu dat dit ook zo is bij niet-therapieresistente gevallen van schizofrenie. De grotere effectiviteit bleek op de punten vermindering van symptomen en preventie van terugval. Een grotere effectiviteit konden zij overigens niet vaststellen ten aanzien van het niveau van functioneren, deels ten gevolge van het ontbreken van voldoende gegevens.

De literatuur die Selten nu aanhaalt, kende ik niet, maar heb ik inmiddels met veel belangstelling gelezen. Zij vormt vanzelfsprekend een wezenlijke aanvulling. Het is bij de afwegingen rondom het voorschrijven van clozapine zeer belangrijk te weten dat een geringe toename in sterfte door bijwerkingen in ieder geval statistisch ruimschoots wordt gecompenseerd door een afname in sterfte door suicide. De cijfers zijn nogal overtuigend.

In de studie van Walker e.a. (1997) vond ik het bovendien opvallend dat in de groep gebrui-

kers van clozapine de sterfte door sepsis of agranulocytose inderdaad relatief laag is (3 per 100.000 persoonsjaren), mogelijk door de geregelde bloedcontroles, maar ook lager dan in de groep die het clozapinegebruik had gestaakt (8 gevallen per 100.000 persoonsjaren). Hetzelfde gold voor sterfte door insulden (3 versus 5 gevallen per 100.000 persoonsjaren). Deze verschillen zijn weliswaar minimaal, maar de verhouding is toch erg tegen de verwachting in.

De vraag dringt zich op – zeker indien de lopende studie van Meltzer de cijfers aangaande suicide zou bevestigen – of clozapine in de Richtlijn Antipsychoticagebruik (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 1998) in Schema B niet naar boven op moet schuiven en genoemd moet worden als behandelingsoptie vóór behandeling met een klassiek antipsychoticum.

J. VINK

LITERATUUR

- Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A., e.a. (1999). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *American Journal of Psychiatry*, 156, 990-999.
- Walker, A.M., Lanza, L.L., Arellano, F. e.a. (1997). Mortality in Current and Former Users of Clozapine. *Epidemiology*, 8, 671-677.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (1998). Richtlijn antipsychoticagebruik bij schizofrene psychosen. Amsterdam: Uitgeverij Boom.

Reactie op ‘Polyfarmacie en irrationele combinaties van psychofarmaca bij verblijfspatiënten in het APZ: kunstfout of onvermijdelijk?’

Met belangstelling lezen wij het artikel ‘Polyfarmacie en irrationele combinaties van psychofarmaca bij verblijfspatiënten in het APZ: kunstfout of onvermijdelijk?’ (Sterrenburg-van de Nieuwegiessen e.a. 2000).

Op basis van een inventariserend onderzoek bij 127 patiënten uit de sector ‘open verblijf’ van Delta Psychiatrisch Ziekenhuis constateren de

auteurs van dit artikel dat bij 39 van deze patiënten irrationele combinaties van psychofarmaca voorkomen, vooral bij patiënten die vier of vijf psychofarmaca tegelijkertijd gebruiken. Zij vermelden verder dat in het jaar voorafgaande aan het onderzoek bij een aantal patiënten de medicatie was gesaneerd en dat bij andere patiënten dit niet was gebeurd omdat bij eerdere pogingen sanering was mislukt door een decompensatie of doordat dit bij de patiënten op grote weerstand was gestuit. Helaas wordt hierover geen nadere informatie verstrekt: om hoeveel patiënten ging dit, betrof de sanering alleen de irrationele combinaties, waarop was de weerstand gebaseerd (wellicht ook bij de verpleging?), enzovoort. Na een interessante discussie waarin op mogelijke achtergronden van gecombineerd gebruik van psychofarmaca wordt ingegaan, constateren de auteurs dat in de klinische praktijk polyfarmacie en irrationele combinaties veelvuldig voorkomen, maar onvermijdelijk lijken.

Ons inziens is deze constatering te rooskleurig. De auteurs beschouwen de volgende combinaties als irrationeel: twee hoogpotente antipsychotica; twee laagpotente antipsychotica; een laagpotent antipsychoticum met een benzodiazepine; twee benzodiazepines; een laagpotent antipsychoticum met een antihistaminicum; en een benzodiazepine met een antihistaminicum (de laatste vijf combinaties betreffen dus sederende psychofarmaca). Bij hun beoordeling of combinaties wel of niet rationeel zijn, houden zij geen rekening met de indicatie of met de diagnose die door de behandelaar is gesteld. Zo kan bijvoorbeeld de vraag gesteld worden of bij een niet-psychotische patiënt (enige combinatie met) een hoogpotent antipsychoticum wel rationeel is. Ook hebben zij alleen naar regulier voorgeschreven psychofarmaca gekeken en niet naar 'zo nodig' voorgeschreven middelen. Dit zou het aantal irrationele combinaties aanzienlijk groter kunnen maken. Ten slotte komen sommige voorschriften uit crisissituaties voort waarin een bepaald middel wordt voorgeschreven, bijvoorbeeld voor agressief gedrag, waarna de indicatie

niet opnieuw wordt geëvalueerd. Het gevolg is vaak dat de patiënt zo'n middel lange tijd blijft gebruiken. Al met al is het dus aannemelijk dat in hun groep vaker psychofarmaca (en combinaties) op irrationele gronden werden voorgeschreven.

De onderzoekers stellen dat bij de 31 patiënten die vier of vijf psychofarmaca gebruikten (en vaak dus ook irrationele combinaties) zeer complexe symptomatologie en/of een premorbide persoonlijkheidsstoornis aanleiding was voor het voorschrijven van meerdere psychofarmaca. Naast de vraag hoe zij tot hun diagnostisch oordeel zijn gekomen, vragen wij ons af hoe zij op basis van deze eenmalige, cross-sectionele inventarisatie tot de veronderstelling van deze causale relatie kunnen komen. Er zijn diverse andere mogelijkheden die zeker voor een aantal van hun patiënten zouden kunnen opgaan. Wellicht hebben sommige patiënten veel last van bijwerkingen van de medicatie(combinaties), zoals onrust, agitatie of dysforie, die aanleiding kunnen vormen voor het voorschrijven van extra middelen. Dat er bij sanering van psychofarmaca decompensaties optreden, kan wijzen op het nut van de toepassing, maar kan ook samenhangen met het natuurlijk beloop, wijzen op onttrekkingsverschijnselen of te maken hebben met angst voor terugval van patiënten bij de verpleging.

De aanbeveling van de auteurs onderzoek te verrichten naar mogelijkheden om medicatie te saneren, ondersteunen wij van harte. Wellicht kan een 'uitstapje' naar literatuur over medicatiegebruik bij verstandelijk gehandicapten hierbij helpen. Er zijn namelijk in deze populatie diverse studies verricht naar het succesvol verminderen van het psychofarmacagebruik, zoals door Davis e.a. (1998) wordt samengevat. Hopelijk wordt na invoeren van een saneringsprogramma polyfarmacie vaker gezien als een (mogelijke) kunstfout en minder als onvermijdelijk.

J. J. STOLKER, psychiater, Altrecht, Den Dolder

W. A. NOLEN, psychiater, UMC Utrecht en Altrecht, Utrecht

LITERATUUR

- Sterrenburg-van de Nieuwegiessen, C.M., Loonen, A.J.M., & Bakker, J.B. (2000). Polyfarmacie en irrationele combinaties van psychofarmaca bij verblijfspatiënten in het APZ: kunstfout of onvermijdelijk? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 565-574.
- Davis, S., Wehmeyer, M.L., Board, J.P., e.a. (1998). Interdisciplinary teams. In M.G. Aman & S. Reiss (red.), *Psychotropic medications and developmental disabilities. The international consensus handbook* (pp. 73-83). Columbus, OH: Ohio State University.

ANTWOORD aan Stolker en Nolen

Wij danken Stolker en Nolen voor hun reactie, waarmee zij de discussie verder aanzwengelen. Hopelijk resulteert deze discussie in een verdere bewustwording van het bestaan van een belangrijk gebrek aan kennis van dit aspect van de psychofarmacotherapie.

Het onderzoek naar het beloop van de behandeling hebben wij door middel van dossieronderzoek alleen bij de 39 patiënten gedaan die irrationele combinaties van psychofarmaca gebruikten, en niet bij de totale populatie van 127 patiënten (bij hen zijn alleen de klinische diagnoses geregistreerd vanuit het dossieronderzoek). Derhalve hebben wij geen gegevens gepresenteerd over het beloop in het jaar voorafgaande aan de inventarisatie en volstonden wij met een globale beschrijving van deze periode. De bestudering van deze 39 dossiers genereerde dermate veel gegevens, aangezien de ziektegeschiedenissen zich vaak over tientallen jaren uitstrekten, dat wij ons beperkt hebben tot de samenvatting in drie patiëntencategorieën (31 patiënten met

complexe problematiek, 6 met vooral persoonlijkheidsproblematiek met medicatieafhankelijkheid, 2 die bezig waren met omzetten van medicatie). De strekking van ons artikel is dat in deze geselecteerde populatie – ondanks voortdurende evaluatie van de toestand van de patiënt en heroverwegen en aanpassen van de medicatie – irrationele combinaties van psychofarmaca (in onze definitie stoffen met sterk op elkaar gelijkende farmacologische eigenschappen) veelvuldig voorkomen.

In hun reactie geven Stolker en Nolen een aantal alternatieve verklaringen waarom irrationele combinaties voorkomen of in stand blijven. De genoemde zaken zouden inderdaad in theorie een rol kunnen spelen, maar bij ons dossieronderzoek bleken zij bij de bestudeerde populatie geen belangrijke betekenis te hebben. Het onderzoek dat wij bepleiten, zou ook gericht moeten zijn op het vinden van criteria onder welke omstandigheden de belangrijke voordelen van het saneren van de medicatie opwegen tegen de kennelijk eveneens mogelijke belangrijke nadelen, hoe deze sanering het beste kan worden gefaseerd en wat de langetermijnresultaten van deze sanering zijn.

De opmerkingen over diagnostiek en een rationeel voorschrijfbeleid onderschrijven wij volledig. Onderzoek naar het gebruik van ‘zo nodig’ medicatie is zeer zinvol; wij nodigen collega's bij dezen uit over hun praktijkervaringen te publiceren.

C.M. STERRENBURG-VAN DE NIEUWEGIESSEN

A.J.M. LOONEN

J.B. BAKKER