

Langdurig antipsychoticagebruik vermindert sterfte bij schizofrenie

Patiënten met schizofrenie hebben een aanzienlijk hoger sterfterisico dan mensen uit de algemene bevolking, niet alleen door suïcide, maar ook door bijvoorbeeld cardiovasculaire aandoeningen. Vooral de tweede generatie antipsychotica (nieuwe antipsychotica; NA) wordt met een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte in verband gebracht. NA worden sinds de jaren negentig op grote schaal voorgeschreven. Vooral clozapine, maar ook olanzapine en risperidon, lieten een grotere reductie op de totale, positieve en negatieve symptomen zien dan oudere antipsychotica (OA) (Leucht e.a. 2009a en b). Onbekend was echter of op termijn het gunstige effect teniet werd gedaan door toegenomen cardiovasculaire sterfte.

Tiihonen e.a. (2009) onderzochten de relatie met sterfte voor verschillende NA en OA bij ambulante patiënten met schizofrenie. Voor het eerst gebeurde dit gedurende een lange periode van 11 jaar (tussen 1996 en 2006). In Finland worden van iedere in een ziekenhuis opgenomen patiënt gegevens bijgehouden over gestelde diagnoses, medicijngebruik en sterfteoorzaken. Hierdoor beschikten de onderzoekers over een cohort van 66.881 patiënten met schizofrenie. De mediane leeftijd bij start van de follow-up was 51 jaar.

Het sterfterisico van de OA perfenazine, haloperidol en thioridazine en van de NA clozapine, olanzapine, risperidon en quetiapine werd vergeleken met dat bij een groep die geen medicatie gebruikt had. Tevens werd een groep met polyfarmacie onderscheiden: patiënten die verschillende antipsychotica gebruikten gedurende de follow-up. De follow-up van iedere patiënt werd verdeeld in 8 periodes, waarin tijdsafhankelijke variabelen zoals soort antipsychoticum en aantal opnames constant waren.

Zowel gebruik van ieder antipsychoticum op zich, als langdurig cumulatief antipsychoticagebruik (7-11 jaar) liet een lager sterfterisico zien dan

geen medicatiegebruik (hazardratio (HR) respectievelijk 0,68 en 0,81). Tevens bleek uit de analyses dat van alle antipsychotica, afgezet tegen perfenazine, gebruik van clozapine het laagste risico gaf voor sterfte door welke oorzaak ook (HR: 0,74), suïcide (HR: 0,34) en ischemische hartziekte (HR: 0,78).

Deze bevindingen ondersteunen zowel het belang van langdurig antipsychoticagebruik bij patiënten met schizofrenie als de superioriteit van clozapine, niet alleen bij symptoomreductie, maar ook wat betreft de levensduur. De auteurs stellen dat dit middel in de farmacologische behandeling van schizofrenie wellicht eerder gebruikt zou moeten worden.

Als beperking noemen zij selectiebias en zij sluiten niet uit dat er sprake is van een survivorcohort. Ook corrigeerden zij niet voor het vertekende effect van middelenmisbruik, dat in de groep zonder medicatiegebruik mogelijk oververtegenwoordigd is. Middelenmisbruik gaat gepaard met ongezond leven en vergroot het sterfterisico. Ten slotte is niet uitgesloten dat in de groep zonder medicatiegebruik patiënten met een ernstiger vorm van schizofrenie zaten, die onvoldoende psychiatrische en somatische zorg ontvingen. Hierdoor zou het verschil in sterfterisico ten gunste van medicatiegebruik ten onrechte volledig worden toegeschreven aan het effect van de medicatie.

Hoewel met deze studie wederom een argument wordt aangedragen om patiënten clozapine niet te onthouden, kunnen de gegevens niet voetstoots geëxtrapoleerd worden naar het individu. Het blijft belangrijk voor iedere patiënt voor- en nadelen van verschillende antipsychotica te wegen. Immers, NA hebben een lager sterfterisico, maar gaan wel gepaard met een verhoogd risico op het metabool syndroom en vergen daarom intensieve somatische screening.

LITERATUUR

- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., e.a. (2009a). Second generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373, 31-41.
- Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Klunge, C., e.a. (2009b). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 166, 152-163.
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., e.a. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374, 620-627.

AUTEURS

R. MENSINK is arts in opleiding tot psychiater bij Arkin (thans werkzaam bij Curium-LUMC, Oegstgeest).

R. SCHOEVERS is psychiater en was ten tijde van het schrijven A-opleider van Arkin, Amsterdam, thans afdelingshoofd psychiatrie UMC Groningen.

Correspondentieadres: R. Mensink, Curium-LUMC, Postbus 15, 2300 AA, Leiden.

E-mail: r.l.mensink@curium.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Middelengebruik tijdens de zwangerschap en het risico op adolescent psychotische symptomen bij de kinderen

Middelengebruik tijdens zwangerschap vormt een risico daar tabak, alcohol en cannabis door de placenta en de foetale bloed-hersenbarrière gaan. Dierstudies tonen aan dat blootstelling in utero aan nicotine, en in mindere mate aan alcohol en cannabinoïden, kan leiden tot veranderingen in hersenontwikkeling en neurotransmitterwerking. Zammit e.a. (2009) onderzochten of middelengebruik tijdens zwangerschap onafhankelijk samenhangt met het risico op psychotische symptomen bij de kinderen tijdens adolescentie.

Zij verrichtten een longitudinale studie onder 6356 adolescenten uit de geboortecohort van

de Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Deze kinderen namen op 12-jarige leeftijd deel aan een semi-gestructureerd interview naar psychosis-like symptoms (PLIKS), bestaande uit 12 vragen over hallucinaties, wanen en ervaringen van gedachteinterferentie tijdens de laatste 6 maanden. De kinderen werden vanaf de leeftijd van 7,5 jaar, jaarlijks persoonlijk geïnterviewd. De ouders vulden vanaf het begin van de zwangerschap regelmatig vragenlijsten in per post. Er werd statistisch gecontroleerd voor een aantal klassieke psychosociale vertekende factoren.

De frequentie van tabaksgebruik tijdens de zwangerschap hing samen met een toegenomen risico op psychotische symptomen. Maternaal alcoholgebruik toonde een niet-lineaire samenhang met psychotische symptomen, bijna uitsluitend bij moeders die wekelijks meer dan 21 eenheden dronken. Maternaal cannabisgebruik hing niet samen met psychotische symptomen.

Doordat de prevalentie van maternaal cannabisgebruik slechts 2,5% bedroeg, verminderde de kans om enige samenhang met blootstelling hieraan te detecteren. Tevens merken de auteurs van deze kwalitatief hoogstaande studie terecht op dat maternaal roken tijdens het derde trimester het sterkst samenhangt met risico op PLIKS; zij gaan daarbij voorbij aan het feit dat het minder waarschijnlijk is dat tabaksgebruik, vergeleken met alcohol- en cannabisgebruik, afneemt als de zwangerschapsduur toeneemt (Cornelius & Day 2000). Vrouwen die tijdens de zwangerschap roken, blijven ook roken na de zwangerschap (Cornelius & Day 2000). Verder staan de auteurs niet stil bij mogelijke effecten op de kinderen van psychiatrische comorbiditeit, anders dan depressie tijdens de zwangerschap, van roken bij de moeder. Majeure depressie en angststoornissen hangen specifiek samen met nicotineafhankelijkheid (Breslau 1995). Deze stoornissen kunnen ook na de geboorte een rol spelen.

De geobserveerde samenhang tussen roken tijdens zwangerschap en het risico op psychotische symptomen bij de kinderen suggereert dat risicofactoren voor het optreden van niet-klini-

sche psychotische ervaringen hun invloed hebben tijdens de vroege ontwikkeling. Toekomstige studies over hoe in-uteroblootstelling aan tabak hersenontwikkeling en -functioneren beïnvloedt, zouden kunnen leiden tot een beter begrip van de pathogenese van psychotische fenomenen.

LITERATUUR

- Breslau, N. (1995). Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, 25, 95-101.
- Cornelius, M.D., & Day, N.L. (2000). The effects of tobacco use during and after pregnancy on exposed children. *Alcohol Research & Health*, 24, 242-249.
- Zammit, S., Thomas, K., Thompson, A., e.a. (2009). Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. *The British Journal of Psychiatry* 195, 294-300.

AUTEURS

K. MELLEBEK is arts in opleiding tot psychiater.

G. PIETERS is psychiater aan het UPC KU Leuven, Campus Sint-Jozef Kortenberg, Kortenberg.

Correspondentieadres: prof. dr. G. Pieters, UPC KU Leuven, Campus Sint-Jozef Kortenberg, afdeling Gedragstherapie, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: guido.pieters@uc-kortenberg.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.