

Mortaliteit bij antipsychoticagebruik

Vergeleken met de algemene bevolking komen patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen (Colton & Manderscheid 2006) of schizofrenie (Tiihonen e.a. 2009) vroegtijdig, d.w.z. 15-32 jaar (Virginia, Arizona) respectievelijk 22-25 jaar (Finland) eerder, te overlijden. Kwantitatief is verhoogde cardiovasculaire sterfte het belangrijkste.

Gjerden e.a. (2010) onderzochten de veiligheid van alle dertien in Noorwegen geregistreerde antipsychotica met gegevens van de Noorse prescriptiedatabase. Deze bevat informatie van alle recepten die vanaf 1 januari 2004 aan individuele ambulante patiënten werden voorgeschreven, en bestrijkt de gehele Noorse bevolking van 4,6 miljoen inwoners. De studiepopulatie bestond uit ambulante patiënten die bij inclusie (2004) 18-69 jaar waren met minstens één recept voor een antipsychoticum. Patiënten met gediagnosticeerde ziekte van Parkinson (identificeerbaar door een vergoedingscode) of met antipsychotische polyfarmacie werden geëxcludeerd.

Van de 34.494 geïncludeerde patiënten gebruikten 19.809 een typisch antipsychoticum, te weten chloorprotixeen ($n = 4715$), flupentixol ($n = 3172$), haloperidol ($n = 1211$), levomepromazine ($n = 4323$), perfenazine ($n = 3602$), prochloorperazine ($n = 1909$), zuclopentixol ($n = 1407$). Een atypisch middel kregen 14.155 patiënten: amisulpiride ($n = 186$), clozapine ($n = 1200$), olanzapine ($n = 7998$), quetiapine ($n = 1383$), risperidon ($n = 3058$) of ziprasidon ($n = 330$). Bij de gebruikers van atypische antipsychotica was de gemiddelde leeftijd (40 jaar) 10 jaar lager dan bij degenen die de typische middelen gebruikten.

Met het antipsychoticum uit 2004 als uitgangspunt werd het risico op overlijden eind 2007 berekend, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, antipsychotische dosis en gebruik van anticholinergica. Vergeleken met de oddsratio (OR) van 1 (referentie) voor levomepromazine, was de kans op overlijden verlaagd bij ziprasidon (OR: 0,08; $p <$

0,001) en flupentixol (OR: 0,48; $p < 0,001$). Voor flupentixol speelde vermoedelijk de zeer lage dosis een rol. De nagenoeg identieke mortaliteit van clozapine (OR: 0,96), quetiapine (OR: 0,97) en olanzapine (OR: 0,95) lagen getalsmatig onder die van risperidon (OR: 1,05).

De meest verontrustende uitkomst was de sterk verhoogde kans op overlijden (OR: 3,97; $p < 0,001$) bij haloperidol: 'Van elke vier patiënten met haloperidol was drie jaar later één dood'. De verklaring dat haloperidol vooral bij de somatisch kritieke, eventueel delirante, patiënten werd gegeven, is onwaarschijnlijk omdat verpleeghuizen en ziekenhuizen expliciet werden uitgesloten. Selectie door de voorschrijver is evenmin waarschijnlijk doordat in Noorwegen 80% van de antipsychotica door huisartsen wordt voorgeschreven. In de huisartsenpraktijk verwacht men de psychiatrisch meer stabiele patiënten met daarnaast eerder meer dan minder aandacht voor somatische (co) morbiditeit. Psychiaters schreven vaker atypische middelen voor aan jongere patiënten. Een systematisch verschil in overlijden tussen de groepen typische en atypische antipsychotica kon niet worden aangetoond.

In het genoemde Finse onderzoek bij patiënten met schizofrenie had clozapine in de eerste drie jaar behandeling een significant lagere mortaliteit (0,68-0,70) dan perfenazine, en haloperidol had een significant hogere mortaliteit (1,33-1,41) (Tiihonen e.a. 2009). De verklaring voor de alarmerende en afwijkend hoge mortaliteit van haloperidol ligt vermoedelijk in de gehanteerde methodologie. Het lijkt een cohortstudie - er zijn longitudinale gegevens - maar die worden cross-sectioneel gebruikt (eerste meting 2004 en follow-up in 2007). Controle op of correctie voor veranderingen in de behandelingen in de tussenliggende jaren ontbreekt. Ook wordt de doodsoorzaak toegeschreven aan het voorgeschreven geneesmiddel uit 2004, niet aan de behandeling ten tijde van het overlijden. Last but not least ontbreken gegevens over doodsoorzaak en (comorbide) somatische aandoeningen.

Ik concludeer dat het artikel een verhoogde mortaliteit bij prescriptie van antipsychotica documenteert, maar het schiet methodologisch op een aantal belangrijke punten tekort waardoor een analyse van de oorzakelijke factoren achterwege blijft.

LITERATUUR

- Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006; 3: A42.
- Gjerden P, Slørdal L, Bramness JG. Prescription persistence and safety of antipsychotic medication: a national registry-based 3-year follow-up. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 911-17.
- Tiihonen J, Lönngqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, e.a. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-7.

AUTEUR

DAN COHEN is psychiater is als psychiater werkzaam bij de Vakgroep Klinische Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen en de Divisie Langdurende Zorg, GGZ-NHN, Heerhugowaard.

Correspondentieadres: dr. Dan Cohen, Hectorlaan 19, 1702 CL Heerhugowaard.

E-mail: d.cohen@ggz-nhn.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.