

Heeft het gebruik van antipsychotica een impact op de mortaliteit bij mensen met schizofrenie?

- **Klinische vraag** In welke mate beïnvloedt langdurig gebruik van antipsychotica de kans op vroegtijdig overlijden bij patiënten met schizofrenie? Bestaat er hierbij een verschil tussen de verschillende antipsychotica onderling?
- **Achtergrond** Schizofrenie is een chronische aandoening die gepaard gaat met een verhoogde kans op vroegtijdig overlijden. Mensen met schizofrenie leven gemiddeld 20 jaar minder lang. Naast suïcide is een cardiovasculaire ziekte de belangrijkste doodsoorzaak¹. Verschillende antipsychotica kunnen risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte uitlokken of verergeren². Het is echter vooralsnog onduidelijk of het gebruik van antipsychotica op lange termijn de levensverwachting van mensen met een psychotische stoornis negatief beïnvloedt en of er tussen de verschillende antipsychotica op dat vlak onderlinge verschillen bestaan.

Duiding

M. De Hert
D. Cohen
C. Correll

Referentie

Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.

Bestudeerde populatie

- 66 881 patiënten (30 803 mannen en 36 078 vrouwen) met schizofrenie; diagnose volgens ICD-8, geïdentificeerd via het Finse nationale ontslagregister en opgenomen in een psychiatisch ziekenhuis tussen 1 januari 1973 en 31 december 2004
- voor patiënten die ontslagen werden na 1 januari 1996 startte de opvolging op de dag na het ontslag, voor alle andere patiënten startte de follow-up op 1 januari 1996
- gemiddelde leeftijd bij de start van het onderzoek was 51 jaar, meer dan de helft was ouder dan 70 jaar
- de Finse bevolking (5,2 miljoen inwoners) was de referentiepopulatie.

Onderzoeksopzet

- naturalistische, **prospectieve cohortstudie** over elf jaar
- analyse van zowel het actuele als het cumulatieve gebruik van antipsychotica aan de hand van de apotheekgegevens van ambulante patiënten (dosis berekend op basis van de DDD)
- op basis van deze gegevens onderscheidde men: gebruikers van de drie meest frequent voorgeschreven eerste generatie (thioridazine, haloperidol oraal en perphenazine) en de vier meest frequent voorgeschreven tweede generatie antipsychotica (clozapine, olanzapine, risperidon oraal, quetiapine), gebruikers van meerdere antipsychotica samen, gebruikers van weinig frequent voorgeschreven antipsychotica en patiënten die geen antipsychotica gebruikten
- vergelijking van acute effecten (bv. plotse dood) en langdurige effecten (bv. uitlokken van diabetes met een mogelijke impact op cardiovasculaire sterfte) tussen schizofreniepatiënten die wel en schizofreniepatiënten die geen antipsychotica gebruikten; voor de acute effecten werd gekeken naar het actuele gebruik van antipsychotica; voor de langdurige effecten werd gekeken naar het cumulatieve gebruik van verschillende antipsychotica; voor actueel gebruik werd perphenazine als referentie gekozen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: mortaliteit door suïcide en ischemisch hartlijden
- **Cox-regressieanalyse.**

Resultaten

- het gebruik van tweede generatie antipsychotica nam toe van 13% in 1996 tot 64% in 2006
- schizofreniepatiënten die gedurende lange tijd antipsychotica gebruikten, hadden een lagere mortaliteit dan schizofreniepatiënten die geen antipsychotica gebruikten (**HR 0,81**, 95% BI van 0,77 tot 0,84)
- in vergelijking met perphenazine vond men de hoogste mortaliteit met quetiapine (HR 1,41; 95% BI van 1,09 tot 1,82) en de laagste met clozapine (HR 0,74; 95% BI van 0,60 tot 0,91); in vergelijking met andere antipsychotica was de mortaliteit met clozapine significant lager ($p < 0,0001$)
- in 2006 was de levensverwachting van patiënten met schizofrenie 22,5 jaar korter dan de levensverwachting van de gemiddelde Finse burger.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat op lange termijn de mortaliteit van schizofreniepatiënten die antipsychotica gebruiken, lager is dan van patiënten die geen antipsychotica gebruiken. Tweede generatie antipsychotica vormen een heterogene groep maar clozapine lijkt geassocieerd met een duidelijk lagere mortaliteit. De beperkingen op het gebruik van clozapine zou men best opnieuw evalueren.

Financiering: Finse Ministry of Health and Welfare, dat in geen enkel stadium van het onderzoek is tussengekomen.

Belangenconflicten: drie auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven die antipsychotica op de markt brengen; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Morbidity and mortality in people with serious mental illness. Ed: Parks J, Svendsen D, Singer P, Foti M. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD). Medical Directors Council, October 2006.
2. Van Winkel R, Pieters C. Effectiviteit van antipsychotica bij schizofrenie. *Minerva* 2006;5(8):131-3.
3. De Hert M, Correll CU, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res* 2010;117:68-74.

4. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514-9.
5. Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. Physical illness and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
6. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2009;113:1-11.
7. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.

Methodologische beschouwingen

Ondanks het grote aantal geïncludeerde patiënten en de lange opvolgingsduur zijn de methodologische problemen van deze studie legio. Er is een gebrekkige rapportage van gegevens. Essentiële demografische en klinische factoren die nodig zijn om de resultaten te kunnen interpreteren, ontbreken. Een subgroepanalyse op basis van patiëntkenmerken is daardoor onmogelijk. We kunnen met deze studie dus niet achterhalen of de lagere mortaliteit van gebruikers van antipsychotica versus niet-gebruikers vertekend is door klinische kenmerken van de patiënten zelf.

De eigenlijke follow-up startte pas vanaf 1996, niettegenstaande de inclusie begon vanaf 1973. Daardoor is de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten hoog bij de start van de follow-up. Bovendien hebben we geen mortaliteitsgegevens van de patiënten die overleden vóór 1996. Het is daarom niet denkbeeldig dat patiënten met een verhoogd sterfterisico zijn uitgeselecteerd op het moment dat de opvolging begon.

Resultaten in perspectief

Er gebeurde een onvolledige analyse van de overleden patiëntenpopulatie. In totaal overleden 19735 patiënten: 4100 uit één van de negen medicatiegroepen (drie groepen met eerste generatie antipsychotica, vier met tweede generatie antipsychotica, één met 'polyfarmacie' en één met 'zeldzame middelen') en 8277 uit de groep die geen antipsychotica gebruikte. Omdat ze stierven tijdens een ziekenhuisopname van twee dagen of langer zijn 7358 patiënten of 64,2% (7358/11458) dus niet in de analyse van de actuele gebruikers van antipsychotica opgenomen. Dat kan geleid hebben tot een valse verlaging van het sterfterisico verbonden met het actuele gebruik van een bepaald antipsychoticum vóór ziekenhuisopname. Anderzijds kan voor andere antipsychotica die de patiënt innam vóór ziekenhuisopname, het risico vals verhoogd zijn omdat overlijden in een ziekenhuis wel werd opgenomen in de analyse voor cumulatief gebruik³. De gebruikte analysemethode op basis van cumulatief gebruik vertekent bovendien de resultaten in het voordeel van clozapine. Clozapine werd pas voorgeschreven wanneer andere middelen faalden. Patiënten die uiteindelijk clozapine kregen zullen dus al meerdere antipsychotica 'overleefd hebben'. Overlijdens die plaatsvonden vóór de start van clozapine kunnen nooit aan het mortaliteitscijfer van clozapine toegevoegd zijn. Overlijdens

tijdens het gebruik van clozapine werden daarentegen wel bij de cumulatieve mortaliteitscijfers van de vooraf gebruikte middelen opgeteld³.

Het is verbazingwekkend dat de groep 'polyfarmacie' (patiënten behandeld met meerdere antipsychotica) niet afzonderlijk geanalyseerd is. Het gaat nochtans om een grote groep: 40,3% van alle persoonjaren! Ook voor de groep patiënten met 'weinig gebruikte antipsychotica', 21,5% van alle persoonjaren en groter dan iedere groep met de 'meest frequent voorgeschreven medicijnen', is er geen beschrijving van de gebruikte medicatie en van de mortaliteit. Het cohort bevatte ook een grote groep patiënten (28,2% van de totale populatie) met de klinische diagnose schizofrenie die gedurende gemiddeld 7,8 jaar nooit met antipsychotica zijn behandeld. Waarom de jaarlijkse sterfte van 5,6% in deze groep drie keer hoger was dan in eerder Fins onderzoek, is evenmin verder onderzocht³.

Andere mortaliteitsstudies op verschillende plaatsen ter wereld bevestigen de hoge mortaliteit van mensen met schizofrenie en andere ernstige psychiatrische aandoeningen^{2,4,5-7}. Maar, in tegenstelling tot de hoger beschreven studie, vonden de meeste studies meestal wel een negatieve impact van het gebruik van antipsychotica op mortaliteit. De bewijzen dat clozapine bij schizofreniepatiënten het risico van suicide zou doen dalen blijven inconsistent. Clozapine blijft geassocieerd met belangrijke metabole, hematologische en cardiale neveneffecten⁸⁻¹⁰.

Voor de praktijk

Deze studie leert ons weinig over de aanpak van schizofrenie in de eerste lijn. Uit andere studies weten we dat het gebruik van antipsychotica gepaard gaat met belangrijke ongewenste effecten en een verhoogde mortaliteit. Daarom moeten deze middelen met de grootste omzichtigheid gebruikt worden. Vooraleer een behandeling te starten is een psychiatrische diagnostische oppuntstelling primordiaal. De verwachte voordelen moeten afgewogen worden tegenover de verwachte risico's. Bij risicopatiënten is een EKG vóór de start van de behandeling noodzakelijk^{8,11}. Voor de opvolging van de behandeling is een betere samenwerking tussen eerste-, tweede- en derdelijns geneeskunde belangrijk¹². Vooraf moet een tijds kader (meestal vier tot zes weken) vastgelegd worden voor het te verwachten effect. Ook is een systematische opvolging van ongewenste effecten, therapietrouw, gebruik van alcohol, drugs en comedicatie noodzakelijk¹¹.

● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat de mortaliteit bij schizofreniepatiënten hoog is en dat het gebruik van antipsychotica de mortaliteit op lange termijn doet dalen. De verschillende methodologische problemen van dit onderzoek maken het besluit van de auteurs echter weinig betrouwbaar. Een voorzichtig gebruik van antipsychotica bij schizofrene patiënten blijft uitermate belangrijk.



8. Clozapine : iléus. *Rev Prescr* 2007;27:907.

9. Myocardite due à la clozapine. *Rev Prescr* 2001; 21:123.

10. Clozapine (Leponex®) et agranulocytose : résultat de l'étude de cohorte. *Rev Prescr* 1996;16:135.

11. NICE. Schizophrenia. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and

secondary care (updated version). NICE Clinical Guideline 82, 2010.

12. De Hert M, Dekker J, Wood D, et al. Cardiovasculaire ziekte en diabetes bij mensen met een ernstige psychiatrische stoornis: Position statement van de European Psychiatric Association (EPA), ondersteund door de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de European Society of Cardiology (ESC). *Tijdschr Geneesk* 2010;66:269-81.