

ACTUALITEIT

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 Study of Cardiology (ESC)

M. DE HERT^{1, 7}, J. DEKKER², D. WOOD³, K. KAHL⁴, R. HOLT⁵, H. MÖLLER⁶

Samenvatting

Mensen met ernstige psychiatrische stoornissen, zoals schizofrenie, depressie of bipolaire stoornis hebben een slechtere algemene gezondheid en een verminderde levensverwachting in vergelijking met de algemene bevolking. De verhoogde cardiovasculaire sterfte bij deze aandoeningen is ten dele toe te schrijven aan een hoger risico op beïnvloedbare risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte zoals overgewicht of obesitas, roken, diabetes, hypertensie en dyslipidemie. Antipsychotica en mogelijk ook andere psychotrope medicamenten zoals antidepressiva kunnen gewichtstoename induceren en metabole cardiovasculaire risicofactoren negatief beïnvloeden. Patiënten hebben vaak slechts beperkte toegang tot somatische zorg en hebben hierdoor minder kansen op adequate screening en opvolging van het cardiovasculaire risico in vergelijking met niet-psychiatrisch zieke personen.

De European Psychiatric Association (EPA), ondersteund door de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de European Society of Cardiology (ESC), publiceert dit statement met als doel de zorg voor mensen die lijden aan een ernstige psychiatrische stoornis te verbeteren. De doelstelling is om de samenwerking tussen verschillende gezondheidswerkers te verbeteren, gedeelde zorg te realiseren en de kennis van psychiaters, huisartsen en specialisten te verhogen om te komen tot een aangepaste screening en opvolging van cardiovasculaire risicofactoren en diabetes.

Inleiding

Mensen met ernstige psychiatrische stoornissen, zoals schizofrenie, depressie of bipolaire stoornis, hebben een slechtere algemene gezondheid en een verminderde

levensverwachting in vergelijking met de algemene bevolking (1-6). Ze hebben een twee- tot driemaal hogere kans op vervroegd overlijden en het verschil in leeftijd bij overlijden is in vergelijking met de algemene bevolking de voorbije decennia toegenomen (7). De verhoogde sterfte is niet enkel het gevolg van suicide, mensen met psychiatrische stoornissen hebben ook een verhoogde mortaliteit door somatische ziekten. De voornaamste doodsoorzaak is cardiovasculaire ziekte (CVZ) (2-18). De oorzaken van deze verhoogde mortaliteit aan CVZ zijn multifactorieel en omvatten de factoren toe te schrijven aan genetische belasting en levensstijl, alsook effecten te wijten aan de aandoening en aan de behandeling. Patiënten met psychiatrische stoornissen zijn vaker zwaarlijvig, roken meer en hebben vaker diabetes, hypertensie en dyslipidemie (19-32). Ze hebben ook vaker een familiale belasting voor diabetes en de aandoening gaat gepaard met een chronische verhoging van stresshormonen. Antipsychotica kunnen gewichtstoename induceren en leiden tot een verslechtering van verschillende CVZ-risicofactoren (31-44). Er is groeiende evidentie dat de veranderbare CVZ-risicofactoren ook meer voorkomen bij mensen met bipolaire stoornis,

¹ Universitair Psychiatrisch Centrum K.U.Leuven Campus Kortenberg.

² Department of Epidemiology and Biostatistics and the EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands.

³ National Heart and Lung Institute Cardiovascular Science, Imperial College, Charing Cross Campus, London, United Kingdom.

⁴ Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

⁵ Endocrinology & Metabolism, Developmental Origins of Health and Disease, School of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom.

⁶ Department of Psychiatry Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany.

⁷ Correspondentieadres: prof. dr. M. De Hert, Universitair Psychiatrisch Centrum K.U.Leuven campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg; e-mail: marc.de.hert@uc-kortenberg.be

depressie en mensen die behandeld worden met antidepressiva (8, 9, 12, 22, 45-57) De literatuur met betrekking tot de effecten van medicamenten voor depressie of bipolaire stoornis op het CVZ-risico, zoals antidepressiva en stemmingsstabilisatoren, is voorlopig minder uitgebreid dan deze over antipsychotica (8, 46, 53, 54, 58, 59).

Ondanks het verhoogd risico op diabetes en CVZ hebben een groot aantal mensen met ernstige psychiatrische stoornissen beperkte toegang tot algemene gezondheidszorg en minder mogelijkheden voor screening of preventie met betrekking tot het CVZ-risico dan zou verwacht worden in een niet-psychiatrisch zieke populatie (2-4, 60-61). Onderbehandeling van diabetes, hypertensie en dyslipidemie is beschreven bij mensen met schizofrenie (62). Het gebrek aan consensus over wie verantwoordelijkheid zou moeten nemen voor de algemene gezondheidsnoden van psychiatrisch zieke mensen heeft geleid tot een continue falen in het aanbieden van aangepaste diensten en voorzieningen.

Psychiaters en eerstelijnsgezondheidswerkers zouden een actieve rol moeten spelen om te verzekeren dat mensen met psychiatrische stoornissen niet benadeeld worden op het domein van screening en preventie. Maatregelen zijn nodig om ervoor te zorgen dat deze populatie een evaluatie en aanpak krijgt voor CVZ-risico en diabetes als onderdeel van de zorg. Wanneer dit nodig is, moet door cardiologen, diabetologen, andere specialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen specialistische zorg worden voorzien.

De doelstellingen van de European Psychiatric Association (EPA), de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de European Society of Cardiology (ESC) zijn het terugdringen van CVZ-risico, het verbeteren van de diabeteszorg, het verhogen van de algemene gezondheid en het welbevinden van mensen met ernstige psychiatrische stoornissen (1). Dit moet de belasting door fysieke aandoeningen voor zowel de patiënt, zijn familie en gezondheidsvoorzieningen verminderen.

Dit statement van de EPA, in overleg met de EASD en de ESC, is gebaseerd op een review van de beschikbare evidentie die aantoont dat psychiatrisch zieke mensen een hoger risico hebben op CVZ en diabetes. De geformuleerde richtlijnen zijn gebaseerd op de richtlijnen van de EASD en de ESC (63).

Wie heeft er een verhoogd risico en waarom?

Cardiovasculaire ziekte

Epidemiologisch onderzoek toont consistent een verhoogde aan CVZ gerelateerde mortaliteit bij mensen met schizofrenie, bipolaire stoornis of depressie (5-8, 10, 11, 13,17, 18, 45, 64-66). Een recente meta-analyse van 37 studies uit 25 verschillende landen, met bijna 23.000 sterfgevallen, toonde aan dat de mediane „standardised mortality rate” (SMR) voor alle doodsoorzaken bij mensen met schizofrenie 2,58 bedraagt (90%-quintielen:

1,18-5,76) (2,41 voor alle natuurlijke doodsoorzaken (90%-quintielen: 0,99-4,10), 7,5 voor alle onnatuurlijke dood (90%-quintielen: 5,56-12,73)) (7). De mediane SMR voor CVZ was 1,79 (90%-quintielen: 1,11-3,60). De SMR voor alle doodsoorzaken steeg gedurende de jaren zeventig, tachtig en negentig van de vorige eeuw van 1,84 naar 2,98 tot 3,20. Dit bewijst een toenemende ongelijkheid en een groeiend mortaliteitsgat doorheen de tijd.

Bij mensen met een affectieve stoornis zijn gelijkaardige resultaten gevonden, met een algemene SMR van 1,23-2,5 (45). In een onderzoek bij 400 mensen met depressie, die tussen 34 en 38 jaar werden gevolgd, bedroeg de SMR voor coronaire hartziekte 1,61 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 1,31-3,54). In vergelijking met vrouwen in de algemene bevolking liepen depressieve vrouwen een verhoogd risico van overlijden aan coronaire hartziekte (SMR: 1,7; 95%-BI: 1,34-2,14), terwijl depressieve mannen vooral een verhoging hadden voor overlijden aan een cerebrovasculair of vasculair accident (SMR: 2,21; 95%-BI: 1,29-3,54). De „Epidemiological catchment area study”, een 13 jaar durende follow-upstudie van een representatieve steekproef van de Amerikaanse bevolking, toonde een 4,5 keer verhoogd risico op een myocardinfarct bij patiënten met een depressie (67, 68).

De oorzaken van deze verhoging van CVZ zijn multifactorieel en omvatten genetische en levensstijlfactoren. Mensen met schizofrenie, bipolaire stoornis of depressie hebben een een- tot vijfmaal hogere prevalentie van veranderbare CVZ-risicofactoren zoals obesitas, roken, diabetes, hypertensie en dyslipidemie (tabel 1) (8-9, 14-15, 20, 25, 27, 29-33, 37, 39-44, 46, 69-74).

Bij de start van de „Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness” (CATIE)-studie had ongeveer 1 op 3 patiënten een metabool syndroom. 68% van de patiënten in de studie rookte, in vergelijking met 35% in een controlegroep van dezelfde leeftijd en geslacht, en 13% van de patiënten had diabetes in vergelijking met 3% in de controlegroep en 27% had hypertensie tegenover 17% in de controlegroep (28).

In een meta-analyse van 12 studies over hypertensie bij mensen met ernstige psychiatrische stoornissen bedroeg de risicoratio 1,11 (95%-BI: 0,91-1,35) voor hypertensie. Een systematische analyse van 11 studies over dyslipidemie toonde dat de totale cholesterol niet hoger was (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,10 (-0,55-0,36)), maar verschillende studies vonden een lagere HDL-cholesterol en verhoogde triglyceriden (16).

Een verhoogd risico voor overgewicht/obesitas en diabetes is ook aangetoond bij mensen met stemmingsstoornissen (8, 22, 46, 48, 49, 52-54, 74).

Ondanks de hoge prevalentie van CVZ-risicofactoren is er duidelijke evidentie voor onderdetectie en onderbehandeling. In de CATIE-studie kreeg 88% van de patiënten met een ernstige dyslipidemie geen behandeling. Bij mensen met hypertensie was dit 62% en zelfs 32% van de patiënten met diabetes kreeg geen behandeling (62). Recent werden vergelijkbare cijfers van onderbehandeling gevonden in een Europese studie in

TABEL 1

Geschatte prevalentie en relatief risico van veranderbare risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte bij mensen met schizofrenie en bipolaire stoornis in vergelijking met de algemene bevolking (21, 25).

Veranderbare risicofactoren	Schizofrenie		Bipolaire stoornis	
	Geschatte prevalentie (%)	Relatief risico	Geschatte prevalentie (%)	Relatief risico
Obesitas	45-55	1,5-2	21-49	1-2
Roken	50-80	2-3	54-68	2-3
Diabetes	10-15	2	8-17	1,5-2
Hypertensie	19-58	2-3	35-61	2-3
Dyslipidemie	25-69	≤ 5	23-38	≤ 3
Metabool Syndroom	37-63	2-3	30-49	1,5-2

RR=relatief risico.

12 landen, met 2.463 mensen met schizofrenie: 10,9% werd behandeld voor hypertensie, 7,1% voor afwijkende lipiden en 3,5% voor diabetes, terwijl een bloedonderzoek bij 26% diabetes toonde en ernstige dyslipidemie bij 70% (23, 26). Onbehandelde hypertensie werd bij 39% van de patiënten gevonden.

Een ongezonde levensstijl met slechte voedingsgewoonten en een sedentaire levensstijl dragen zeker bij tot het verhoogde risico. Mede door de gewichtstoename en andere metabole afwijkingen geïnduceerd door sommige tweedegeneratieantipsychotica (TGA's) is het niet eenvoudig de relatieve bijdrage van de aandoening op zich of de behandeling ervan te onderscheiden (30, 31, 33, 39-42).

Een grote Belgische prospectieve studie toont aan dat mensen met schizofrenie al vrij vroeg na de aanvang van de stoornis belangrijke metabole afwijkingen vertonen (72). Afwijkingen van de cholesterolwaarden waren in de eerste jaren van de aandoening al aanwezig bij 27% van de patiënten; dit liep op naar 61% bij mensen met een langere ziekteduur. Andere studies tonen een veranderde lichaamssamenstelling tijdens de eerste episode met meer intra-abdominaal vet in verhouding tot subcutaan vet, wat een onafhankelijke risicofactor blijkt te zijn voor de ontwikkeling van CVZ (75-78). Dit laatste wijst op het bestaan van metabole veranderingen vóór er sprake was van de mogelijke invloed van farmacologische behandeling en ondersteunt de hypothese dat metabole veranderingen een inherent deel zijn van de psychotische stoornis, waarbij socio-economische en mogelijk genetisch biologische factoren een rol spelen (30, 39-42).

Ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas (HPA-as) en immunologische veranderingen, zoals veranderde cytokine-expressie, worden vaak geobserveerd bij depressie en psychose (8, 47, 79-81). Deze mechanismen kunnen betrokken zijn in de pathogenese van CVZ en zouden kunnen helpen om te begrijpen waarom een psychiatrische stoornis op zichzelf kan leiden tot een verhoogd CVZ-risico.

Daarbovenop lijkt het of er een rechtstreeks effect optreedt van antipsychotische medicamenten op de ontwikkeling van diabetes, alsook op een rechtstreeks negatief effect op de ontwikkeling van CVZ-risicofactoren (30, 31, 39-42, 82).

Diabetes

Verschillende studies tonen aan dat de prevalentie van diabetes 2 tot 3 maal hoger is dan bij de algemene bevolking. Cross-sectionele studies tonen een prevalentie van diabetes bij mensen met schizofrenie tussen 10 en 15% of opnieuw een prevalentie die twee- tot driemaal hoger is dan bij mensen in de algemene bevolking van dezelfde leeftijd (83).

Gegevens van de „Epidemiological catchment area study” toonden een verhoogde oddsratio (OR) voor zowel diabetes mellitus type 2 (OR: 2,2) als myocardinfarct (OR: 4,5) bij mensen met een depressie (67, 68, 84).

Een groot Belgisch onderzoek bevestigt dat mensen met schizofrenie kort na het begin van de aandoening vaak diabetes ontwikkelen (72). Na maximaal 2 jaar behandeling had 3% van de jonge mensen met schizofrenie diabetes ontwikkeld. Na een ziekteduur van meer dan 20 jaar was dit 16,5%. In de leeftijdsgroep van 15 tot 25 jaar was diabetes 5 keer meer prevalent dan in de algemene bevolking.

Hoewel er minder gegevens zijn over mensen met een bipolaire stoornis, is ook bij deze patiënten vaker diabetes aanwezig. Een systematische review van de Engelstalige literatuur, gepubliceerd tussen 1966 en 2004, toonde dat diabetes bij mensen met een bipolaire stoornis driemaal meer voorkwam dan bij de algemene bevolking (53).

De oorzaak van deze verhoogde prevalentie van diabetes en CVZ bij mensen met schizofrenie en bipolaire stoornis is multifactorieel en omvat naast genetische en levensstijlfactoren ook aspecten van de aandoening en van de farmacologische behandeling ervan. Een toename van traditionele risicofactoren zoals familiale belasting voor diabetes, overgewicht of obesitas en sedentaire levensstijl verklaren voor een deel het verhoogde risico. Het is waarschijnlijk dat deze risicofactoren op eenzelfde manier inwerken als bij de algemene bevolking. Dit werd bevestigd in een studie die toonde dat het risico voor diabetes hoger was met toenemende leeftijd en dat de aanwezigheid van een familiale belasting voor diabetes het risico met een factor 3 verhoogde (85). Tot op heden

heeft geen enkele studie het attributieve risico van de traditionele risicofactoren onderzocht bij patiënten die behandeld worden met antipsychotica. De effecten van antipsychotica worden behandeld in een aparte sectie.

De associatie tussen depressie en diabetes is complex en er is evidentie dat de associatie in beide richtingen gaat (9, 49, 55). Bij mensen met gekende diabetes komt meer depressie voor dan in de algemene bevolking, terwijl depressie een risicofactor is voor diabetes. Hiervoor zijn verschillende mechanismen beschreven, zoals stress die het gevolg kan zijn van het lijden aan een somatische stoornis en van de behandeling ervan, maar ook dat metabole ontsparing kan leiden tot ontregelde stemming en veranderingen in cytokinen en stresshormonen.

Psychofarmacologische behandeling en CVZ-risico

Psychofarmacologische behandeling met antipsychotica, antidepressiva en/of stemmingsstabilisatoren is een effectieve en noodzakelijke component in de behandeling van ernstige psychiatrische stoornissen zoals schizofrenie en affectieve stoornissen. Mensen die hun onderhoudsbehandeling staken, lopen een hoger risico van vroegtijdig overlijden, vooral door suïcide, en een hogere kans op heropname in vergelijking met patiënten die hun medicamenten wel regelmatig innemen (86). Eventuele metabole neveneffecten dienen ook in deze klinische context geëvalueerd te worden. Hoewel de associatie tussen stemmingsstabilisatoren en antidepressiva goed beschreven is, is de literatuur met betrekking tot CVZ-risico beperkt. De literatuur over de negatieve effecten van antipsychotica op het vlak van CVZ-risico is veel omvattender.

Groeiende evidentie suggereert dat kinderen en jongeren die antipsychotica gebruiken een hoger risico hebben van gewichtsverandering en metabole ontregeling dan volwassenen die dezelfde medicijnen gebruiken (87-91).

Gewichtstoename

Gewichtsverandering zowel tijdens de acute als de onderhoudsbehandeling van schizofrenie en affectieve stoornissen met antipsychotica is een vaststaand feit (15 tot 72% van de patiënten) (27, 30, 31, 33, 35, 36, 50, 58, 74, 92-94). Ook antidepressiva en stemmingsstabilisatoren, zoals lithium en valproaat, kunnen significante gewichtsverandering geven.

Tussen de antipsychotica onderling zijn er met betrekking tot het risico voor gewichtstoename grote verschillen. Een meta-analyse van verschillende gerandomiseerde klinische studies (RCT's) toonde na een behandeling van 10 weken de grootste gewichtstoename bij het gebruik van clozapine (4,45 kg) en olanzapine (4,15 kg), quetiapine en risperidon gingen gepaard met een intermediair risico (2,1 kg) terwijl amisulpride, aripiprazol of ziprasidon weinig gewichtverandering gaven (< 1 kg) (1). Geen enkel product kan evenwel als

TABEL 2

Risicofactoren die gewichtstoename kunnen voospellen.

Klinisch	Demografisch
Keuze van antipsychoticum	Jongeren en adolescenten
Eerste episode psychose	Lagere initiële body mass index
Bipolaire stoornis	Persoonlijke voorgeschiedenis van obesitas
Kenmerken van psychose	Familiale geschiedenis van obesitas
	Niet-blanke ras
	Neiging om meer te eten bij stress
	Cannabisgebruik

gewichtsneutraal worden bestempeld, aangezien de proportie mensen die > 7% gewichtsverandering ervaren steeds groter is met een antipsychoticum in vergelijking met een placebo (94). Ook waren er enkele eerstegeneratieantipsychotica, zoals chloorpromazine, die een aanzienlijke gewichtsverandering gaven (92). De hiërarchie tussen antipsychotica met betrekking tot het risico van gewichtstoename werd recent bevestigd in 2 grote, langer durende studies en in 1 meta-analyse (71, 95-98).

Er is grote interindividuele variatie in het risico op gewichtsverandering met een bepaald product, gaande van dramatische gewichtstoename tot gewichtsverlies. Op het niveau van een individu is het moeilijk om voorspellingen te maken, maar er zijn verschillende demografische en klinische variabelen die kunnen helpen bij het maken van keuzes voor bepaalde medicamenten (tabel 2). In het bijzonder kinderen en jongeren lopen een hoger risico van significante gewichtstoename. Vroege gewichtstoename (> 7% verandering binnen 6 weken na de start van olanzapine) is een sterke voorspeller van latere significante gewichtsverandering (99). Een omvattende review van de literatuur kon geen evidentie vinden voor een relatie tussen de dosis van de meeste antipsychotica en de metabole stoornissen, behalve voor clozapine en olanzapine (100).

Bij antidepressiva zijn tricyclische producten (vooral amitriptyline en doxepine), mitrazepine en paroxetine geassocieerd met een groter risico voor gewichtstoename (53, 54, 101).

De onderliggende mechanismen die aanleiding geven tot gewichtsverandering door antipsychotica zijn complex en slechts ten dele ontrafeld. Stimulatie van de eetlust is het belangrijkste mechanisme, maar ook andere minder specifieke mechanismen leidend tot verminderd energieverbruik kunnen een rol spelen. Antipsychotica kunnen inwerken op verschillende receptorsystemen die betrokken zijn bij de regulering van eetlust en verzadiging; de belangrijkste in dit verband zijn de histamine H₁-receptor, de serotonine 5-HT_{2c}-receptor en de adrenerge β₃- en α₁-receptoren (30, 31, 39, 40, 42, 82).

Dyslipidemie

Prospectieve studies tonen dat het gebruik van antipsychotica geassocieerd is met een verhoging van de cholesterol en de LDL-cholesterol en een vermindering van

de HDL-cholesterol (28, 71, 96, 102). Daarnaast tonen vergelijkende studies dat de effecten op de totale en de HDL-cholesterol verschillen tussen de verschillende antipsychotica. Tot op heden is het onzeker dat de waargenomen veranderingen zich op de korte termijn zullen vertalen naar klinisch relevante uitkomsten op lange termijn (28, 43, 71, 96, 97, 103, 104).

Het globale effect op de triglyceriden is meer uitgesproken en de verschillen tussen de medicijnen zijn duidelijker; de producten die het meest gewichtsverandering induceren, zoals clozapine en olanzapine, zijn geassocieerd met de sterkste stijging van de triglyceriden (28, 43, 71, 96, 97, 103, 104). De grootste verschillen tussen producten worden gezien vroeg na de start van de behandeling, wanneer de gewichtsveranderingen ook het grootst zijn. Een recente studie vergeleek de veranderingen in verschillende CVZ-risicofactoren bij mensen die voor het eerst behandeld werden voor schizofrenie in de periode van 1984 tot 1995 (enkel behandeling met eerste generatie antipsychotica), met mensen behandeld tussen 2000 en 2006 (enkel behandeling met tweede generatie antipsychotica). Na 3 jaar was de gewichtsverandering tweemaal zo groot bij de tweedegeneratie antipsychotica en was er significant meer ontregeling van de triglyceriden en andere risicofactoren (24).

De veranderingen in lipiden treden snel na de start van de behandeling op, maar het blijft nodig om de triglyceriden te volgen ook wanneer het gewicht gestabiliseerd is.

Hypertensie

In de literatuur met betrekking tot hypertensie is er geen consistente associatie met psychiatrische ziekte. Antipsychotica kunnen hypertensie induceren door gewichtsverandering, maar niet zelden is er een hypotensief effect door adrenerge blokkade.

Diabetes

Een inschatting van de gegevens met betrekking tot antipsychotica en diabetes is een uitdaging aangezien mensen met ernstige psychiatrische stoornissen al een verhoogd risico van diabetes lopen. Deze inschatting wordt verder bemoeilijkt doordat de antipsychotische medicatie bij patiënten vaak doorheen de tijd wordt veranderd en doordat diabetes een langdurig natuurlijk verloop heeft. De momenteel beschikbare gegevensbronnen gaan van gevalbesprekingen, farmaco-epidemiologische studies tot enkele gerandomiseerde studies. Vaak hebben deze studies ernstige methodologische beperkingen zodat het voorlopig onmogelijk is om definitieve conclusies te trekken omtrent het risico op diabetes ten gevolge van antipsychotica (105).

Observationele studies suggereren een verhoogd risico op diabetes bij mensen die behandeld worden met antipsychotica. Deze studies houden geen rekening met

het risico voor diabetes door de psychiatrische stoornis op zich als storende variabele. Een recente meta-analyse met betrekking tot het risico op diabetes bij mensen met schizofrenie toonde een 1,32 maal hoger risico (95%-BI: 1,15-1,51) voor een behandeling met TGA's in vergelijking met conventionele producten (41). Tussen de onderzochte TGA's was er geen onderling verschil. In een systematische review van observationele cohortstudies varieerde het attributief risico van de individuele TGA's van 53 meer tot 43 minder nieuwe gevallen van diabetes per 1.000 patiënten in vergelijking met klasieke antipsychotica (19). Verder was er in een systematische review van 22 prospectieve gerandomiseerde studies geen consistent verschil in glucoseafwijkingen tussen de antipsychotica die vergeleken werden of placebo (106).

Hoewel deze studies suggereren dat het risico op diabetes geassocieerd met TGA's klein is, zijn er verschillende valkuilen bij de interpretatie van de gegevens. Er zijn duidelijke gevallen van diabetes en ook ketoacidose beschreven na het opstarten van antipsychotica, met ook gevallen van recidief na het stoppen en het herstarten. Diabetes kan ook reversibel zijn na het stoppen van het betrokken antipsychoticum.

Er zijn ook meer recente gerandomiseerde studies die verschillen in glykemiewaarden tussen verschillende antipsychotica aantonen. In de CATIE-studie werden significante verschillen gevonden in de verhoging van HbA_{1c}: 0,4% voor olanzapine in vergelijking met 0,04% voor quetiapine, 0,07% voor risperidon, 0,09% voor perfenazine en 0,11% voor ziprasidon. Zo deze veranderingen aanwezig blijven bij langdurige behandeling, kunnen deze zich vertalen in klinisch betekenisvolle verschillen tussen de verschillende medicijnen (98).

Het mechanisme waardoor antipsychotica diabetes kunnen induceren is nog onduidelijk en omvat waarschijnlijk verschillende systemen. Naast een indirect effect op het diabetesrisico door gewichtstoename, is in proefbuis- en dieronderzoek aangetoond dat antipsychotica een effect kunnen hebben op de insulinesecretie en de insulineweerstand (30, 39, 40, 42, 107).

Globaal is het duidelijk dat antipsychotica geassocieerd zijn met een verhoogd risico op diabetes, maar dat het effect in vergelijking met traditionele risicofactoren beperkt is. De evidentie voor een differentieel effect tussen de verschillende antipsychotica is minder duidelijk (34, 38). Gegeven de kennis over het verband tussen obesitas en diabetes, is het waarschijnlijk dat producten die aanleiding geven tot een gewichtsverandering die leidt tot obesitas, over een langere duur van behandeling bijdragen tot de ontwikkeling van diabetes. Dusdanig kunnen er verschillen zijn tussen antipsychotica en het risico op diabetes.

Cardiovasculaire events

Een grote studie in het UK met 46.136 mensen met psychiatrische stoornissen en 300.426 controlepersonen

toonde een „hazardratio” (HR) voor mortaliteit door coronaire hartziekte van 3,22 (95%-BI: 1,99-5,21) voor mensen met een psychiatrische stoornis en een leeftijd tussen 18 en 49 jaar, van 1,86 voor de groep van 50 tot 75 jaar (95%-BI: 1,63-2,12) en van 1,05 (95%-BI: 0,92-1,19) voor de groep ouder dan 75. Voor overlijden aan cerebrovasculair accident (CVA) was de HR 2,53 (95%-BI: 0,99-6,47) voor de groep jonger dan 50 jaar, 1,89 (95%-BI: 1,50-2,38) voor patiënten tussen 50 en 75 jaar en 1,34 (95%-BI: 1,17-1,54) voor de oudere groep. In vergelijking met controlepersonen liepen mensen met een psychiatrische stoornis, die geen antipsychotica namen, een hoger risico van coronair hartlijden en CVA. De patiënten die behandeld werden met antipsychotica, liepen een nog groter risico. Patiënten die hogere dosissen kregen, liepen het grootste risico van overlijden aan een coronaire hartziekte of CVA. Het gebruik van TGA's was niet geassocieerd met een verhoogd risico. In vergelijking met de controlegroep waren de volledig gecorrigeerde HR's voor dood aan coronaire hartziekte 1,38 (95%-BI: 1,08-1,76) voor de groep die geen antipsychotica kreeg, 0,86 (95%-BI: 0,52-1,41) voor de groep op TGA's en 2,12 (95%-BI: 1,82-2,47) voor de groep die enkel conventionele producten kreeg (16).

Een grote, goed uitgevoerde farmaco-economische studie met meer dan 90.000 mensen die antipsychotica kregen vond een 1,99 tot 2,26 keer hoger risico van plotse dood bij actuele gebruikers van zowel TGA's als oudere antipsychotica (108). Het verhoogde risico werd niet aangetroffen bij mensen die enkel in het verleden antipsychotica gebruikten; ook hier was er geen verschil tussen nieuwe en oude antipsychotica. De onderliggende redenen voor deze bevindingen konden in deze studie niet achterhaald worden.

Op dit ogenblik ontbreken gegevens over de effecten van de verschillen tussen TGA's met betrekking tot gewichtstoename, risico van dyslipidemie, diabetes en harde uitkomsten zoals niet-fatale en fatale CVZ of totale mortaliteit op lange termijn.

Richtlijnen voor screening en opvolging van CVZ-risicofactoren en diabetes

In de voorbije jaren hebben zowel nationale als internationale groepen richtlijnen voor screening en monitoring voorgesteld (33, 109-118) doch deze worden nog te weinig geïmplementeerd in de routineopvolging van patiënten (61, 119-121). Er is enige evidentie voor de kosteneffectiviteit van het gebruiken van deze richtlijnen (122). De meest recente richtlijn van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) voor de behandeling van schizofrenie en aanverwante psychosen benadrukt het belang van een omvattende somatische screening, van de opvolging en van de rol van de huisarts hierin (123.) Enkele recente diabetesrichtlijnen vermelden schizofrenie en het gebruik van antipsychotica als een risicofactor voor diabetes (124, 125)

Inschatting van het CVZ-risico

De Europese richtlijnen voor de preventie van CVZ bevelen aan dat bij mensen met gekende CVZ, diabetes mellitus type 2 of 1 met microalbuminurie of mensen met een groot aantal individuele risicofactoren automatisch alle risicofactoren actief worden aangepakt (63).

Voor andere mensen stellen de richtlijnen dat de risicofactoren aangepakt moeten worden in verhouding tot het algemene CVZ-risico zoals geëvalueerd met de „Systematic coronary risk evaluation”(SCORE)-tabellen, rekening houdend met geslacht, leeftijd, systolische bloeddruk en totale cholesterol, of de verhouding van de totale tot de HDL-cholesterol (63). De bestaande SCORE-tabellen evalueren het risico voor mannen ouder dan 50 jaar en vrouwen ouder dan 55 jaar.

Recente evidentie toont aan dat mensen met ernstige psychiatrische stoornissen meestal jonger zijn, meer roken en een hogere bloeddruk hebben dan deze op wie de huidige CVZ-risicotabellen, zoals Framingham en SCORE, zijn gebaseerd. Er is nood aan validatie van de risicotabellen voor deze specifieke patiënten (21, 69, 71, 96, 122, 126).

Om ervoor te zorgen dat jonge mensen met een hoog CVZ-risico, in vergelijking met anderen van dezelfde leeftijd, ook een aangepaste behandeling kunnen krijgen, bevatten de Europese richtlijnen voor de preventie van CVZ ook een tabel met betrekking tot het relatieve risico, die gebaseerd is op rookgedrag, systolische bloeddruk en totale cholesterol (fig. 1).

Aangezien er geen aangepaste risicoscore is voor mensen met psychiatrische stoornissen die een verhoogd risico lopen op vervroegde mortaliteit door CVZ (126), is het aangewezen om de inschatting van het CVZ-risico te baseren op de SCORE-tabellen betreffende het relatieve risico (fig. 1). Zo de individuele risicofactoren sterk verhoogd zijn, moeten deze op een individuele basis aangepakt worden.

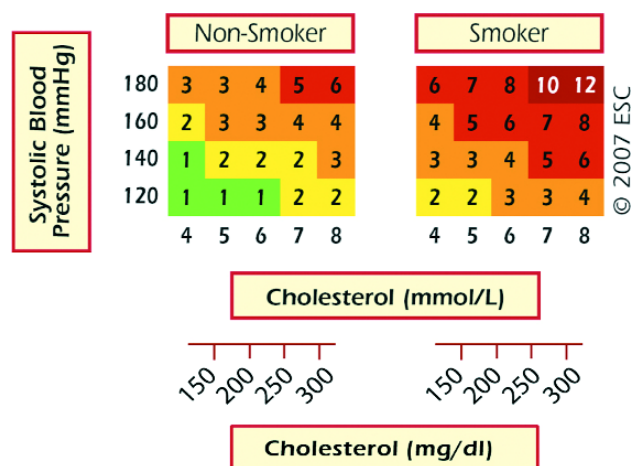


Fig. 1: Relatief risico op fatale cardiovasculaire ziekte (63).

Aangezien obesitas en andere metabole stoornissen ook geobserveerd worden bij jongeren die antipsychotica nemen, vormen zij ook een groep met een verhoogd risico (87-91). Ook hier is een nauwkeurige opvolging aangewezen van gewicht en lipiden, samen met een aangepast voedingsadvies en levensstijlinterventies zoals aanbevolen in de pediatrische richtlijnen ter zake (127).

Welke onderzoeken en wanneer?

In de algemene bevolking wordt de evaluatie van het CVZ-risico uitgevoerd in de eerstelijnsgezondheidszorg. Mensen met ernstige psychiatrische stoornissen hebben echter vaak moeilijkheden met de toegang tot de algemene gezondheidszorg. Jaarlijkse screening voor het CVZ-risico in deze populatie kan evenwel kosteneffectief zijn, gelet op de vermindering van de kosten van de behandeling van de verwikkelingen van diabetes (63, 122).

Psychiaters zijn vaak het best geplaatst om de CVZ-risicoscreening en de aanpak te coördineren, zeker indien er een systeem is van gedeelde zorg tussen algemene en specialistische gezondheidsvoorzieningen.

Het is belangrijk ook een inschatting van het CVZ-risico te bekomen bij de eerste aanmelding, zodat veranderingen doorheen de behandeling kunnen worden opgevolgd.

De anamnese en het onderzoek omvatten minimaal:

- geschiedenis van vroegere CVZ, diabetes of verwante aandoeningen
- familiale geschiedenis van vroegere CVZ, diabetes of verwante aandoeningen
- rookgewoonten
- gewicht en lengte, om een „body mass index” (BMI) te berekenen, en de buikomtrek
- nuchtere glykemie
- nuchtere lipiden: totale cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol (berekend) en HDL-cholesterol
- bloeddruk (gemiddelde van 2 metingen), pols, hart en longauscultatie, pulsaties aan de voet
- ecg.

Normale en afwijkende streefwaarden voor glucose, lipiden en bloeddruk worden aangegeven in tabel 3.

Het is aangewezen dat de eerste metingen gebeuren bij initiële presentatie voor het voorschrijven van medicijnen (fig. 2). De frequentie van latere opvolging hangt af van de persoonlijke geschiedenis van de patiënt en van de aanwezigheid van risicofactoren bij de eerste meting.

Bij patiënten met normale waarden bij een eerste meting is het aangewezen de metingen te herhalen 6 en 12 weken na het instellen van een behandeling, en nadien op zijn minst jaarlijks. De frequentie van de evaluaties hangt verder af van de aanwezigheid van risicofactoren en van de ontdekte afwijkingen. In de eerste fase van de behandeling is het belangrijk om wekelijks het gewicht te volgen om mensen te identificeren die

TABEL 3

Abnormale waarden voor belangrijke meetbare risicofactoren van cardiovasculaire ziekte (63, 140).

Abnormale waarde	
Nuchtere glucose	Afwijkende nuchtere glucose: tussen 110 en 125 mg/dl (6,1 en 7 mmol/l) Diabetes: \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
Lipiden	
Totale cholesterol	Zonder diabetes: $>$ 190 mg/dl (5 mmol/l) Diabetes: $>$ 175 mg/dl (4,5 mmol/l)
LDL-cholesterol	Zonder diabetes: $>$ 115 mg/dl (3 mmol/l) Diabetes: $>$ 100 mg/dl (2,5 mmol/l)
Bloeddruk	Zonder diabetes: $>$ 140/90 mmHg Diabetes: $>$ 130/80 mmHg

snel in gewicht veranderen na het opstarten van psychotrope medicatie.

Bij patiënten met diabetes moet de glykemiestatus (met bepaling van HbA_{1c}) regelmatig gebeuren (ongeveer om de 3 maanden) (128).

Aanpak en behandeling van CVZ-risicofactoren

De aanbevolen interventies voor de aanpak van CVZ-risicofactoren zijn samengevat in figuur 2.

Roken

Rokers moeten aangespoord worden om alle gebruik van tabak te stoppen. Patiënten die aangeven te willen stoppen, kunnen naar een specifiek rookstopprogramma worden verwezen voor ondersteuning van gedragsverandering, nicotinevervangende of andere farmacologische interventies.

De ervaring toont dat het ontraden van roken aan zowel de patiënt als de hulpverleners in instellingen en ambulante voorzieningen een nuttige eerste stap is om rookstop te bereiken (129-131).

Gewicht

Het behoud van een gezond lichaamsgewicht en een goede fysieke conditie door middel van gezonde voeding en fysieke activiteit is een essentiële component van het verlagen van het CVZ-risico. Een snelle interventie is aangewezen bij mensen die al overgewicht hebben bij de start van de behandeling of bij deze die snel in gewicht bijkomen bij de start van antipsychotica.

Patiënten moeten het advies krijgen om te vermageren bij een BMI $>$ 25 kg/m² (zeker indien $>$ 30 kg/m²) en een buikomtrek $>$ 88 cm bij vrouwen en $>$ 102 cm bij mannen.

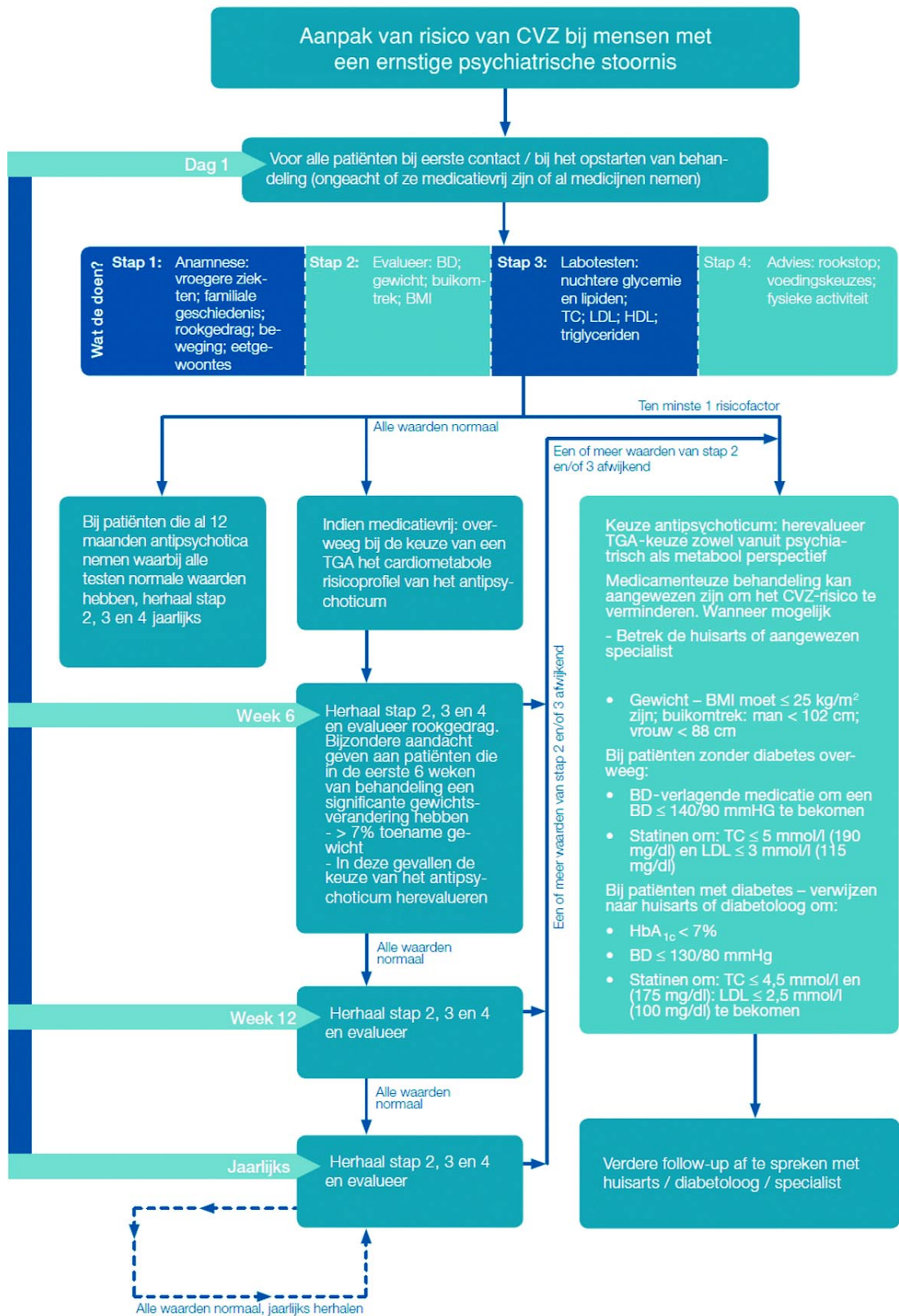


Fig. 2: Management van het risico van cardiovasculaire ziekte bij mensen met ernstige psychiatrische stoornissen.

(BD: bloeddruk; BMI: „body mass index”; CVZ: cardiovasculaire ziekte; HDL: „high density lipoproteins”; LDL: „low density lipoproteins”; TC: totale cholesterol; TGA: tweedegeneratieantipsychoticum.)

Een recente meta-analyse van 10 RCT's, met 482 patiënten behandeld met antipsychotica, evalueerde de effectiviteit van levensstijlinterventies. De studies, 2 tot 6 maanden durend, die zowel interventies omvatten om gewichtstoename te voorkomen als interventies bij reeds bestaande obesitas resulteerden in een significant gewichtsverlies (ongeveer 2,5 kg) met levensstijlverandering in vergelijking met routinezorg (132).

Steeds moet een verwijzing naar een diëtist/voedingsdeskundige/persoonlijke trainer/levensstijlprogramma overwogen worden (129, 133-135). Levensstijladvies moet informatie bevatten over zowel het belang van gezonde voeding als regelmatige fysieke activiteit (63). Patiënten moeten het advies krijgen om de meeste dagen van de week 30 minuten een matig actieve fysieke activiteit te verrichten, ten minste een stevige wandeling.

Het omschakelen naar een ander antipsychoticum moet overwogen worden bij personen met een significante gewichtstoename, zeker wanneer de therapeutische respons beperkt is.

Er zijn verschillende farmacologische strategieën uitgeprobeerd om gewichtstoename door medicijnen te voorkomen of om te keren. Geen enkel medicijn bleek erg effectief te zijn, hoewel een systematisch overzicht enige evidentie toonde voor metformine om bij zowel adolescenten als volwassenen door TGA's geïnduceerde gewichtstoename te beperken (136, 137). Grotere en langer durende studies blijven nodig, maar metformine kan overwogen worden bij mensen met bijkomende risicofactoren zoals reeds bestaande metabole afwijkingen en/of een familiale belasting voor diabetes.

Diabetes en nuchtere glykemie

De Wereldgezondheidsorganisatie definieert diabetes met een nuchtere glykemie ≥ 126 mg/dl (125, 138-140). Bij asymptomatische personen moet de diagnose worden bevestigd door een nuchtere meting op een andere dag. De bepaling van HbA_{1c} kan mogelijk in de toekomst gebruikt worden om een diagnose van diabetes te stellen (141).

Bij alle vormen van diabetes zal een slechte glykemiecontrole resulteren in complicaties van diabetes. Deze omvatten diabetische neuropathie, diabetische retinopathie, nierziekte en een verhoogd risico van infecties. Het doel van goede metabole controle is het bereiken een HbA_{1c} -waarde van $< 7\%$.

Patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben meestal nood aan een bijkomende medicamenteuze behandeling, maar deze hoeft niet anders te zijn dan die bij de algemene bevolking, waarvoor er vanuit de EASD en de American Diabetes Association (ADA) richtlijnen zijn ontwikkeld (128).

Psychiatrische centra moeten samenwerken met centra voor diabeteszorg om te komen tot gedeelde zorg voor mensen met een psychiatrische stoornis en diabetes. Voor mensen die nood hebben aan een behandeling met insuline zouden diabetesverpleegkundigen

beschikbaar moeten zijn op verzoek van psychiatrische voorzieningen.

Patiënten met een diagnose van diabetes moeten regelmatig contact hebben met een somatisch arts en/of een diabetesverpleegkundige, de frequentie is afhankelijk van de gekozen behandeling. Nuchtere glucose en HbA_{1c} moeten regelmatig gecontroleerd worden (om de 3 tot 6 maanden). Jaarlijks is er een evaluatie van alle CVZ-risicofactoren, urinaire albumine-excretie en creatinine, een oogonderzoek met ideaal een fundusfoto, en een voetonderzoek om vroege tekens van complicaties vast te stellen (128).

Behandeling met insuline wordt enkel gestart door een arts met expertise in de behandeling van diabetes. De preventie van hypoglykemie moet bijzondere aandacht krijgen. Het voorkomen van hypoglykemie wordt het best bereikt als zowel de patiënt als zijn familie betrokken zijn in de educatie met betrekking tot de risico's en gevolgen van hypoglykemie. Educatie van patiënten die insuline krijgen, omvat glucosemetingen en de aanpassing van de dosis gebaseerd op bloedwaarden.

Patiënten met een afwijkende nuchtere glykemie (tussen 110 en 125 mg/dl) lopen een hoger risico van de ontwikkeling van diabetes en een verhoogd CVZ-risico. Het is noodzakelijk dat deze patiënten minimaal een jaarlijkse controle van de glucose en het CVZ-risico krijgen (128, 139, 140). Bij mensen met een psychiatrische stoornis en bij de aanwezigheid van meerdere CVZ-risicofactoren is een meer intensieve opvolging aangewezen.

In verschillende studies werd aangetoond dat levensstijlinterventies effectief zijn in de preventie van diabetes (142, 143). Deze programma's omvatten dieetaanpassingen, gewichtsverlies en opgedreven fysieke activiteit. De principes zijn gelijkaardig aan deze die gebruikt worden bij de hierboven beschreven levensstijlprogramma's voor mensen met psychiatrische stoornissen. Hoewel dit niet formeel is onderzocht, kan verwacht worden dat deze programma's ook hun voordeel kunnen hebben in de preventie van diabetes bij deze groep.

Het „Diabetes prevention program” heeft ook bewezen dat metformine gepaard gaat met een vermindering van de incidentie van diabetes. Een consensus omtrent de preventie van diabetes adviseert metforminegebruik enkel bij mensen met een sterk verhoogd risico (afwijkende nuchtere glucose en/of afwijkende glucosetolerantie, obesitas en jonger dan 60 jaar met ten minste een andere risicofactor voor diabetes). In het Diabetes prevention program was metformine het meest effectief in vergelijking met een levensstijlinterventie bij mensen met een BMI van ten minste 35 kg/m^2 en deze die jonger dan 60 jaar waren (144).

Er is preliminaire evidentie dat metformine bij mensen met psychiatrische stoornissen een verbetering geeft van de insulinegevoeligheid, glucose en HbA_{1c} (136, 137). In de afwezigheid van langetermijnstudies over de combinatie van antipsychotica en metformine kan

het gebruik ervan overwogen worden bij mensen met een hoog risico van diabetes.

Nuchter lipidenprofiel

De aanpak van afwijkende serumlipiden moet kaderen in de context van de evaluatie van het globale CVZ-risico (fig. 1).

De richtwaarden voor totale cholesterol en LDL-cholesterol zijn respectievelijk < 190 mg/dl en < 115 mg/dl. Voor mensen met bestaande CVZ of diabetes gelden strengere normen, nl. < 175 mg/dl en < 100 mg/dl (tabel 3).

Patiënten moeten gestimuleerd worden om mager vlees, vis en weinig vet bevattende zuivelproducten te eten. Verzadigde vetten dienen vervangen te worden door onverzadigde vetten uit plantaardige of mariene bronnen (63). Mensen met verhoogde cholesterolwaarden kunnen normale waarden bereiken door dieetmaatregelen, maar sommigen zullen vetverlagende medicijnen, meestal statinen, nodig hebben.

Het is ondertussen aangetoond dat een behandeling met statinen effectief is bij mensen met psychiatrische stoornissen en een belangrijke dyslipidemie (145, 146). Psychiaters die betrokken zijn bij patiënten die een farmacologische behandeling van dyslipidemie volgen, moeten mee toezien op de opvolging van de leverfunctie en creatininekinasewaarden.

Indien het SCORE-CVZ-risico verhoogd is (SCORE $\geq 5\%$ risico voor fatale CVZ over 10 jaar), moet de cholesterol verminderd worden tot < 190 mg/dl of < 175 mg/dl bij mensen met bestaande CVZ en/of diabetes.

Bloeddruk

Hoge bloeddruk wordt bij psychiatrisch zieke mensen vaak gemist. Een richtwaarde van $< 140/90$ mmHg wordt aanbevolen.

Veranderingen van levensstijl, zoals rookstop, verminderde zoutinname, gewichtsverlies en meer fysieke activiteit, kunnen voldoende zijn om een matig verhoogde bloeddruk te normaliseren. Sommige patiënten kunnen behoefte hebben aan een farmacologische interventie. De recente Europese richtlijnen benadrukken de keuze van een antihypertensivum dat het best aansluit bij de individuele noden van de patiënt (63, 147).

Aanpak van CVZ-risicofactoren die verbonden zijn aan neveneffecten van medicijnen

Bij de keuze van een psychotrope behandeling moet rekening gehouden worden met de mogelijke impact van verschillende producten op de CVZ-risicofactoren, zeker bij patiënten die overgewicht, diabetes of al een hoog CVZ-risico hebben. Het maken van klinische beslissingen is complex en dient rekening te houden met de

efficaciteit. Zo kan een dilemma optreden bij de keuze voor clozapine, aangeraden door verschillende richtlijnen als het meest aangewezen antipsychoticum voor mensen met therapieresistente schizofrenie, maar dat anderzijds ook geassocieerd is met het grootste risico voor gewichtstoename en aanverwante CVZ-risicofactoren.

Besluit

De European Psychiatric Association (EPA) publiceert met steun van de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de European Society of Cardiology (ESC) dit statement met als doel de zorg voor mensen met ernstige psychiatrische stoornissen te verbeteren. De doelstelling is om de samenwerking tussen verschillende gezondheidswerkers te verbeteren, gedeelde zorg te realiseren en de kennis van psychiaters, huisartsen en specialisten te verhogen om te komen tot een aangepaste screening en opvolging van cardiovasculaire risicofactoren en diabetes.

De wetenschappelijke verenigingen, betrokken bij de ontwikkeling van dit statement, benadrukken dat meer onderzoek nodig is naar de cardiovasculaire stoornissen bij mensen met ernstige psychiatrische problemen.

Dankbetuiging

De Nederlandse en de Franse vertalingen werden ondersteund door een beurs van de Belgische Schizofrenie Liga.

De auteurs danken alle leden en medewerkers van de European Psychiatric Association (EPA), de European Association for the study of Diabetes (EASD) en de European Society of Cardiology (ESC) die bij hebben gedragen tot het tot stand komen van dit „position statement”.

Mededeling

Dit document werd geschreven zonder steun van de farmaceutische industrie.

Prof. De Hert heeft beurzen en honoraria ontvangen van Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck JA, Pfizer and Sanofi-Aventis.

Prof. Dekker heeft beurzen en honoraria ontvangen van Astra Zeneca, Bayer, Merck & Co Inc, Novartis, Novo Nordisk, en Pfizer.

Dr. Kahl heeft honoraria ontvangen van Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Otsuka and Wyeth.

Prof. Wood heeft beurzen en honoraria ontvangen van Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Servier Laboratories and Sun Pharma, India.

Prof. Holt heeft beurzen en honoraria ontvangen van Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk.

Prof. Möller heeft beurzen en honoraria ontvangen van Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sepracor, Servier en Wyeth.

Verklarende woordenlijst

Betrouwbaarheidsinterval (BI)

Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zou herhaald worden, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt.

Hazard ratio (HR)

De „hazard ratio” is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het regressiemodel van Cox. Dit is een statistisch model om een overlevingscurve te berekenen dat rekening houdt met de invloed van covariabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen.

Oddsratio (OR)

De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De oddsratio (OR) is de verhouding van twee odds.

In een patiënt-controleonderzoek is de OR een inschatting van het relatief risico. Indien de prevalentie van de onderzochte aandoening laag is, kan de OR worden geïnterpreteerd als een relatief risico.

Risico

Een risico is een kans op een gebeurtenis.

In een cohortonderzoek, waarin het verband onderzocht wordt tussen blootstelling aan een bepaalde risicofactor en een uitkomst zoals een ziekte, kan het risico van deze uitkomst berekend worden voor de personen in de blootgestelde groep en voor de personen die niet aan deze risicofactoren waren blootgesteld.

In een interventieonderzoek (RCT), waar het effect van een interventie op een bepaalde (meestal gewenste) uitkomst (zoals bv. „genezing” of „verdwijning van de koorts” ...) onderzocht wordt, kan de kans (het risico) op deze uitkomst berekend worden voor de interventiegroep.

Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het **relatief risico** (RR). In een cohortonderzoek is dit RR een schatting van het aantal malen dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit RR een schatting van het aantal malen dat de kans op een uitkomst (bv. „genezing”) in de interventiegroep ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controle-groep. RR heeft geen dimensie.

Standardized mortality ratio (SMR)

Het aantal geobserveerde overlijdens gedeeld door het aantal verwachte overlijdens. Het is een indirecte

standaardisering, gebaseerd op het sterftecijfer in de bevolking. Dit getal wordt meestal als percentage weergegeven (vermenigvuldigd met 100). Een SMR van 1,5 of 150% wil zeggen dat in de onderzoekspopulatie het sterftecijfer 50% hoger ligt dan in de standaardpopulatie.

(Bron: Van Diel M. Verklarende woordenlijst voor evidence-based medicine. Gent: Minerva, 2003.)

Abstract

Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness

Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC)

Compared to the general population people with severe mental illnesses, such as schizophrenia, depression or bipolar disorder, have worse physical health and a reduced life expectancy. The excess cardiovascular mortality associated with schizophrenia and bipolar disorder is attributed in part to an increased risk of the modifiable coronary heart disease risk factors: obesity, smoking, diabetes, hypertension, and dyslipidaemia. Antipsychotic medication and possibly other psychotropic medication like antidepressants may induce weight gain or worsen other metabolic cardiovascular risk factors. Patients often have only limited access to general healthcare with less opportunity for cardiovascular risk screening and prevention than may be expected in a non-psychiatric population

The European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) published this statement with the aim to improve the care of patients suffering from severe mental illness (1). The intention is to initiate co-operation and share care between the different health care professionals as well as to increase the awareness of psychiatrists and primary care physicians to screen and treat cardiovascular risk factors and diabetes caring for patients with severe mental illness.

Literatuur

1. DE HERT M, DEKKER JM, WOOD D, KAHL KG, HOLT RI, MÖLLER HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009; 24: 412-424.
2. 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: 514-519.
3. LAURSEN TM, MUNK-OLSEN T, AGERBO E, GASSE C, MORTENSEN PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and

- mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 713-720.
4. LEUCHT S, BURKARD T, HENDERSON J, MAJ M, SARTORIUS N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 317-333.
 6. WEINMANN S, READ J, ADERHOLD V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2009; 113: 1-11.
 7. SAHA S, CHANT D, McGRATH J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123-1131.
 15. HENNEKENS CH, HENNEKENS AR, HOLLAR D, CASEY DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 151: 1115-1121.
 17. ÖSBY U, CORREIA N, BRANDT L, EKBOM A, SPARÉN P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45: 21-28.
 24. DE HERT M, SCHREURS V, SWEERS K, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; 101: 295-303.
 25. DE HERT M, SCHREURS V, VANCAMPFORT D, VAN WINKEL R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8: 15-22.
 27. HERMAN G, VAN EYCK D, SCHEEN A, DE HERT M. Metabole stoornissen bij patiënten met schizofrenie behandeld met tweedegeneratieantipsychotica. *Tijdschr Geneesk* 2007; 63: 859-869.
 30. NEWCOMER JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 Suppl 1: 1-93.
 33. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
 34. BAKER RA, PIKALOV A, TRAN QV, KREMENTETS T, ARANI RB, DORAISWAMY PM. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: A Systematic Bayesian Signal Detection Analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42: 11-31.
 37. HENDERSON DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 6: 11-20.
 39. SCHEEN AJ, DE HERT MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33: 169-175.
 42. TSCHONER A, ENGL J, LAIMER M, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1356-1370.
 45. ANGST F, STASSEN HH, CLAYTON PJ, ANGST J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68: 167-181.
 49. GOLDEN SH, LAZO M, CARNETHON M, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008; 299: 2751-2759.
 55. RUBIN RR, MA Y, MARRERO DG, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2008; 31: 420-426.
 60. DRUSS BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 40-44.
 63. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: E1-E40.
 64. CAPASSO RM, LINEBERRY TW, BOSTWICK JM, DECKER PA, ST SAUVER J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008; 98: 287-294.
 65. COLTON CW, MANDERSCHIED 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.
 71. DAUMIT GL, GOFF DC, MEYER JM, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008; 105: 175-187.
 72. DE HERT M, VAN WINKEL R, VAN EYCK D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 14.
 88. CORRELL CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 26-36.
 89. KRZYZHANOVSKAYA LA, ROBERTSON-POLOUCH CK, XU W, CARLSON JL, MERIDA KM, DITTMANN RW. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 247-258.
 90. KUMRA S, OBERSTAR JV, SIKICH L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 60-71.
 93. ALLISON DB, NEWCOMER JW, DUNN AL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009; 36: 341-350.
 95. LEUCHT S, CORVES C, ARBTER D, ENGEL RR, LI C, DAVIS JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
 96. GOFF DC, SULLIVAN LM, McEVOY JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80: 45-53.
 97. KAHN RS, FLEISCHHACKER WW, BOTER H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. EUFEST study group. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097.
 98. LIEBERMAN JA, STROUP TS, McEVOY JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
 100. SIMON V, VAN WINKEL R, DE HERT M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose-dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009; 470: 1041-1050.
 108. RAY WA, CHUNG CP, MURRAY KT, HALL K, STEIN CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-235.
 111. CITROME L, YEOMANS D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *J Psychopharmacol* 2005; 19 Suppl 6: 102-109.
 112. COHN TA, SERNYAK MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 492-501.
 113. DE HERT M, VAN EYCK D, DE NAYER A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 Suppl 2: S11-S15.
 115. MARDER SR, ESSOCK SM, MILLER AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334-1349.
 117. VAN WINKEL R, DE HERT M, VAN EYCK D, et al. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1493-1500.
 120. HAUPT DW, ROSENBLATT LC, KIM E, BAKER RA, WHITEHEAD R, NEWCOMER JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 345-353.
 127. DANIELS SR, GREER FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Committee on Nutrition. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.

128. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 *Suppl 1*: S13-S61.
138. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 *Suppl 1*: S63-S67.
139. FAROUHI NG, BALKAU B, BORCH-JOHNSEN K, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *EDEG. Diabetologia* 2006; 49: 822-827.
141. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.
142. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
144. NATHAN DM, DAVIDSON MB, DEFONZO RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2007; 30: 753-759.
145. DE HERT M, KALNICKA D, VAN WINKEL R, et al. Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1889-1896.
147. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536.

De volledige literatuurlijst is te bekomen op de redactie van het Tijdschrift (Leuven).