

Eine Konsensus-Erklärung der European Psychiatric Association (EPA) zu kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes bei Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung

Unterstützt von der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der European Society of Cardiology (ESC)*

M. De Hert^a, J.M. Dekker^b, D. Wood^c, K.G. Kahl^d, R.I.G. Holt^e, H.-J. Möller^f

Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung wie einer Schizophrenie, Depression oder bipolaren Störung haben eine schlechtere körperliche Gesundheit und eine eingeschränkte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dieser Anstieg der Mortalität bei Patienten mit einer Schizophrenie oder bipolaren Störung ist zum Teil einem erhöhten Risiko für das Auftreten beeinflussbarer, kardiovaskulärer Risikofaktoren zuzuschreiben wie Adipositas, Rauchen, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Dyslipidämie. Antipsychotika und möglicherweise auch andere psychotrope Substanzen, wie Antidepressiva, können zu einer Gewichtszunahme führen oder andere metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren erhöhen. Diese Patienten haben möglicherweise auch einen eingeschränkten Zugang zu medizinischen Versorgungseinrichtungen und somit geringere Möglichkeiten, ein Screening oder Präventionsmaßnahmen bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils in Anspruch zu nehmen als es bei nicht psychisch Kranken der Fall ist. Die *European Psychiatric Association* (EPA) hat, unterstützt

von der *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) und der *European Society of Cardiology* (ESC) diese Konsensus-Erklärung erstellt, mit dem Ziel, die Versorgung von Patienten, die an einer schweren psychischen Erkrankung leiden, zu verbessern. Hierdurch soll zum einen eine optimierte interdisziplinäre Versorgung dieser Patienten erreicht werden, zum anderen soll das Bewusstsein von Psychiatern und Ärzten der medizinischen Grundversorgung geschärft werden, bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen kardiovaskuläre Risikofaktoren und das mögliche Auftreten eines Diabetes mellitus zu untersuchen und zu behandeln.

Psychopharmakotherapie 2010;17:
x-y.

1. Einleitung

Menschen, die an einer schweren psychischen Erkrankung, wie einer Schizophrenie, Depression oder bipolaren Störung leiden, haben eine schlechtere körperliche Gesundheit und eine verringerte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [58, 82, 84, 124]. Es gibt Hinweise, dass diese Menschen eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortali-

tätsrate haben und dass die Diskrepanz bezogen auf die Mortalität zwischen psychisch Kranken und der Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat [113]. Dieser Anstieg der Mortalitätsrate geht nicht nur auf erhöhte Suizidalität zurück. Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen haben auch aufgrund körperlicher Erkrankungen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die häufigste Ursache sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen ist multifaktoriell und schließt genetische Faktoren, die individuelle Lebensführung sowie krankheits- und behandlungs-

*Die englische Originalversion ist erschienen in *Eur Psychiatry* 2009;24:412–24.

^a Klinik für Psychiatrie, Katholische Universität, Leuven Campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgien; E-Mail: marc.de.hert@uc-kortenberg.be

^b Abteilung für Epidemiologie und Biostatistik und EMGO, Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, Holland

^c National Heart and Lung Institute Cardiovascular Science, Imperial College, Charing Cross Campus, W6 8RP London, England

^d Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße, 1, 30625 Hannover, Deutschland

^e Endocrinology & Metabolism, Developmental Origins of Health and Disease, School of Medicine, Universität von Southampton, Southampton SO16 6YD, United Kingdom

^f Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München, Deutschland

spezifische Aspekte mit ein. Schwer psychisch kranke Menschen leiden mit höherer Wahrscheinlichkeit an Übergewicht, rauchen häufiger und leiden öfter an Diabetes mellitus, Hypertonus und einer Dyslipidämie [31, 39, 45, 46, 93, 99, 100, 121]. Eine positive Familienanamnese für einen Diabetes ist häufiger anzunehmen und die psychische Erkrankung ist mit einer chronischen Erhöhung von Stresshormonen assoziiert. Eine antipsychotische Behandlung kann eine Gewichtszunahme induzieren oder metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren verschlimmern [5, 51, 61, 64, 99, 100, 116, 117, 119, 129, 134, 136]. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass bei Patienten mit bipolaren Störungen, einer Depression in der Vorgeschichte oder während einer Antidepressiva-Therapie ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht. [8, 12, 13, 15, 16, 25, 27, 38, 67, 71, 72, 75, 91, 92, 112, 114, 135]. Die wissenschaftliche Literatur hinsichtlich solcher Effekte, die durch Medikamente wie Antidepressiva oder Mood Stabilizer, die bei der Behandlung von uni- oder bipolaren Störungen eingesetzt werden, ausgelöst werden, ist gegenwärtig weniger umfangreich als die für Antipsychotika [11, 12, 15, 91, 92, 141].

Trotz des erhöhten Risikos für Diabetes und kardiovaskulärer Ereignisse haben viele Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen einen eingeschränkten Zugang zu allgemeiner medizinischer Versorgung und geringere Chancen auf ein Screening oder eine Präventionsmaßnahmen bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils, als dies bei nicht-psychisch Kranken der Fall ist [49, 58, 82, 84, 87]. Geringere Behandlungsraten von Hypertonus, Dyslipidämie und Diabetes wurden bei Patienten mit einer Schizophrenie berichtet [96]. Der fehlende Konsensus darüber, wer für die allgemeinen Gesundheitsbedürfnisse von Patienten mit psychischen Erkrankungen zuständig ist, hat dazu geführt, dass kontinuierlich versäumt wurde, geeignete Leistungen anzubieten.

Psychiater und Ärzte der medizinischen Grundversorgung sollten eine aktive

Rolle dabei spielen, dass Patienten mit psychischen Erkrankungen nicht benachteiligt sind. Entsprechende Maßnahmen sollten eine Untersuchung und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Diabetes als Teil der Versorgung ihrer psychiatrischen Patienten, beinhalten. Falls angezeigt, sollte ein gemeinsamer Behandlungsplan mit Kardiologen, Diabetologen, spezialisiertem Pflegepersonal oder anderen Spezialisten erstellt werden.

Das Ziel der European Psychiatric Association (EPA), der European Association of the Study of Diabetes (EASD) und der European Society of Cardiology (ESC) ist es, bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren und die Behandlung des Diabetes zu optimieren, um die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten zu verbessern. Dies soll die Belastungen, die durch körperliche Erkrankungen entstehen, für Patienten, Angehörige und die Gesundheitspflege reduzieren.

Basierend auf einer Zusammenfassung von Daten, wonach Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes haben, wurde diese Konsensus-Erklärung von der EPA in Zusammenarbeit mit der EASD und der ESC erstellt. Sie stützt sich auf die Leitlinien der ESC und der EASC [59].

2. Wer hat ein erhöhtes Risiko und warum?

2.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Epidemiologische Studien haben eine kontinuierliche Zunahme der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit einer Schizophrenie, einer bipolaren Störung und einer Depression gezeigt [8, 15, 17, 18, 24, 26, 35, 82, 83, 106, 107, 113, 124]. Eine neue Metaanalyse aus 37 Studien, die in 25 Ländern durchgeführt wurden, zeigte, dass bei einer geschätzten Anzahl von 23 000 Todesfällen Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung eine mittlere standardisierte Gesamtmortalitätsrate von 2,58 aufwiesen (90%-Quantilsintervall

1,18–5,76) (2,41 für alle natürlichen Todesursachen [90%-Quantilsintervall 0,99–4,10], 7,5 für alle unnatürlichen Todesursachen [90%-Quantilsintervall 5,56–12,73]) [113]. Die mediane Gesamtmortalitätsrate für kardiovaskuläre Erkrankungen lag bei 1,79 (90%-Quantilsintervall 1,11–3,60). Die mediane Gesamtmortalitätsrate für Patienten mit einer Schizophrenie lag in den 1970er Jahren bei 1,84, in den 1980er Jahren bei 2,98 und in den 1990er Jahren entsprechend bei 3,20, was eine Zunahme gesundheitlicher Ungleichheiten mit einer Zunahme des Mortalitätsgefälles über die Zeit demonstriert.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich in großen Studien bei Patienten mit affektiven Erkrankungen mit einer allgemeinen Gesamtmortalitätsrate von 1,23 bis 2,50 [8]. In einem Teilsatz von 400 Patienten mit einer unipolaren Depression oder bipolaren Störung, die über 34–38 Jahre untersucht wurden, betrug die Gesamtmortalität für eine koronare Herzerkrankung 1,61 (Konfidenzintervall 1,31–3,54). Verglichen mit gesunden Frauen waren Frauen mit einer Depression insbesondere durch koronare Herzerkrankungen gefährdet (Gesamtmortalitätsrate 1,7, Konfidenzintervall 1,34–2,14), während Männer eine erhöhte zerebrovaskuläre und vaskuläre Mortalität aufwiesen (Gesamtmortalität 2,21, Konfidenzintervall 1,29–3,54). Die Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Studie, eine 13-Jahres-Follow-up-Studie einer repräsentativen amerikanischen Stichprobe, untersuchte häufige psychiatrische Erkrankungen und zeigte ein 4,5fach erhöhtes Odds-Ratio für myokardiale Infarkte bei Patienten mit einer Depression [57, 109].

Die Ursachen der Zunahme an koronaren Herzerkrankungen ist multifaktoriell und schließt genetische Faktoren, die individuelle Lebensführung sowie krankheits- und behandlungsspezifische Effekte mit ein. Ein Anstieg der Mortalität der kardiovaskulären Herzerkrankung in Zusammenhang mit einer schizophrenen Erkrankung, einer uni- und bipolaren Störung wird im Wesentlichen dem 1,5fach erhöhten Risiko der modi-

Mit der Bitte um Korrektur

Tab. 1. Geschätzte Prävalenz und relatives Risiko der modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit einer Schizophrenie und bipolaren Störung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [39,47]

Modifizierbare Risikofaktoren	Geschätzte Prävalenz und relatives Risiko (RR)	
	Schizophrenie	Bipolare Störung
Adipositas	45–55 % RR: 1,5–2	21–49 % RR: 1–2
Rauchen	50–80 % RR 2–3	54–68 % RR: 2–3
Diabetes mellitus	10–15 % RR: 2	8–17 % RR: 1,5–2
Art. Hypertonie	19–58 % RR: 2–3	35–61 % RR: 2–3
Dyslipidämie	25–69 % RR ≤5	23–38 % RR: ≤3
Metabolisches Syndrom	37–63 % RR: 2–3	30–49 % RR: 1,5–2

fizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren Übergewicht, Rauchen, Diabetes, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie in diesen Patientengruppen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zugeschrieben (**Tab. 1**) [5, 9, 13, 16, 33, 39, 41, 43, 47, 64, 65, 74, 88, 94, 99, 100, 116, 117, 121, 129, 133, 135, 136].

In den USA waren 68 % von 689 schizophrenen Patienten, die an der Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Studie teilnahmen, Raucher im Vergleich zu 35 % in der gematchten Kontrollgruppe. 13 % der Patienten hatten einen Diabetes, im Vergleich zu 3 % der Kontrollgruppe, und 27 % gegenüber 17 % litten an arterieller Hypertonie [60]. Patienten mit einer Schizophrenie hatten zudem signifikant niedrigere HDL-Cholesterolspiegel. Ungefähr ein Drittel der Patienten der CATIE-Studie hatte zu Beginn sowohl metabolische als auch kardiovaskuläre Risikofaktoren [93].

In einer Metaanalyse, die 12 Studien zu arterieller Hypertonie und 11 Studien zu Dyslipidämie einschloss, ergab sich ein Risikoquotient von 1,11 (0,91 bis 1,35) für das Auftreten einer Hypertonie. In einigen Studien konnte bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen zwar keine Erhöhung des Gesamtcholesterols (mittlerer Unterschied –1,10 [–0,55 zu 0,36]), aber ein erniedrigter HDL-Cholesterolspiegel und erhöhte Triglycerid-Werte gefunden werden [104].

Ein erhöhtes Risiko für Übergewicht, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 wurde auch bei klinischen Studienpopulationen von affektiv erkrankten Patienten festgestellt [12, 15, 27, 38, 67, 75, 88, 91, 94].

Trotz der hohen Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren gibt es Hinweise darauf, dass diese beeinflussbaren Risikofaktoren „unterbehandelt“ sind. In der CATIE-Studie erhielten 88 % der Patienten mit einer Dyslipidämie keine entsprechende Behandlung, während 62 % derer, die an einer arteriellen Hypertonie litten, und 38 % der Patienten mit Diabetes ebenfalls keine Behandlung bekamen [96]. Die hohe Prävalenz der nicht erfolgten Behandlungen bei kardiovaskulären Risikofaktoren wurde kürzlich in einer Studie an 2463 Patienten mit einer Schizophrenie aus 12 europäischen Ländern bestätigt [45]. Insgesamt wurden 10,9 % der Patienten gegen ihre arterielle Hypertonie, 7,1 % gegen ihre Lipidstörung und 3,5 % gegen den Diabetes mellitus Typ 2 behandelt. Ein biochemischer Nachweis der Hyperglykämie und Dyslipidämie wurde hingegen bei 26 % und 70 % der Patienten gefunden. Eine unbehandelte arterielle Hypertonie konnte bei 39 % der Patienten festgestellt werden.

Eine ungesunde Lebensführung, einschließlich schlechter Ernährungsgewohnheiten und wenig körperlicher Bewegung trägt wahrscheinlich zu dem ungünstigen Risikoprofil bei Patienten mit einer schwerwiegenden psychischen Erkrankung bei. Angesichts von Gewichtszunahme und anderen metabolischen Auffälligkeiten durch die Behandlung mit Antipsychotika der zweiten Generation (SGA) ist es jedoch schwer, den tatsächlichen Beitrag zur Risikoerhöhung von Herz-Kreislauf-erkrankungen durch die psychische Erkrankung und durch die Behandlung per se zu differenzieren [5, 99, 100, 116, 117, 119, 130].

Eine große laufende prospektive Studie hat bestätigt, dass viele Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung bereits signifikante metabolische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt ihrer ersten Krankheitsepisode aufweisen [43]. 27 % der Patienten hatten erhöhte Gesamtcholesterolvereife bei ihrer ersten Episode, bei langer Krankheitsdauer sind bis zu 61 % der Patienten betroffen. Zusätzlich wurde bei ersterkrankten Psychosepatienten eine veränderte Körperfettverteilung mit erhöhter intra-abdomineller Fettansammlung im Gegensatz zu subkutanem Fettgewebe gefunden, was als eigenständiger, starker prognostischer Marker für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung gilt [77, 108, 126, 127]. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass metabolische Veränderungen schon vor der psychopharmakologischen Behandlung bestehen können. Zudem bestätigt dies die Hypothese, dass metabolische Veränderungen neben soziodemographischen Faktoren und möglichen genetischen oder biologischen Faktoren, ein inhärenter Bestandteil einer schizophrenen Erkrankung sind [100, 116, 117, 119, 130].

Dysregulationen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und immunologische Veränderungen wie veränderte Zytokinausschüttungen kommen häufig bei Depressionen und Psychosen vor [111]. Diese Ergebnisse spielen möglicherweise in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle und können einen Einblick geben, inwieweit die psychische Erkrankung selbst zu der Entstehung des erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils beiträgt.

Außerdem scheint es einen direkten Effekt der antipsychotischen Medikation auf die laufende Entstehung von kardiovaskulären Risikofaktoren zu geben [97, 116, 117, 130].

2.2. Diabetes mellitus

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz für das Auftreten eines Diabetes mellitus bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 2 bis 3fach er-

höht ist. Auch einige Querschnitts-Studien haben darauf hingedeutet, dass die entsprechende Prävalenzrate bei schizophrenen Patienten etwa 10–15% über der der Normalbevölkerung liegt [68]. Die Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study fand bei depressiven Patienten ein erhöhtes Odds-Ratio für Typ-2-Diabetes (OR=2,2) und Myokardinfarkte (OR=4,5) [50, 57, 109].

Eine große, noch laufende Studie in Belgien hat bestätigt, dass eine signifikante Anzahl von schizophrenen Patienten schon einen Diabetes mellitus zum Zeitpunkt ihrer ersten Krankheitsepisode hat [43]. Eine Zunahme der Prävalenzrate von 3% bei ersterkrankten Patienten oder solchen, die nicht länger als 2 Jahren in Behandlung waren, bis zu 16,5% bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 20 Jahren wurde zudem berichtet. In dieser Studie ist die Prävalenz für das Auftreten eines Diabetes mellitus bei schizophrenen Patienten im Alter zwischen 15 und 25 Jahren fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Obwohl es bei Patienten mit bipolaren Störungen weniger Daten gibt, ist auch hier die Prävalenzrate für das Auftreten eines Diabetes mellitus erhöht. Eine systematische Literaturübersicht von McIntyre und Kollegen von allen hierzu publizierten Artikeln zwischen 1966 und 2004 fand eine bis zu 3fach erhöhte Prävalenzrate bei bipolaren Patienten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung [91].

Die Ursache für eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus bei Patienten mit einer Schizophrenie oder einer bipolaren Störung ist, ähnlich wie bei dem Risiko für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, multifaktoriell und schließt genetische Faktoren, die individuelle Lebensführung sowie krankheits- und behandlungsspezifische Effekte mit ein. Eine Zunahme an typischen Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes, wie zum Beispiel eine positive Familienanamnese, Adipositas und wenig körperliche Bewegung, tragen wohl wesentlich zu dem erhöhten Risiko bei. Es

scheint wahrscheinlich, dass diese Risikofaktoren einen ähnlichen Einfluss wie in der Allgemeinbevölkerung haben, da eine frühere Studie zeigen konnte, dass das Auftreten eines Diabetes mit dem Alter und einer positiven Familienanamnese das Risiko bei schizophrenen Patienten, an einem Diabetes zu erkranken, um das 3fache erhöhte [81]. Keine Studie hat jedoch das anteilige Risiko dieser klassischen Risikofaktoren des Diabetes mellitus bei Patienten untersucht, welche mit Antipsychotika behandelt wurden. Die Effekte von antipsychotischen Medikamenten werden im nächsten Abschnitt diskutiert.

Die Assoziation zwischen Depression und Diabetes ist komplex und es gibt Hinweise darauf, dass dieser Zusammenhang bidirektional ist [16, 67, 112]. Patienten mit einem bekannten Diabetes haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko, eine Depression zu bekommen, während eine Depression als Risikofaktor für das Auftreten eines Diabetes mellitus gilt. Es gibt verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für diesen Zusammenhang, die von „psychischem Stress“ durch die Diagnose und die Behandlung der körperlichen Erkrankung, über metabolische Veränderungen, die zu Beeinträchtigungen der Stimmung führen können, bis hin zu Veränderungen der Zytokine und Stresshormone reichen.

3. Psychopharmakologische Behandlung und Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung

Eine psychopharmakologische Behandlung mit Antipsychotika, Antidepressiva oder Mood Stabilizer ist ein effektiver und notwendiger Baustein bei der Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen wie der Schizophrenie oder affektiver Störungen.

Da es allgemein bekannt ist, dass Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung, die ihre Medikamente nicht nehmen, ein höheres Mortalitäts-, Suizid-, und Rehospitalisierungsrisiko haben als Patienten, die ihre Medikamente regelmäßig einnehmen, sollen

unerwünschte Auswirkungen auf den Stoffwechsel vor diesem Hintergrund gesehen werden [128]. Obwohl der Zusammenhang zwischen Antidepressiva, Mood Stabilizer und Gewichtszunahme gut beschrieben ist, ist die wissenschaftliche Literatur bezüglich der Assoziation zwischen Antidepressiva oder Mood Stabilizer und dem kardiovaskulären Risiko dürftig. Es gibt hingegen eine beträchtliche Anzahl an Veröffentlichungen zu Nebenwirkungen von Antipsychotika.

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen, ein höheres Risiko für eine Gewichtszunahme und metabolische Veränderungen hervorruft als bei Erwachsenen, die dieselben Medikamente einnehmen [32, 36, 79, 80, 103].

3.1. Gewichtszunahme

In der Akutbehandlung und der Erhaltungstherapie der Schizophrenie sowie affektiver Erkrankungen ist eine Gewichtszunahme eine häufig auftretende Nebenwirkung, die zwischen 15–72% der Patienten betrifft [1, 2, 5, 11, 29, 51, 61, 71, 85, 88, 101, 116, 117, 130]. Antidepressiva und Mood Stabilizer, wie zum Beispiel Lithium und Valproinsäure, können wohl auch eine Gewichtszunahme indizieren.

Es gibt einen deutlichen Unterschied zwischen den verschiedenen Antipsychotika, was das Risiko für eine Gewichtszunahme angeht. Eine Metaanalyse von klinischen Studien zeigte, dass nach 10 Behandlungswochen die Gewichtszunahme unter Clozapin (4,45 kg) und Olanzapin (4,15 kg) am größten war, wohingegen Quetiapin und Risperidon (2,1 kg) ein mittleres Risiko für eine Gewichtszunahme aufwiesen und Aripiprazol, Amisulprid und Ziprasidon nur einen geringen Einfluss auf das Körpergewicht hatten (<1 kg). Keines dieser Medikamente sollte aber als wirklich gewichtsneutral angesehen werden, da der Anteil der Patienten, die eine Gewichtszunahme von mehr als 7% erleiden, unter jedem Antipsychotikum größer ist als unter Placebo [29]. Hierbei sollte betont werden, dass in ei-

Mit der Bitte um Korrektur

ner Metaanalyse von Allison et al. manche der Antipsychotika der ersten Generation, wie Chlorpromazin, auch ein vergleichsweise hohes Risiko für eine Gewichtszunahme aufwiesen. Die Rangordnung bezüglich des Risikos einer Gewichtszunahme wurde auch in der kürzlich durchgeführten CATIE-Studie, der europäischen EUFEST-Studie und in Metaanalysen bestätigt [41, 60, 73, 85, 86].

Die Bandbreite der Gewichtsänderung unterliegt deutlichen interindividuellen Schwankungen, die von einer drastischen Gewichtszunahme bis hin zu einer Gewichtsabnahme reichen. Obwohl die Gewichtszunahme für jeden einzelnen nicht vorhergesagt werden kann, gibt es verschiedene demographische und klinische Merkmale, die mit einer Gewichtszunahme assoziiert sind und deshalb bei der klinischen Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollten (**Tab. 2**). Besonders Kinder und Jugendliche unterliegen einem höheren Risiko, signifikant an Gewicht zuzunehmen. Eine frühe Gewichtszunahme (>7% des Körpergewichts innerhalb der ersten 6 Wochen unter einer Olanzapin-Behandlung) scheint auch ein guter Prädiktor für eine weitere Gewichtszunahme zu sein [76]. Eine umfassende Literaturübersicht konnte, außer für Clozapin und Olanzapin, keine eindeutige Dosisabhängigkeit, bezogen auf die Dosen, die üblicherweise bei psychotischen Erkrankungen eingesetzt werden, nachweisen [118].

Unter den Antidepressiva scheinen die Trizyklika (hier vor allem Amitriptylin und Doxepin) sowie Mirtazapin und Paroxetin mit einem höheren Risiko für eine Gewichtszunahme assoziiert zu sein [91, 92, 123].

Die Hintergründe für eine Gewichtszunahme durch Antipsychotika sind komplex und noch nicht ganz geklärt. Eine der Hauptursachen für eine Gewichtszunahme scheint ein gesteigerter Appetit zu sein, wobei weniger spezifische Einflussfaktoren, beispielsweise ein veränderter Energieverbrauch, auch eine Rolle zu spielen scheinen. Antipsychotika interagieren mit vielen verschiedenen Rezeptoren des Gehirns, die bei

Tab. 2. Risikofaktoren für Gewichtszunahme

Klinische Risikofaktoren	Demographische Risikofaktoren
Wahl des eingesetzten Antipsychotikums	Jüngeres Alter
Erste Episode der Psychose	Niedriger BMI bei Behandlungsbeginn
Non-Rapid-Cycling	Adipositas in der Vorgeschichte
Vorkommen von psychotischen Symptomen	Positive Familienanamnese für Adipositas
	Nicht-weißer ethnischer Hintergrund
	Vermehrte Nahrungsaufnahme unter Stress
	Cannabis-Missbrauch

der Appetitregulation involviert sind. Die wichtigsten Rezeptoren hierfür sind der Histaminrezeptor H₁, der 5-HT_{2C}-Rezeptor, der Beta-3- und der Alpha-1-Adrenorezeptor [5, 71, 96, 99, 100, 116, 117, 130].

3.2. Dyslipidämie

Prospektive Studien zeigen, dass die Einnahme von Antipsychotika mit einer Erhöhung von LDL-Cholesterolemie und einer Abnahme von HDL-Cholesterolemie assoziiert ist [41, 60, 69, 70, 93]. Darüber hinaus deuten einige Vergleichsstudien daraufhin, dass sich der Einfluss auf das Gesamtcholesterolemie und das LDL-Cholesterolemie zwischen den einzelnen Substanzen unterscheidet. Gegenwärtig ist noch unklar, ob sich diese in der Kurzzeitbehandlung auftretenden laborchemischen Veränderungen im Langzeitverlauf als klinisch relevante Abweichungen herausstellen werden [41, 60, 73, 93, 122, 134, 139].

Veränderungen der Triglyceride sind hingegen wesentlich stärker ausgeprägt, mit deutlichen Unterschieden zwischen den einzelnen Medikamenten; Antipsychotika, die mit einer vermehrten Gewichtszunahme assoziiert sind, wie zum Beispiel Clozapin und Olanzapin, werden auch mit der deutlichsten Erhöhung der Serumtriglyceride in Verbindung gebracht [41, 60, 73, 93, 122, 134, 139]. Die größten Unterschiede zwischen den Antipsychotika finden sich in der frühen Behandlungsphase, wenn es am schnellsten zu einer Gewichtszunahme kommt. Eine jüngst veröffentlichte Studie, die kardiovaskuläre Risikofaktoren bei schizophrenen Patienten aus den Jahren 2000–2006 mit Daten aus den Jahren 1984–1995 vergleicht, konnte zeigen, dass Patienten, die drei

Jahre lang mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation behandelt wurden, doppelt soviel an Gewicht zugenommen hatten und deutlichere Abweichungen der Triglyceride aufwiesen als Patienten, die drei Jahre lang mit einem Antipsychotikum der ersten Generation behandelt waren [46].

Die meisten Studien berichten über Messungen der Fettwerte über kurze Behandlungszeiträume (2–3 Monate). Es ist daher notwendig, die Langzeiteffekte der Antipsychotika auf die Triglycerid-Konzentrationen zu untersuchen, sobald das Körpergewicht sich nicht mehr ändert.

3.3. Arterielle Hypertonie

In der Literatur lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung und dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie finden. Antipsychotische Medikamente können durch die induzierte Gewichtszunahme eine arterielle Hypertonie verschlechtern, wobei dies möglicherweise durch hypotensive Einflüsse einer adrenergen Blockade ausgeglichen werden kann.

3.4. Diabetes mellitus

Eine Analyse der Daten bezüglich antipsychotischer Medikamente ist wegen des erhöhten Diabetes-Risikos bei Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung eine große Herausforderung. Eine solche Auswertung wird auch durch die häufigen Änderungen der antipsychotischen Medikation bei psychisch schwer kranken Patienten, die der langjährigen Entwicklung des Diabetes mellitus entgegenläuft, erschwert. Die entsprechenden Literaturquellen reichen von Fallberichten über pharmakoepide-

miologische Studien bis hin zu randomisierten Studien. Viele dieser Studien haben jedoch wesentliche Mängel, so dass es nicht möglich ist, aus diesen Studien, eindeutige Schlussfolgerungen über das Diabetesrisiko unter antipsychotischer Behandlung zu ziehen [70].

Verlaufsbeobachtungen deuten auf ein erhöhtes Diabetesrisiko bei antipsychotisch behandelten Patienten hin. Diese Studien können aber durch das allgemein erhöhte Diabetesrisiko bei Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung verfälscht sein. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse bezüglich des Diabetesrisikos bei antipsychotisch behandelten Schizophreniepatienten zeigte, dass für Patienten, die mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation behandelt waren, ein 1,32fach (95%-Konfidenzintervall 1,15–1,51) erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes bestand, im Vergleich zu Patienten, die ein konventionelles Antipsychotikum erhielten [119]. In dieser Studie konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen Antipsychotika der zweiten Generation und dem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus gefunden werden.

In einer weiteren systematischen Literaturanalyse von Kohortenstudien erreichte das Risiko von Antipsychotika der zweiten Generation im Verhältnis zu Antipsychotika der ersten Generation von 53 häufiger zu 46 seltener aufgetretenen Diabeteserkrankungen pro 1 000 Patienten, wobei nur ein geringer Unterschied zwischen einzelnen Antipsychotika der zweiten im Vergleich zur ersten Generation festgestellt werden konnte [30]. Des Weiteren konnte eine Übersichtsarbeit von 22 prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien in keiner Studie eine andauernde, signifikante Veränderung von Glucoseparametern bei den untersuchten Antipsychotika im Vergleich zu Placebo finden [21].

Obwohl diese Studien darauf hindeuten, dass das Diabetesrisiko in Zusammenhang mit Antipsychotika der zweiten Generation gering ist, ist Vorsicht geboten. Es gibt Fälle, bei denen im Anschluss an eine antipsychotische Be-

handlung ein Diabetes oder eine diabetische Ketoazidose auftraten, in einem Fall erst nach Wiederansetzen des Antipsychotikums. Ein Diabetes kann nach Beendigung der Behandlung auch wieder remittieren.

Außerdem wurden in verschiedenen randomisierten, kontrollierten Studien Veränderungen der Blutglucose nachgewiesen. In der CATIE-Studie fand sich zum Beispiel eine signifikant deutlichere Erhöhung des HbA_{1c} unter Olanzapin (0,4%) als unter Quetiapin (0,04%), Risperidon (0,07%), Perphenazin (0,09%) und Ziprasidon (0,11%). Wenn diese Veränderungen während einer Langzeitbehandlung andauerten, würde dies klinisch relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten im Hinblick auf das Auftreten von Diabetes bedeuten [86].

Die genauen Wirkmechanismen zwischen antipsychotischer Behandlung und Diabetesentstehung sind unklar, beziehen aber wahrscheinlich verschiedene Funktionssysteme mit ein. Es scheint sowohl einen indirekten Einfluss auf die Entstehung von Diabetes durch eine Gewichtszunahme zu geben als auch einen direkten Effekt der Antipsychotika auf die Insulinsekretion und die Insulinresistenz, wie es In-vitro-Untersuchungen und Tierstudien gezeigt haben [99, 105, 116, 117, 130].

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass es Hinweise gibt, die auf einen Zusammenhang zwischen Antipsychotikabehandlung und Erhöhung des Diabetesrisikos hindeuten, wobei dieses Risiko, im Vergleich zu den typischen Diabetes-Risikofaktoren eher gering ist. Hinweise für unterschiedliche Einflüsse der verschiedenen Antipsychotika sind weniger eindeutig. Angesichts des derzeit angenommenen Zusammenhanges zwischen Adipositas und Diabetes ist es relativ wahrscheinlich, dass in Fällen einer über längeren Zeit zu Übergewicht führenden, signifikanten, durch Antipsychotika induzierten Gewichtszunahme auch die Entstehung eines Diabetes mellitus begünstigt wird. Als solches mag es Unterschiede zwischen den verschiedenen Antipsychotika bezüglich ihres Diabetesrisikos geben.

3.5 Kardiovaskuläre Ereignisse

Eine große Studie aus Großbritannien an 46 136 schwer psychisch Kranken und 300 426 gesunden Kontrollen konnte zeigen, dass das Hazard-Ratio für die Mortalität koronarer Herzerkrankungen bei schwer psychisch kranken Patienten im Vergleich zu den Kontrollen für 18- bis 49-Jährige 3,22 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,99–5,21) betrug; das Hazard-Ratio lag bei 1,86 (95%-KI 1,63–2,12) für die 50- bis 75-Jährigen und bei 1,05 (95%-KI 0,92–1,19) für Patienten, die älter als 75 Jahre waren. Bezüglich Todesfällen durch einen Schlaganfall lag das Hazard-Ratio bei 2,53 (95%-KI 0,99–6,47) für unter 50-Jährige, bei 1,34 (95%-KI 1,50–2,38) für die 50- bis 75-Jährigen und bei 1,34 (95%-KI 1,17–1,54) für die über 75-Jährigen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen bestand bei Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung ohne Antipsychotikabehandlung ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung und einen Schlaganfall, während bei Patienten mit Antipsychotikabehandlung ein noch größeres Risiko bestand. Patienten, die höhere Dosen Antipsychotika erhielten, wiesen das höchste Risiko für koronare Herzerkrankung und Schlaganfall auf. Die Art der Behandlung, also ob ein Patient mit einem typischen oder atypischen Antipsychotikum behandelt worden war, hing hingegen nicht mit der Mortalität der koronaren Herzerkrankung zusammen. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe war das adjustierte Hazard-Ratio bezüglich eines tödlichen Verlaufs der koronaren Herzerkrankung in der Patientengruppe wie folgt: 1,38 (95%-KI 1,08–1,76) für diejenigen ohne antipsychotische Therapie, 0,86 (95%-KI 0,52–1,41) für diejenigen, die stets mit einem atypischen Antipsychotikum behandelt worden waren, und 2,12 (95%-KI 1,82–2,47) für die Patienten, die nur konventionelle Antipsychotika erhalten hatten [104].

Eine gut durchgeführte retrospektive pharmako-epidemiologische Kohortenstudie an über 90 000 antipsychotisch behandelten Patienten fand eine 1,99 bis 2,26-fach erhöhte Rate für den plötzlichen Herztod bei Patienten, die unter

Mit der Bitte um Korrektur

Behandlung mit typischen oder atypischen Antipsychotika standen [110]. Das Risiko nahm mit der Höhe der Dosis zu und konnte bei Patienten mit einer in der Vorgeschichte durchgeführten Antipsychotikabehandlung nicht nachgewiesen werden. Eine schlüssige Erklärung hierfür konnte die Studie letztlich nicht liefern.

Gegenwärtig liegen keine endgültigen Ergebnisse über die Unterschiede bezüglich der Gewichtszunahme und des Risikos für Diabetes und Dyslipidämie für die einzelnen Antipsychotika in bezug auf klar definierte Endpunkte, wie das Auftreten einer nicht tödlichen und tödlich verlaufenden koronaren Herzerkrankung und Gesamtmortalität vor.

4. Leitlinien zum Screening und Monitoring von kardiovaskulären Risikofaktoren und Diabetes

In den letzten Jahren haben zwar nationale als auch internationale Vereinigungen Leitlinien zum Screening und Monitoring entwickelt [5, 10, 22, 31, 34, 45, 48, 90, 115, 133, 137], allerdings wurden diese bisher, obwohl kosteneffizient [19], nicht in die Routineversorgung der klinischen Behandlung von Patienten implementiert [20, 63, 87, 99]. Die aktuellsten NICE-Schizophrenie-Leitlinien empfehlen ein umfassendes physisches Gesundheitsmonitoring und die Einbeziehung von Hausärzten [102]. Einige aktuelle Diabetes-Richtlinien haben die Diagnose einer Schizophrenie und die antipsychotische Behandlung als Risikofaktoren für Diabetes eingestuft [4, 23].

5. Bestimmung des kardiovaskulären Krankheitsrisikos

Die europäischen Richtlinien zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten empfehlen, dass Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2 oder Typ-1-Diabetes mit Mikroalbuminurie oder mit vielen individuellen Risikofaktoren diese aktiv angehen sollten [59]. Für alle anderen Patienten empfehlen die Richtlinien die Risiko-

faktoren entsprechend dem kardiovaskulären Gesamtrisiko anzugehen, das mithilfe von Risikokarten unter Bezug auf Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischen Blutdruck und Gesamtcholesterol ermittelt werden soll [59]. Diese Karten fokussieren vor allem auf Risikomanagement für Männer mit dem Alter von über 50 und Frauen im Alter von über 55 Jahren.

Neuere Forschungsergebnisse belegen, dass Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen (SPE) typischerweise jünger sind, zu hohen Blutdrücken neigen und mit einer größeren Wahrscheinlichkeit Raucher sind als entsprechende Populationen, die herangezogen wurden, um Risikoeinschätzungssysteme für kardiovaskuläre Risikofaktoren zu entwickeln, wie im Falle des Framingham-Scores. Daher besteht die Notwendigkeit, einen Risikoscore für diese spezifische Population psychischer Patienten zu entwickeln und zu validieren [9, 19, 37, 41, 60, 125].

Um sicherzustellen, dass jüngere Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil im Vergleich zu anderen des gleichen Alters nicht eine entsprechende Behandlung verpassen, haben die europäischen Richtlinien für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eine Risikotabelle entworfen, welche das relative Risiko anhand von Rauchgewohnheit, systolischem Blutdruck und dem Cholesteroll-Gesamtwert einschätzt (**Abb. 1**).

Aufgrund des derzeitigen Fehlens eines Risikoeinschätzungssystems für Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen [125] und aufgrund der deutlich erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit SPE, empfehlen wir,

dass die Indikation einer Behandlung für vaskuläre Risikofaktoren, sich in dieser Gruppe auf das relative Risiko, wie in **Abbildung 1** dargestellt, stützen sollte. Wenn einzelne Risikofaktoren deutlich erhöht sind, können einzelne Risikofaktoren auch auf einer individuelleren Basis behandelt werden.

Da Kinder und Adoleszente, die eine antipsychotische Medikation einnehmen, ein besonders hohes Risiko haben, Fettleibigkeit und ein metabolisches Syndrom zu entwickeln [32, 36, 79, 80, 103], empfehlen wir eine engmaschige Kontrolle von Risikofaktoren wie Gewicht und Lipid-Plasmaspiegel mit entsprechenden diätetischen, und therapeutischen Lifestyle-Interventionen im Einklang mit den aktuellen pädiatrischen Richtlinien [40].

5.1. Welche Tests und wann?

Kardiovaskuläre Risikoprofile in der Normalbevölkerung werden üblicherweise im Bereich der hausärztlichen Praxis bestimmt. Viele Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen haben jedoch nur eingeschränkten Zugang zu einer solchen medizinischen Versorgung. Jedoch kann ein solches jährliches Screening für kardiovaskuläre Erkrankungen und metabolische Syndrome bei Patienten mit schweren psychischen Störungen besonders in Hinblick auf die Kostenreduktion möglicher sich entwickelnder Komplikationen wie Diabetes günstig sein [19, 59].

Psychiater sind oft in der besten Position, um die Bestimmung und das Management von kardiovaskulären Risikofaktoren, idealerweise im Verbund mit den angrenzenden Disziplinen, durchzuführen.

In diesem Zusammenhang ist es besonders wichtig, das kardiovaskuläre Risikoprofil bei jeder Erstvorstellung zu bestimmen, um nachfolgende Veränderungen während der Behandlung erfassen zu können. Die medizinische Anamnese und Untersuchung sollten daher im speziellen Folgendes mit einschließen:

1. Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder anderen verwandten Erkrankungen

Systolischer Blutdruck (mm Hg)	Nicht-Raucher					Raucher				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
	Cholesteroll [mmol/l]					Cholesteroll [mmol/l]				
	150 200 250 300					150 200 250 300				
	Cholesteroll [mg/dl]					Cholesteroll [mg/dl]				

Abb. 1. Relatives Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen

Mit der Bitte um Korrektur

2. Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes oder verwandte Erkrankungen
3. Raucherstatus
4. Gewicht und Größe, um den Body-Mass-Index zu bestimmen, sowie Messung des Hüftumfangs
5. Nüchtern-Blutzucker
6. Nüchtern-Blutfettwerte: Gesamtcholesterol, Triglyceride, LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol
7. Blutdruck, mindestens zweimal gemessen und daraus den Mittelwert gebildet, Puls, Herz- und Lungenauskultation, Fußpulse
8. EKG

Normale und anomale Werte für Nüchtern-Blutzucker, Nüchtern-Blutfettwerte und Blutdruck sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Es wird empfohlen, dass Messungen bei der Erstvorstellung und vor der ersten Verschreibung einer antipsychotischen Medikation durchgeführt werden sollten (**Abb. 2**). Die weitere Frequenz der Folgeuntersuchungen hängt von der individuellen Anamnese des Patienten und der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren ab.

Patienten mit normalen Baseline-Werten wird empfohlen, die Untersuchungen 6 und 12 Wochen nach Beginn der antipsychotischen Behandlung und mindestens jährlich danach zu wiederholen. Die Frequenz der Untersuchungen wird ebenfalls von den individuellen Risikofaktoren und den weiteren festgestellten Komorbiditäten abhängen. Während der initialen Behandlungsphase ist es wichtig, wöchentlich das Gewicht zu bestimmen, um ganz besonders die Risikopatienten zu identifizieren, welche unter antipsychotischer Medikation besonders rasch an Gewicht zunehmen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte der HbA_{1c}-Wert regelmäßig (etwa alle 3 Monate) bestimmt werden [6].

6. Management von kardiovaskulären Risikofaktoren

Die empfohlenen Interventionen für das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren sind in **Abbildung 2** zusammengefasst.

Tab. 3. Pathologische Werte für die kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren [59, 138]

Parameter	Pathologischer Wert
Nüchternblutzucker	Eingeschränkter Nüchternblutzucker: zwischen 110 und 125 mg/dl (6,1–7 mmol/l) Diabetes ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl)
Lipide	
Gesamtcholesterol	Ohne Diabetes: > 190 mg/dl (5 mmol/l) Mit Diabetes: > 175 mg/dl (4,5 mmol/l)
LDL-Cholesterol	Ohne Diabetes: > 115 mg/dl (3 mmol/l) Mit Diabetes: > 100 mg/dl (2,5 mmol/l)
Blutdruck	Ohne Diabetes: > 140/90 mmHg Mit Diabetes: > 130/80 mmHg

6.1. Rauchen

Raucher sollten ermutigt werden, alle Arten von Tabakkonsum einzustellen. Patienten, die eine ausreichende Motivation zeigen das Rauchen einzustellen, können an eine spezialisierte Raucherentwöhnung überwiesen werden, welche Verhaltensoptimierung, Nicotinersatztherapie und andere pharmakologische Intervention anbieten können.

Die praktische Erfahrung hat gezeigt, dass es ein nützlicher erster Schritt in Richtung Raucherentwöhnung ist, Patienten und medizinischem Personal vom Rauchen auf psychiatrischen Stationen und in Kliniken im Allgemeinen abzuraten [56, 120, 132].

6.2. Körpergewicht

Das Beibehalten eines gesunden Körpergewichts durch gesunde Essgewohnheiten und regelmäßige körperliche Aktivität sind die Schlüsselkomponenten bei der Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Sofortiges Handeln ist geboten bei Patienten, die bereits bei der Erstvorstellung Übergewicht aufweisen oder frühzeitig eine deutliche Gewichtszunahme unter antipsychotischer Medikation zeigen.

Patienten sollten dazu angehalten werden, Gewicht abzunehmen, wenn

1. ein BMI von > 25 kg/m² vorliegt (insbesondere wenn er größer als 30 kg/m² ist) oder
2. der Hüftumfang > 88 cm bei Frauen oder > 102 cm bei Männern ist.

Kürzlich wurde eine Metaanalyse von 10 randomisierten Studien an insgesamt 482 Patienten unter antipsychotischer Medikation durchgeführt, um die Effektivität von Lifestyle-Modifi-

kationen nachzuweisen. Die darin aufgeführten Studien, welche mindestens 2 bis 6 Monate andauerten und sich auf die Behandlung von Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme und auf die Behandlung bereits vorhandener Fettleibigkeit fokussierten, fanden im Vergleich sonst üblichen Behandlung eine statistisch signifikante Reduktion von etwa 2,5 kg durch Maßnahmen, die auf Lifestyle-Modifikation abzielten [3].

Die Überweisung zu einem Ernährungsspezialisten/Diätassistenten/Personal Trainer oder Lifestyle-Programm sollte hierzu besonders in Erwägung gezogen werden [53–56].

Lifestyle-Modifikationen sollten Informationen über die Wichtigkeit von gesunden Essgewohnheiten und regelmäßiger körperlicher Betätigung beinhalten [59]. Patienten sollten dazu angehalten werden, mindestens 30 Minuten moderater körperlicher Aktivität – mindestens ein rascher Spaziergang – an den meisten Tagen der Woche durchzuführen.

Über eine Umstellung der antipsychotischen Medikation sollte dann nachgedacht werden, wenn ein Individuum signifikant an Gewicht zunimmt, insbesondere, wenn das therapeutische Ansprechen unzureichend war. Mehrere pharmakologische Strategien wurden bisher untersucht, um Antipsychotika induzierte Gewichtszunahme zu verhindern oder zu behandeln. Kein spezielles Medikament hat sich dabei als besonders effektiv erwiesen. Ein kürzlich erschienenen systematisches Review konnte zeigen, dass Metformin bei Erwachsenen und bei adoleszenten Patienten, die atypische Antipsychotika nehmen, möglicherweise die Gewichtszunahme reduziert [59, 140].

Mit der Bitte um Korrektur

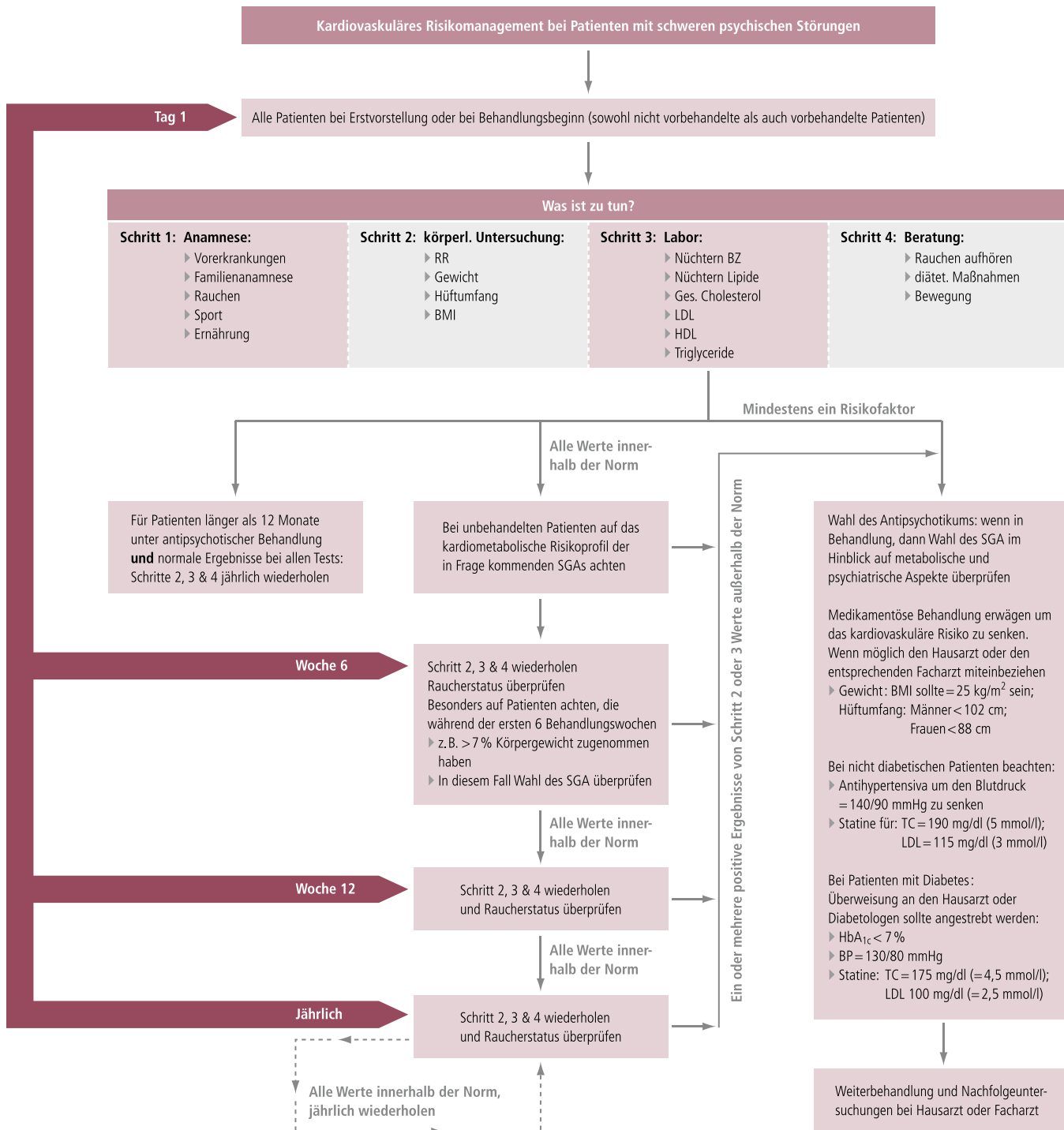


Abb. 2. Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit schweren psychischen Störungen

Bis Ergebnisse von größeren Studien mit längerer Dauer vorliegen, könnte Metformin vor allem bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die zusätzliche Risikofaktoren wie beispielsweise eine persönliche oder eine positive Familienanamnese für eine metabolische Dysfunktion aufweisen.

6.3. Diabetes und Nüchtern-Blutzucker

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Diabetes als Nüchtern-Plasmaglukose-Wert von > 126 mg/dl [7, 23, 52, 138]. Bei einem asymptomatischen Patienten sollte die Diagnose durch eine zweite Nüchtern-Blutzucker-Messung an einem anderen Tag bestätigt wer-

den. Die Bestimmung des HbA_{1c}-Werts könnte in Zukunft eventuell auch für die Diagnose von Diabetes eingesetzt werden [129].

In den meisten Diabetes-Fällen wird eine unzureichende Kontrolle von Hyperglykämien zu Komplikationen des Diabetes mellitus führen. Diese schließen die diabetische Neuropathie, die diabetische Retinopathie, diabetische Nie-

renleiden und ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit ein. Das Ziel einer guten Einstellung sollte daher sein, einen HbA_{1c}-Blutspiegel von unter 7% des Gesamthämoglobins zu erreichen.

Patienten mit einem Typ-2-Diabetes werden mit großer Wahrscheinlichkeit unter antipsychotischer Therapie ein zusätzliches pharmakologisches Management benötigen. Dieses Management jedoch sollte sich nicht von einem Management eines Typ-2-Diabetes in der Normalbevölkerung unterscheiden. Aktuelle Richtlinien sind hierzu von der EASD und der amerikanischen Diabetesvereinigung verfügbar (ADA) [6].

Psychiatrische Zentren sollten mit Diabetes-Zentren kooperieren, um eine gemeinsame Versorgung von Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen und Diabetes zu etablieren. Patienten, die einer Insulin-Behandlung bedürfen, sollten in den psychiatrischen Stationen und Ambulanzen Zugang zu einer diabetischen Schulung eines Diabetes-Zentrums erhalten.

Patienten mit der Diagnose eines Diabetes sollten sich in regelmäßiger therapieangepasster Behandlung bei einem Diabetologen befinden. Nüchtern-Blutzucker und HbA_{1c} sollte regelmäßig bestimmt werden (etwa alle 3 bis 6 Monate). Eine jährliche Untersuchung sollte die Bestimmung von kardiovaskulären Risikofaktoren, Albumin im Urin und Serum-Creatinin, eine augenärztliche Untersuchung (idealerweise eine Fundusfotografie), sowie eine Untersuchung der Füße, um Frühzeichen von Komplikationen zu erkennen, beinhalten [6].

Die Insulin-Behandlung sollte Ärzten vorbehalten sein, die eine besondere Expertise bei der Behandlung von Diabetes aufweisen. Bei Insulin-behandelten Patienten sollte die Prävention von Hypoglykämien an vorderster Stelle stehen. Die Vermeidung von Hypoglykämien wird am besten erreicht, wenn Familie und Betreuer (!) des Patienten in den Aufklärungsprozess über Risiko und Nebenwirkungen von Hypoglykämien eingezogen werden. Die Unterrichtung der Patienten über Insulin sollte das Glucose-Monitoring sowie die

adäquate Anpassung der Insulin-Dosis entsprechend der Blutzuckerwerte beinhalten.

Patienten mit einem grenzwertigen Nüchtern-Blutzucker (von der WHO definiert als Blutzucker zwischen 110 und 125 mg/dl [6,1 und 7 mmol/l]) haben ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes und auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Daher ist hier besondere Fürsorge geboten, um sicherzustellen, dass bei diesen Patienten jährlich sowohl der Glucosespiegel als auch das Risikoprofil der kardiovaskulären Risikofaktoren bestimmt werden [6, 52, 138].

Bei Vorhandensein verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit schweren psychische Erkrankung sollten engmaschige Kontrolluntersuchungen erwogen werden. Inzwischen liegen mehrere Studien vor, welche die Effektivität von Lifestyle-Interventionen bei der Prävention von Diabetes Typ 2 nachgewiesen haben [78, 131]. Diese Programme schlossen üblicherweise diätetische Maßnahmen, Gewichtsabnahme und vermehrte körperliche Aktivität mit ein. Die Prinzipien dieser Programme sind ähnlich denen, die bei Patienten benutzt werden, welche Lifestyle-Modifikationen mit schweren psychischen Erkrankungen erhalten, wie oben beschrieben. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Programme auch bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen (SPE) Wirksamkeit zeigen, obwohl dies noch nicht im einzelnen untersucht wurde. Das Diabetes-Prevention Program zeigte ebenfalls, dass Metformin mit einer Reduktion des Diabetesrisikos einhergeht. Für die Prävention von Diabetes empfiehlt die Konsensus-Erklärung **((nach meinem Eindruck ist hier nicht die vorliegende Konsensus-Erklärung von EPA etc. gemeint, sondern eine Konsensus-Gruppe der American Diabetes Association, siehe Ref. [98]; bitte prüfen und ggf. differenzieren))**, den Einsatz von Metformin für die Gruppe der Hochrisikopatienten (mit einem grenzwertigen Nüchtern-Glucose-Wert

und einer eingeschränkten Glucose-Toleranz, Patienten mit Fettleibigkeit und Patienten unter 60 Jahren mit mindestens einem anderen Risikofaktor für Diabetes). Darüber hinaus wies die Konsensus-Erklärung **((s.o.))** darauf hin, dass innerhalb des Diabetes-Prevention Program Metformin in der Patientengruppe mit einem BMI von mindestens 35 kg/m² und bei Patienten unter 60 Jahren höchst effektiv im Vergleich zu Lifestyle-Modifikationen waren [98].

Einige Studien legen nahe, dass Metformin die Insulin-Sensitivität, Glucosespiegel und HbA_{1c} bei Betroffenen mit schweren psychischen Erkrankungen verbessern könnte [59,140]. Bei fehlender Evidenz aus Langzeitstudien zur Kombinationstherapie von Antipsychotika und Metformin kann der Einsatz von Metformin für Hochrisikopatienten in Betracht gezogen werden.

6.4. Nüchtern-Lipid-Plasmaspiegel

Das Management von erhöhtem Nüchtern-Lipid-Plasmaspiegeln sollte im Kontext einer gesamten kardiovaskulären Risikobestimmung durchgeführt werden (**Abb. 1**).

Es sollten Gesamt-Cholesteroll und LDL-Cholesteroll-Werte von weniger als 190 mg/dl (5 mmol/l) und weniger als 115 mg/dl (3 mmol/l) angestrebt werden. Etwas strengere therapeutische Zielspiegel von weniger als 175 mg/dl (4,5 mmol/l) und weniger als 100 mg/dl (2,5 mmol/l) werden für Patienten mit bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes (**Tab. 3**) angestrebt.

Patienten sollten dazu ermuntert werden, fettarmes Fleisch, Fisch und fettarme Milchprodukte zu verzehren und gesättigte Fettsäuren durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren aus Gemüse oder Fischprodukten zu ersetzen [59]. Patienten, die nur leicht erhöhte Cholesteroll-Werte haben, können die Zielwerte allein durch diätetische Maßnahmen erreichen, andere hingegen benötigen wahrscheinlich eine spezifischere Lipid-senkende Therapie, die üblicherweise mit (CSE-Hemmern „Statinen“) durchgeführt wird.

Mit der Bitte um Korrektur

Die Behandlung mit Statinen erwies sich als effektive Strategie bei der Behandlung von Dyslipidämie bei Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen [44, 62]. Psychiater und Nervenärzte, die sich einem regelmäßigen Lipidmanagement ihrer Patienten annehmen, sollten auf die regelmäßige Kontrolle der Leberwerte und Leberfunktionsparameter sowie der Creatinin-Kinase achten.

Sollte das gesamte kardiovaskuläre Risiko hoch sein (z. B. ein Risiko von $\geq 5\%$ über 10 Jahre für eine schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung, siehe **Abb. 1**), dann sollte das Gesamt-Cholesterin auf unter 190 mg/dl (5 mmol/l) gesenkt werden, für Patienten mit bekanntem Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen auf unter 175 mg/dl (4,5 mmol/l).

6.5. Blutdruck

Bluthochdruck wird leider oft bei Patienten mit schweren psychischen Störungen übersehen. Zieldrucke sollten idealerweise unterhalb von 140/90 mm/Hg liegen.

Lifestyle-Änderungen, wie Rauchstopp, Reduktion des Salzkonsums, Gewichtsreduktion und vermehrte Bewegung, reichen oft aus, um leicht erhöhte Blutdruckwerte zu normalisieren. Einige Patienten benötigen jedoch trotzdem eine Pharmakotherapie. Die erst kürzlich überarbeiteten europäischen Leitlinien betonen die Wichtigkeit einer antihypertensiven Therapie, die sich nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten ausrichtet [59, 89].

6.6. Management von Nebenwirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

Insbesondere bei Patienten, die übergeordnet sind, an Diabetes leiden oder an vielen kardiovaskulären Risikofaktoren leiden, sollte die Wahl der psychopharmakologischen Medikation die möglichen Nebenwirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Gewicht, Glucose-Spiegel und Lipid-Spiegel berücksichtigen. Im Rahmen des klinischen Entscheidungsprozesses der Auswahl der richtigen psychopharma-

kologischen Medikation sollten natürlich Wirksamkeitsaspekte genauso berücksichtigt werden.

Da Clozapin mit dem höchsten Risiko für Gewichtszunahme und damit zusammenhängenden kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist, könnte ein besonderes Risiko im Rahmen einer Behandlung mit Clozapin entstehen, welches von vielen Richtlinien als das Anti-psychotikum der Wahl für Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie empfohlen wird.

7. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Diese von der EPA mit Hilfe der EASD und ESC veröffentlichte Konsensus-Erklärung hat sich zum Ziel gesetzt die Behandlung von Patienten mit schweren psychischen Störungen zu verbessern. Die Intention ist es, die Kooperation und geteilte Fürsorge zwischen verschiedenen medizinischen Disziplinen anzustoßen und die Aufmerksamkeit unter Psychiatern und Hausärzten, welche Patienten mit schweren psychischen Störungen behandeln, in Hinblick auf das Screening und Behandeln von kardiovaskulären Risikofaktoren und Diabetes zu verbessern.

Darüber hinaus weisen die genannten akademischen Vereinigungen dieser Veröffentlichung darauf hin, dass deutlich mehr Forschung in Hinblick auf kardiovaskuläre Risiken von Patienten mit schweren psychischen Störungen und deren Behandlung durchgeführt werden sollte.

8. Interessenskonflikte

(Anmerkung der Übersetzer: Die ursprüngliche Veröffentlichung in *European Psychiatry* wurde von keiner pharmazeutischen Firma unterstützt.)

Prof. Dr. D. Hert war Berater oder erhielt Preisgelder / Forschungsgelder / Honorare oder war Teil des Speakers und Advisory Board von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck JA, Pfizer und Sanofi Aventis. Prof. Dr. Decker erhielt Preise und Honorare von AstraZeneca, Bayer, Merck und Co., Novartis, Novo Nordisk und Pfizer.

Dr. Kahl erhielt Honorare von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Bristol-Myers Squibb, Otsuka und Wyeth.

Prof. Wood erhielt Forschungsgelder, nahm an Advisory Boards teil oder hielt Vorträge für As-

traZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering Plough, ServierLaboratoires and Sun Pharma Indien.

Prof. Holt, beriet und erhielt Unterstützung für Konferenzen oder nahm als Redner an Advisory Boards teil für AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk.

Prof. Dr. H.-J. Möller erhielt finanzielle Unterstützung oder ist Berater und Teilnehmer von Advisory Boards von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi Aventis, Sepracor, Servier und Wyeth.

Danksagung

Die Autoren danken allen Mitgliedern und Mitarbeitern der EPA, der EASD und der ESC, welche bei der Entwicklung dieser Konsensuserklärung mitgewirkt haben!

Literatur

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (11): 1686–96.
- Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009; 36 (4): 341–50.
- Álvarez-Jiménez M, Hetrick S, González-Blanch C, Gleeson J, McGorry P. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 101–7.
- American Association of Clinical Endocrinologists 2007. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *AACE Diabetes Mellitus Guidelines*. *Endocr Pract* 2007; 13 (Suppl. 1): 3–68.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596–601.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S13–61.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S63–7.
- 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 (2–3): 167–81.
- Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008; 104 (1–3): 1–12.
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophre-

- nia. *J Psychopharmacol* 2007; 21 (4): 357–73.
11. Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53: 70–81.
 12. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984; 7: 133–8.
 13. Bjorntorp P. Stress and cardiovascular disease. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640: 144–8.
 14. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007; 90 (1–3): 162–73.
 15. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23 (7): 583–602.
 16. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1063–7.
 17. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502–8.
 18. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 212–7.
 19. Bruggeman R, Schorr S, Van der Elst K, Postma M, Taxis K. Costeffectiveness of screening for diabetes in a cohort of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102 (1–3): 161–2.
 20. Buckley PF, Miller DD, Singer B. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2005; 79: 281–8.
 21. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (11): 1682–90.
 22. Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, de Haan L, Scheepers FE, van Soest MM, et al. Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics. *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50 (9): 579–91.
 23. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl. 1): S1–20.
 24. 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 (1–3): 287–94.
 25. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al. Longitudinal Association Between Depressive Symptoms and Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 801–8.
 26. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, et al. Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Abnormalities: Implications for Increased Mortality in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl. 7): 4–18.
 27. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1417–20.
 28. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes* 2000; 24: S50–55.
 29. Citrome L. Risk-Benefit Analysis of Available Treatments for Schizophrenia. *Psychiatric Times* 2007; 1: 27–30.
 30. Citrome L, Holt RIG, Zachry WM, Clewell JD, Orth PA, Karagianis JL, et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1593–603.
 31. Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *J Psychopharmacol* 2005; 19 (6): 102–9.
 32. Cohen D, Huinink S. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry. *CNS Drugs* 2007; 21 (12): 1035–8.
 33. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006; 29 (4): 786–91.
 34. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 492–501.
 35. 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.
 36. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl. 4): 26–36.
 37. Correll CU. Balancing efficacy and safety in the treatment with antipsychotics. *CNS Spectr* 2007; 12 (Suppl. 17): 12–20.
 38. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008; 10: 788–97.
 39. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (4): 575–83.
 40. Daniels SR, Greer FR, the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198–208.
 41. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008; 105: 175–87.
 42. 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): 11–5.
 43. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, 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. doi: 10.1186/1745-0179-2-14.online.
 44. De Hert M, Kalnicka D, van Winkel RM, Hanssens L, Van Eyck D, Wampers M, et al. Treatment with rosuvasatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (12): 1889–96.
 45. De Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18 (Suppl. 4): S444.
 46. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, S'inko S, 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 (1–3): 295–303.
 47. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8 (1): 15–22.
 48. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Clin Pract* 2005; 9: 130–7.
 49. Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psych* 2007; 68 (Suppl. 4): 40–4.
 50. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19 (10): 1097–102.
 51. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, et al. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Acute treatment of Schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6 (3): 132–91.
 52. Farouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49: 822–7.
 53. Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003; 108: 324–32.
 54. Faulkner G, Cohn TA. Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated

Mit der Bitte um Korrektur

- with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (8): 502–11.
55. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33 (3): 654–6.
 56. Faulkner G, Taylor A, Munro S, Selby P, Gee C. The acceptability of physical activity programming within a smoking cessation service for individuals with severe mental illness. *Patient Educ Couns* 2007; 66 (1): 123–6.
 57. Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 421–7.
 58. Fleischhacker WW, Cetekovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens C, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 514–9.
 59. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2007; 14 (Suppl. 2): E1–40.
 60. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer J, Nasrallah H, Daumit G, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80 (1): 45–53.
 61. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; Differential Risk and Clinical Implications. *CNS Drugs* 2007; 21: 911–36.
 62. Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, et al. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 43–9.
 63. 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 (3): 345–53.
 64. Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl. 6): 11–20.
 65. Hennekens CH. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 151 (3): 598–603.
 66. Heuser I. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 10–3.
 67. Hill Golden S, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux A, et al. Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes. *JAMA* 2008; 299 (23): 2751–9.
 68. Holt RIG, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J Psychopharmacol* 2005; 19 (6): 56–65.
 69. Holt RIG. Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome. *Br J Diab Vasc Disease* 2006; 6 (5): 199–204.
 70. Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotic drugs and diabetes – an application of the Austin Bradford Hill criteria. *Diabetologia* 2006; 49 (7): 1467–76.
 71. Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (7): 665–79.
 72. Kahl KG, Bester M, Greggerson W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, et al. Visceral fat disposition and insulin sensitivity in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med* 2005; 67: 407–12.
 73. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet I, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–97.
 74. Katon WJ. The comorbidity of diabetes and depression. *Am J Med* 2008; 121 (11 Suppl. 2): S8–15.
 75. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66: 316–22.
 76. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Roteli M, Kolloack-Walker S. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (3): 255–8.
 77. Kissebah AH. Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? *Diab Res Clin Pract* 1996; 30: 25–30.
 78. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393–403.
 79. Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch 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 (2): 247–58.
 80. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling R, McClellan J, Vinogradoc S, et al. Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 60–71.
 81. Lamberti JS, Crilly JF, Maharaj K, Olson D, Wiener K, Dvorin S, et al. Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 702–6.
 82. 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 (7): 713–20.
 83. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Hobbs MS. Death rate from ischemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980–1998. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 31–6.
 84. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116 (5): 317–33.
 85. Leucht S, Corves C, Arber D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9657): 31–41.
 86. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209–23.
 87. Mackin P, Bishop D, Watkinson H. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007; 25: 7–28.
 88. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2008; 110: 149–55.
 89. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germono G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–536.
 90. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334–49.
 91. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17 (2): 83–93.
 92. McIntyre RS, Sozycynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 157–68.
 93. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy J, Nasrallah H, Davis S, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008; 101 (1-3): 273–86.
 94. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 (1): 4–14.
 95. Miller LJ. Management of Atypical Antipsychotic Drug-Induced Weight Gain Focus on Metformin Pharmacotherapy 2009; 29 (6): 725–35.
 96. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86 (1-3): 15–22.
 97. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 27–35.
 98. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, et al. Impaired fasting

- glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–9.
99. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 1–6.
 100. Newcomer JW. Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects. A Comprehensive Literature Review. *CNS Drugs* 2005; 19 (Suppl. 1): 1–93.
 101. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl. 4): 8–13.
 102. NICE. Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. 2008; online: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42139> (site consulted on 1st July 2009).
 103. Nicol G, Haupt D, Flavin K, Schweiger J, Hessler M, Hessler E, et al. Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children. *Schizophr Bull* 2009; 35 (Suppl. 1): 32.
 104. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (2): 242–9.
 105. Osborn DP, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 84. 25.
 106. Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45 (1-2): 21–8.
 107. Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321 (7259): 483–4.
 108. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmana RG, Hennes MI, Wilson CR. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Int Med* 1989; 110: 867–72.
 109. Pratt L, Ford D, Crum R, Armenian H, Gallo J, Eaton W. Depression, Psychotropic Medication, and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation* 1996; 94: 3123–9.
 110. 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 (3): 225–35.
 111. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192–217.
 112. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barret-Conner EL, Kahn SE, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008; 31: 420–6.
 113. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123–31.
 114. Sahota DP, Knowler W, Looker H. Depression, diabetes and glycemic control in an American Indian Community. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (5): 800–9.
 115. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36 (5): 251–64.
 116. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33: 169–75.
 117. Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles métaboliques. *Med Mal Metabol* 2008; 2 (6): 593–9.
 118. Simon V, vanWinkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic sideeffects of atypical antipsychotics dose-dependent? A Literature review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (7): 1041–50.
 119. Smith M, Hokins D, Peveler R, Holt R, Woodward M, Ismail K. First- versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; 192 (6): 406–11.
 120. Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, et al. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2009; 110 (1-3): 149–55.
 121. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 (3): 171–9.
 122. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (4): 611–22.
 123. Stunkard AJ, Myles MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 330–7.
 124. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw S. Depression and ischemic Heart Disease Mortality: Evidence From the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 515–23.
 125. Taxis K, Schorr S, Fouchier M, Slooff C, Bruggeman R. Is it appropriate to use cardiovascular risk scores in patients with psychotic disorders? *Schizophr Res* 2008; 102 (1-3): 169.
 126. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computer tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1140–2.
 127. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick RH. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes* 2002; 26: 137–41.
 128. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333 (7561): 224 (Epub 2006 Jul 6).
 129. The international expert committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–L1334. doi: 10.2337/dc09-9033.
 130. Tschoner A, Engl J, Laimer MS, Rettenbacher M, Fleischhacker W, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (8): 1356–70.
 131. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1343–50.
 132. Ussher MH, Taylor A, Faulkner G. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD002295.
 133. vanWinkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, 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 (10): 1493–500.
 134. vanWinkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, et al. Major changes in glucose metabolism including new-onset diabetes within 3 months after initiation or switch of atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 472–9.
 135. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 342–8.
 136. van Winkel R, van Os J, Celic I, Van Eyck D, Wampers M, Scheen A, et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbance. Results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (8): 1319–27.
 137. Waterreus AJ, Laugharne JD. Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Med J Aust* 2009; 190 (4): 185–9.
 138. World Health Organisation: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia –Report of a WHO/IDF Consultation, 2006.
 139. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 186 (4): 572–8.
 140. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-indu-

Mit der Bitte um Korrektur

- ced weight gain: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299 (2): 185–93.
141. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. J Psychiatr Res 2003; 37: 193–220

© WVG