

# Schizofrenie en antipsychotica: samenhang met het metabool syndroom

A.M.J.W. SCHEEPERS-HOEKS, S.J.W. WESSELS-BASTEN, M.J.W.T. SCHERDERS, B. BRAVENBOER, A.J.M. LOONEN, R.T. KLEPPE, R.J.E. GROULS

**ACHTERGROND** De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met schizofrenie zijn hoger dan in de algemene populatie, doordat niet alleen de metabole bijwerkingen van antipsychotica het risico op cardiovasculaire ziekten (CVZ) en de kans op diabetes mellitus type 2 (DM2) verhogen, maar ook de ziekte zelf. Om patiënten met hoog risico op CVZ en DM2 te kunnen opsporen is het metabool syndroom gedefinieerd.

**DOEL** Komen tot een overzicht van de huidige inzichten in: de relatie tussen schizofrenie en het metabool syndroom, de invloed van het gebruik van antipsychotica op het ontstaan van het metabool syndroom en de mogelijke verschillen hierin tussen klassieke en atypische antipsychotica.

**METHODE** Literatuuronderzoek in PubMed en Medscape naar artikelen uit de periode 2000-juli 2008.

**RESULTATEN** Schizofrenie en antipsychoticagebruik bleken de prevalentie van het metabool syndroom te verhogen. Atypische antipsychotica bleken de sterkste invloed op het ontstaan van gewichtstoename en dyslipidemie te hebben, terwijl klassieke antipsychotica hier nauwelijks effect op hadden. Beide groepen antipsychotica bleken de kans op DM2 te verhogen.

**CONCLUSIE** Het metabool syndroom heeft een significante impact op de morbiditeit en de mortaliteit bij patiënten met schizofrenie, vanwege het toegenomen risico op het ontstaan van DM2 en CVZ. Dit risico neemt verder toe bij gelijktijdig gebruik van antipsychotica. Tijdige screening bij deze patiënten en actieve monitoring kunnen het risico op CVZ verlagen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)10, 645-654]

**TREFWOORDEN** antipsychotica, cardiovasculair risico, diabetes mellitus type 2, metabool syndroom, schizofrenie

Antipsychotica vormen, sinds hun introductie ruim 50 jaar geleden, een belangrijk onderdeel van de behandeling van schizofrenie en andere psychotische aandoeningen. Begin jaren negentig van de vorige eeuw zijn de atypische antipsychotica geïntroduceerd, die minder extrapiramidale bijwerkingen zouden veroorzaken en beter werkzaam zouden zijn bij de negatieve symptomen van schizofrenie (American Diabetes Association e.a.

2004; Bijl 2006). Atypische antipsychotica worden echter steeds vaker in verband gebracht met gewichtstoename, diabetes mellitus type 2 (DM2) en andere metabole effecten, hetgeen zou leiden tot een verhoogd cardiovasculair risico (American Diabetes Association e.a. 2004).

In het vorige nummer van dit tijdschrift publiceerden Cahn e.a. (2008) een literatuuroverzicht over het voorkómen en behandelen van

somatische complicaties bij antipsychoticagebruik, namens de Werkgroep Somatische Complicaties bij Antipsychoticagebruik. Een van de somatische complicaties die zij bespreken, is het metabool syndroom.

Wij verrichtten een literatuurstudie om te komen tot een overzicht van de samenhang tussen schizofrenie en antipsychotica enerzijds en het metabool syndroom anderzijds. Ons doel was een overzicht te geven van de huidige inzichten in:

- de relatie tussen schizofrenie en (de verschillende onderdelen van) het metabool syndroom;
- de invloed van het gebruik van antipsychotica op het ontstaan van (de verschillende onderdelen van) het syndroom;
- de mogelijke verschillen hierbij tussen klassieke en atypische antipsychotica.

**Definitie van metabool syndroom** Om patiënten met hoog risico op cardiovasculaire ziekte (CVZ) en DM2 beter te kunnen opsporen, is het metabool syndroom gedefinieerd (Alberti e.a. 2005; Meigs 2005; Citrome 2005). Dit syndroom is een clustering van cardiovasculaire en metabole risicofactoren (Alberti e.a. 2005; Bottai e.a. 2005). Juist door de clustering van deze factoren neemt het risico op het krijgen van CVZ sterker toe dan door de invloed van de factoren afzonderlijk (Meigs 2005; Olijhoek e.a. 2005). Deze

factoren vormen samen de definitie van het metabool syndroom (tabel 1). Men spreekt van het metabool syndroom indien een patiënt voldoet aan het criterium van abdominale obesitas en aan minimaal twee van de andere criteria in tabel 1 (Alberti e.a. 2005; International Diabetes Foundation 2005).

Uit de criteria in tabel 1 blijkt dat abdominale obesitas een centrale rol speelt in het metabool syndroom. Als gevolg hiervan worden vrije vetzuren afgegeven, die een sleutelrol spelen in het bewerkstelligen van allerlei metabole effecten (Eckel e.a. 2005). Vrije vetzuren leiden tot een stijging van de glucose- en triglycerideproductie, een reductie in high-densitylipoproteïne(hdl)-cholesterol en een verhoogde dichtheid van low-densitylipoproteïne(ldl)-cholesterol. Daarnaast veroorzaken ze insulineresistentie, wat uiteindelijk leidt tot hyperinsulinemie. Dit resulteert onder meer in hypertensie en een verdere verhoging van de hoeveelheid vrije vetzuren, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat (Eckel e.a. 2005).

**Prevalentie** De prevalentie van het metabool syndroom ligt in de algemene populatie rond de 24% (Casey 2005; Olijhoek e.a. 2005). Bij patiënten met schizofrenie vond men in de CATIE-trial, afhankelijk van de gebruikte definitie, een prevalentie van ruim 40% (McEvoy e.a. 2005). Gezien de hoge prevalentie bij patiënten met schizofrenie en het sterk verhoogde cardiovasculaire risico waartoe het metabool syndroom leidt, is het belangrijk juist deze groep te screenen op het metabool syndroom (Hägg e.a. 2006).

## METHODE

Voor dit overzichtsartikel zochten wij op PubMed en Medscape naar literatuur uit de periode 2000-juli 2008 met als zoektermen: 'schizofrenia', 'antipsychotics', 'metabolic syndrome', 'diabetes', 'dyslipidemia' en 'cardiovascular (risk)'. Referenties van de gevonden artikelen werden tevens gescreend op eventuele relevante artikelen.

TABEL 1 Definitie van het metabool syndroom (Alberti e.a. 2005; International Diabetes Foundation 2005)

Criteria	Referentiewaarden
Abdominale obesitas	tailleomtrek > 80 cm voor vrouwen > 94 cm voor mannen of body-mass index > 30 kg/m <sup>2</sup>
Verhoogde triglyceriden	> 1,7 mmol/l
Verlaagd hdl-cholesterol	< 1,03 mmol/l voor mannen < 1,29 mmol/l voor vrouwen
Hypertensie	≥ 85 mmHg diastolisch en ≥ 130 mmHg systolisch of diagnose hypertensie
Verhoogde bloedglucose	≥ 5,6 mmol/l (nuchter) of diagnose diabetes mellitus type 2 hdl = high-densitylipoproteïne.

## RESULTATEN

In het navolgende bespreken wij aan de hand van de gevonden literatuur de verschillende risicofactoren voor het metabool syndroom, waarbij wij steeds eerst ingaan op de samenhang met schizofrenie en vervolgens op de relatie met antipsychotica.

*Abdominale obesitas*

*Invloed schizofrenie* Bij patiënten met schizofrenie wordt een anderhalf tot twee keer verhoogde prevalentie van obesitas ten opzichte van de algemene populatie gevonden, wat kan worden verklaard door een inactievere levensstijl en een ongezonder eetpatroon (American Diabetes Association e.a. 2004; Van Gaal 2006).

*Invloed antipsychotica* Abdominale obesitas is daarnaast een veelvoorkomende bijwerking van voornamelijk atypische antipsychotica. Clozapine en olanzapine bleken het grootste risico op gewichtstoename te geven, gevolgd door risperidon en quetiapine; nauwelijks tot geen gewichtstoename geven haloperidol en aripiprazol (Casey 2005; Feldman e.a. 2004; Fenton & Chavez 2006; Melkersson e.a. 2004). De verschillen in mate van gewichtstoename tussen de atypische antipsychotica onderling zijn in tabel 2 weergegeven. De snelle gewichtstoename na de start van behandeling met antipsychotica is vooral het gevolg van de stimulatie van histamine-1-receptoren, die resulteert in een toegenomen hongergevoel (American Diabetes Association e.a. 2004; Casey 2005; Fenton & Chavez 2006; Muller e.a. 2004). Gewichtstoename kan vervolgens via een stijging in vrije vetzuren leiden tot insulineresistentie, DM2 en dyslipidemie (Fenton & Chavez 2006). Abdominale obesitas is daarom niet alleen een kernsymptoom van het metabool syndroom, maar verhoogt tevens het risico om te gaan voldoen aan andere criteria die deel uitmaken van het metabool syndroom.

*Dyslipidemie*

*Invloed schizofrenie* Bij dyslipidemie treden veranderingen op in de cholesterol- en triglyceridewaarden (Casey 2005). Patiënten in de acute fase van schizofrenie bleken vaker dyslipidemie te hebben dan personen uit de algemene populatie, waaruit blijkt dat dit effect deels onafhankelijk is van het geneesmiddelgebruik (Casey 2005; Huang & Chen 2005).

*Invloed antipsychotica* Tevens hebben atypische antipsychotica, in tegenstelling tot de klassieke antipsychotica, een duidelijke invloed op het ontstaan van dyslipidemie (American Diabetes Association e.a. 2004; Huang & Chen 2005). Deze veranderingen lijken gerelateerd aan gewichtstoename, hoewel antipsychotica ook dyslipidemie veroorzaken die onafhankelijk is van gewichtstoename (American Diabetes Association e.a. 2004; Casey 2005; Newcomer 2004). Binnen de groep van de atypische antipsychotica zijn er duidelijke verschillen aangetoond in de mate waarin dyslipidemie wordt veroorzaakt. Met name olanzapine en clozapine geven de grootste stijging in totaal cholesterol, ldl-cholesterol en triglyceriden en de sterkste daling in hdl-cholesterol (American Diabetes Association e.a. 2004; Casey 2004; 2005; Melkersson e.a. 2004). Olanzapine en clozapine gaven een stijging van de triglyceriden van respectievelijk 38 en 42% (Casey 2004). Over de invloed van risperidon en quetiapine op het lipideprofiel waren de resultaten nog tegenstrijdig, aripiprazol zou nauwelijks tot geen invloed hebben op het lipideprofiel (zie tabel 2) (American Diabetes Association e.a. 2004). Het verschil tussen de atypische antipsychotica onderling in het bevorderen van het ontstaan van dyslipidemie is mogelijk te verklaren door een verschil in aangrijpen op de 5-HT<sub>2A</sub>- en de 5-HT<sub>2C</sub>-receptoren (Casey 2004).

TABEL 2 Atypische antipsychotica en metabole bijwerkingen (American Diabetes Association e.a. 2004)			
Geneesmiddel	Gewichtstoename	Risico op diabetes mellitus type 2	Verslechtering lipideprofiel
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidon	++	x	x
Quetiapine	++	x	x
Aripiprazol*	+/-	-	-

+ = verhoogd effect; - = geen effect; x = tegenstrijdige resultaten.  
\*Langetermijningegevens nog niet beschikbaar.

## Diabetes mellitus type 2

**Invloed schizofrenie** Talrijke onderzoeken zijn reeds gepubliceerd over het ontstaan van DM2 bij patiënten met schizofrenie, onafhankelijk van het gebruik van antipsychotica. Risicofactoren voor het ontstaan van DM2 zijn een inactieve levensstijl, een ongezond eetpatroon en roken. Daarnaast heeft de verhoogde prevalentie van DM2 bij patiënten met schizofrenie mogelijk een genetische oorsprong (Bellivier 2005; Lieberman 2004). Dit leidt tot een gecombineerd effect, waardoor de prevalentie van DM2 bij patiënten met schizofrenie anderhalf tot vier keer zo hoog is als die in de algemene populatie (American Diabetes Association e.a. 2004; Bottai e.a. 2005; Casey 2005).

**Invloed antipsychotica** Antipsychotica kunnen op een aantal manieren de kans op DM2 verder verhogen. Ten eerste worden ze in verband gebracht met insulineresistentie en hyperglykemie (Cohen e.a. 2006b; Lieberman 2004). Insulineresistentie kan ontstaan via abdominale obesitas of door een direct effect op de insulinegevoelige weefsels als gevolg van antipsychoticagebruik (American Diabetes Association e.a. 2004; Melkersson e.a. 2004; Newcomer 2004). Ten tweede is de gewichtstoename die antipsychotica veroorzaken een risicofactor voor het ontstaan van DM2. DM2 ontstaat meestal in de eerste maanden na het starten met het gebruik van antipsychotica, waardoor het belangrijk is vooral in die periode de patiënten frequent te monitoren (Lieberman 2004; Newcomer 2004). Als gevolg van de introductie van klassieke antipsychotica zou de pre-

valentie van DM2 bij patiënten met schizofrenie met een factor twee tot drie gestegen zijn (Lambert & Chapman 2004).

Er zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd die het effect beschrijven van antipsychotica op de ontwikkeling van DM2. Een overzicht van deze onderzoeken is weergegeven in tabel 3. Per onderzoek is aangegeven welke soorten antipsychotica met elkaar vergeleken zijn; dit om een indruk te krijgen van de relatieve bijdrage van de onderzochte antipsychotica aan het ontstaan van DM2.

Uit tabel 3 blijkt dat bij zowel klassieke als atypische antipsychotica een verhoogd risico werd gevonden op het ontstaan van DM2. Over het algemeen werd geen significant verschil gevonden tussen klassieke en atypische antipsychotica (Buse e.a. 2003; Cohen e.a. 2006a; Feldman e.a. 2004). Een review bevestigde deze resultaten (Bottai e.a. 2005). Anderen vonden een niet significant verschil in de prevalentie van DM2 tussen gebruikers van klassieke en atypische antipsychotica van respectievelijk 18,64 en 18,84% (Sernyak e.a. 2002).

Enkele andere onderzoekers concludeerden dat atypische antipsychotica in enigszins sterkere mate zorgen voor een verhoogd risico (Bijl 2006; Citrome e.a. 2004; Guo e.a. 2006; Kornegay e.a. 2002; Ollendorf e.a. 2004; Sernyak e.a. 2002). Vaak werd een klein, maar statistisch significant verschil gevonden tussen atypische en klassieke antipsychotica. Dit verschil bleek vooral toe te schrijven aan clozapine en olanzapine, als gevolg van de sterke ontwikkeling van gewichtstoename (Gianfrancesco e.a. 2002; Lambert & Chapman 2004). Opvallend was dat risperidon in de meeste onderzoeken geen significant verhoogd risico op DM2

TABEL 3 Schematisch overzicht van onderzoeken naar het effect van antipsychotica op de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2

1ste auteur, jaar	Aantal patiënten	Referentiegroep	Geneesmiddel	Uitkomst (95%-BI)
Buse, 2003	58.751 AP, 5.816.473 geen AP	algemene populatie	KAP	HR: 3,5 (3,1-3,9)*
			haloperidol	HR: 3,1 (2,6-3,7)*
			thioridazine	HR: 4,2 (3,2-5,5)*
			AAP	HR: 3,1 (2,9-3,4)*
			clozapine	HR: 3,3 (1,4-8,0)*
			olanzapine	HR: 3,0 (2,6-3,5)*
			quetiapine	HR: 1,7 (1,2-2,4)*
			risperidon	HR: 3,4 (3,1-3,8)*
Citrome, 2004	1629	patiënten met KAP zonder DM2	clozapine	OR: 2,1 (1,1-4,0)*
			olanzapine	OR: 1,6 (0,87-2,8)
			quetiapine	OR: 3,1 (1,6-6,)*
			risperidon	OR: 1,5 (0,81-2,8)
> 1 AP	OR: 2,9 (1,6-5,2)*			
Cohen, 2006a	226 AP, 50.620 geen AP	algemene populatie	AP	prevalentie: 9,0% vs. 4,9% (AP vs. algemene populatie)
Feldman, 2004	30.953 AP, 1.836.799 geen AP	algemene populatie	KAP	RR: 3,6 (3,1-4,1)*
			haloperidol	RR: 3,2 (2,7-3,9)*
			thioridazine	RR: 4,2 (3,1-5,7)*
			AAP	RR: 3,5 (3,2-3,8)*
			clozapine	RR: 3,1 (1,0-9,5)
			olanzapine	RR: 3,6 (3,0-4,2)*
			quetiapine	RR: 1,9 (1,3-2,9)*
			risperidon	RR: 3,7 (3,3-4,2)*
Gianfrancesco, 2002	4308 AP, 3625 geen AP	psychiatrische patiënten zonder AP	hoogpotente KAP	OR: 2,1 (1,1-4,1)*
			laagpotente KAP	OR: 3,4 (1,5-7,8)*
			clozapine	OR: 7,4 (0,6-34,7)
			olanzapine	OR: 3,1 (1,6-5,9)*
			risperidon	OR: 0,88 (0,37-2,1)
Gianfrancesco, 2003	2592 AP, 2644 geen AP	psychiatrische patiënten zonder AP	hoogpotente KAP	OR: 1,9 (0,79-4,8)
			laagpotente KAP	OR: 4,3 (2,1-8,8)*
			olanzapine	OR: 5,0 (2,0-12,6)*
			risperidon	OR: 1,0 (0,35-3,0)
			risperidon	OR: 2,1 (1,8-2,4)*
Guo, 2006	920 cases met DM2, 5258 controles zonder DM2	psychiatrische patiënten zonder DM2	olanzapine	HR: 5,4 (4,6-6,3)*
			clozapine	HR: 7,3 (1,8-29,3)*
			quetiapine	HR: 3,6 (2,8-4,5)*
			risperidon	HR: 4,9 (4,0-5,9)*
Kornegay, 2002	424 AP, 1522 geen AP	algemene populatie	KAP	OR: 1,7 (1,2-2,3)*
			AAP	OR: 4,7 (1,5-14,9)*
Lindenmayer, 2003	101 AP	-	haloperidol	↑ glucose na 8 weken*
			clozapine	↑ glucose na 8 weken*
			olanzapine	↑ glucose na 12 weken*
			risperidon	geen verschil
Ollendorf, 2004	2443 AP	KAP	AAP	HR: 1,172 (1,061-1,300)
Sernyak, 2002	38.632 AP	KAP	AAP	OR: 1,09 (1,03-1,15)*
			clozapine	OR: 1,25 (1,07-1,46)*
			olanzapine	OR: 1,11 (1,04-1,18)*
			quetiapine	OR: 1,31 (1,11-1,55)*
			risperidon	OR: 1,05 (0,98-1,12)

BI = betrouwbaarheidsinterval; AP = antipsychotica; AAP = atypische antipsychotica; KAP = klassieke antipsychotica; HR = hazardratio; OR = oddsratio; RR = relatief risico; ↑ = stijging.

\*Statistisch significant verschil t.o.v. referentiegroep.

liet zien (Citrome e.a. 2004; Gianfrancesco e.a. 2003; Lindenmayer e.a. 2003; Sernyak e.a. 2002). Bij patiënten die clozapine gebruikten, kon niet altijd een significant verschil worden gevonden als gevolg van een kleine steekproefgrootte (Feldman e.a. 2004; Gianfrancesco e.a. 2002). Aripiprazol werd in de onderzoeken nog niet meegenomen.

### Het metabool syndroom

*Invloed schizofrenie* Alle onderzoeken op dit gebied lieten een twee tot vier keer verhoogde prevalentie van het metabool syndroom zien bij patiënten met schizofrenie, vergeleken met de algemene populatie en onafhankelijk van antipsychoticagebruik (Citrome 2005; De Hert e.a. 2006; Heiskanen e.a. 2003; McEvoy e.a. 2005). De Hert e.a. (2006) concludeerden dat de prevalentie hoger is naarmate de ziekteduur langer is. Vooral bij vrouwen bleek een sterk verhoogd risico te bestaan, waardoor zij een kwetsbare groep vormen (McEvoy e.a. 2005). Voor vrouwen en mannen werd een OR van 2,4 respectievelijk 1,8 gemeld voor het ontstaan van het metabool syndroom (Meyer 2005). Dit zou mogelijk het gevolg zijn van een verschil in vetverdeling.

*Invloed antipsychotica* Patiënten met schizofrenie en het metabool syndroom hadden een drie keer zo hoge kans op coronaire hartziekten of een (hersens)infarct en een twee keer zo hoge cardiovasculaire mortaliteit als de algemene populatie (Isomaa e.a. 2001; Lieberman 2004; Meyer e.a. 2005a; Osby e.a. 2000). Bij patiënten met schizofrenie die aan drie tot vijf criteria van het metabool syndroom voldeden, was het relatieve risico op coronaire hartziekten tot 3,7 en dat op DM2 tot 24,5 (Newcomer 2006). Dit alles resulteerde in een levensverwachting die 10 tot 30 jaar lager was dan die van de algemene populatie (Casey 2005; Cohn e.a. 2004; Newcomer 2006).

De prevalentie van het metabool syndroom neemt daarnaast toe door het gebruik van antipsychotica, vanwege hun effect op de afzonderlijke elementen. Patiënten met clozapine hadden de

hoogste prevalentie (53,8%) van het metabool syndroom (Hägg e.a. 2006; Lamberti e.a. 2006). Switchen van olanzapine naar risperidon gaf een significante reductie in prevalentie van het metabool syndroom van 53,3 naar 36,6% (Meyer e.a. 2005b). De prevalentie van het metabool syndroom was 37,3% bij psychiatrische patiënten die behandeld werden met atypische antipsychotica (Correll e.a. 2006); dat zou leiden tot een verdubbeling van het 10-jaarsrisico op cardiovasculaire ziekten. Een recent gepubliceerd onderzoek liet zien dat alle antipsychotica een significante stijging geven in incidentie van het metabool syndroom op de lange termijn; het effect van clozapine en olanzapine bleek echter drie keer zo sterk als dat van de overige antipsychotica (De Hert e.a. 2008).

Het aantal onderzoeken naar de effecten van het metabool syndroom op de gezondheid op lange termijn is echter nog beperkt. Er is meer onderzoek nodig naar de langetermijneffecten van het metabool syndroom in relatie tot schizofrenie en het gebruik van (klassieke en atypische) antipsychotica.

*Behandeling* De behandeling van het metabool syndroom bestaat uit twee onderdelen. Allereerst is niet-medicamenteuze behandeling aangewezen via aanpassing van het dieet (calorierestrictie) en verhoging van de lichamelijke activiteit (Van Wijk & Rabelink 2003). Daarnaast kan medicatie nodig zijn om het risico op CVZ te verminderen, waarbij de afzonderlijke risicofactoren moeten worden behandeld volgens de CBO-richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Alberti e.a. 2005; International Diabetes Foundation 2005; Meigs 2005).

### DISCUSSIE

Uit dit overzicht blijkt dat het metabool syndroom een significante impact heeft op de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met schizofrenie, vanwege het toegenomen risico op het ontstaan van DM2 en CVZ. Dit risico neemt verder toe bij gelijktijdig gebruik van antipsychotica,

waarbij geen significant verschil gevonden kon worden tussen klassieke en atypische antipsychotica in het algemeen. Wel blijkt uit de resultaten een sterker negatief effect van clozapine en olanzapine op metabole parameters. Door tijdig te starten met screening bij patiënten met schizofrenie met aansluitend actieve monitoring kan het risico op CVZ verlaagd worden.

In dit artikel beschreven wij dat bij patiënten met schizofrenie de prevalentie van het metabool syndroom verhoogd is. Het gebruik van antipsychotica heeft een onafhankelijk additioneel effect. Uit de bestaande literatuur bleek dat het vaak niet goed mogelijk is om de afzonderlijke invloed van ziekte en geneesmiddelgebruik op de verhoging van het risico te meten. Het is daarom moeilijk om aan te geven in welke mate antipsychoticagebruik bijdraagt aan het reeds verhoogde risico als gevolg van schizofrenie.

Hypertensie is als afzonderlijk criterium niet aan bod gekomen in dit artikel, omdat blijkt dat schizofrenie en antipsychoticagebruik hierop geen significant effect hebben (Cohn e.a. 2004).

In veel onderzoeken zijn de metabole effecten van atypische antipsychotica bestudeerd, terwijl klassieke antipsychotica hierbij nauwelijks zijn onderzocht. Ook de resultaten met aripiprazol zijn zo beperkt dat hierover nog geen uitspraak gedaan kan worden. Er is behoefte aan een vergelijkend onderzoek tussen atypische en klassieke antipsychotica en het effect op (de verschillende elementen van) het metabool syndroom.

Om de therapie te optimaliseren en de morbiditeit en de mortaliteit te kunnen verlagen, zijn tijdige screening en monitoring van deze groep patiënten noodzakelijk.

#### AANBEVELINGEN

Bij een zeer hoog risico op CVZ moet men de voor- en de nadelen van een eventuele behandeling met een antipsychoticum tegen elkaar afwegen, voorafgaand aan het starten van deze behandeling (Lieberman 2004). Verschillende bronnen adviseren bij de keus voor een bepaald antipsycho-

ticum rekening te houden met de kans op metabole bijwerkingen, vooral bij een reeds verhoogd risico (American Diabetes Association e.a. 2004; Melkersson e.a. 2004; Meyer 2005). De voorkeur zou in voorkomende gevallen kunnen uitgaan naar een klassiek antipsychoticum of het atypische antipsychoticum risperidon. Het blijft echter belangrijk bij ieder antipsychoticum alert te zijn op metabole bijwerkingen (American Diabetes Association e.a. 2004).

#### LITERATUUR

- Alberti, K.G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*, 366, 1059-1062.
- American Diabetes Association, American Psychiatry Association, American Association of Clinical Endocrinologists, e.a. (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 267-272.
- Bellivier, F. (2005). Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: genetic aspects. *European Psychiatry*, 20, S335-S339.
- Bijl, A.M.H. (2006). Diabetes door atypische antipsychotica. *Pharmaceutisch Weekblad*, 141, 164-165.
- Bottai, T., Quintin, P., & Perrin, E. (2005). Antipsychotics and the risk of diabetes: a general data review. *European Psychiatry*, 20 (suppl. 4), S349-S357.
- Buse, J.B., Cavazzoni, P., Hornbuckle, K., e.a. (2003). A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56, 164-170.
- Cahn, W., Ramlal, D., Bruggeman, R., e.a. (2008). Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 579-591.
- Casey, D.E. (2004). Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65 (suppl. 18), 27-35.
- Casey, D.E. (2005). Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *The American Journal of Medicine*, 118 (suppl. 2), S15-S22.
- Citrome, L. (2005). Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 19 (6 Suppl.), S84-S93.
- Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J., e.a. (2004). Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatric Services (Washington, DC)*, 55, 1006-1013.

- Cohen, D., Dekker, J.J., Peen, J., e.a. (2006a). Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 16, 187-194.
- Cohen, D., Stolk, R.P., Grobbee, D.E., e.a. (2006b). Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care*, 29, 786-791.
- Cohn, T., Prud'homme, D., Streiner, D., e.a. (2004). Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 753-760.
- Correll, C.U., Frederickson, A.M., Kane, J.M., e.a. (2006). Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 575-583.
- Eckel, R.H., Grundy, S.M., & Zimmet, P.Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365, 1415-1428.
- Feldman, P.D., Hay, L.K., Deberdt, W., e.a. (2004). Retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in a geriatric population in the United States. *Journal of the American Medical Directors Association*, 5, 38-46.
- Fenton, W.S., & Chavez, M.R. (2006). Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1697-1704.
- Gaal, L.F. van (2006). Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *European Neuropsychopharmacology*, 16 (Suppl. 3), S142-S148.
- Gianfrancesco, F.D., Grogg, A.L., Mahmoud, R.A., e.a. (2002). Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 920-930.
- Gianfrancesco, F.D., Grogg, A., Mahmoud, R., e.a. (2003). Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type 2 diabetes mellitus in patients with mood disorders. *Clinical Therapeutics*, 25, 1150-1171.
- Guo, J.J., Keck, P.E., Corey-Lisle, P.K., e.a. (2006). Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1055-1061.
- Hägg, S., Lindblom, Y., Mjörndal, T., e.a. (2006). High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 93-98.
- Heiskanen, T., Niskanen, L., Lyytikäinen, R., e.a. (2003). Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 575-579.
- Hert, M. de, van Winkel, R., van Eyck, D., e.a. (2006). Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2, 14.
- Hert, M. de, Schreurs, V., Sweers, K., e.a. (2008). Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophrenia Research*, 101, 295-303.
- Huang, T.L., & Chen, J.F. (2005). Serum lipid profiles and schizophrenia: Effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. *Schizophrenia Research*, 80, 55-59.
- International Diabetes Foundation. (2005). *IDF-consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. Brussel: IDF. <http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic—syndrome—definition.pdf>
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., e.a. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24, 683-689.
- Kornegay, C.J., Vasilakis-Scaramozza, C., & Jick, H. (2002). Incident diabetes associated with antipsychotic use in the United Kingdom general practice research database. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 758-762.
- Lambert, T.J., & Chapman, L.H. (2004). Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *The Medical Journal of Australia*, 181, 544-548.
- Lamberti, J.S., Olson, D., Crilly, J., e.a. (2006). Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1273-1276.
- Lieberman, J.A. 3rd. (2004). Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 6 (Suppl. 2), S8-S13.
- Lindenmayer, J.P., Czobor, P., Volavka, J., e.a. (2003). Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 290-296.
- McEvoy, J.P., Meyer, J.M., Goff, D.C., e.a. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research*, 80, 19-32.
- Meigs, J.B. (2005). The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). *UpToDate*, 11-5-2006. <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey= 1Z>



1VHULNGNovPhK&selectedTitle=1 147&source=search—result

- Melkersson, K.I., Dahl, M.L., & Hulting, A.L. (2004). Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology (Berl.)*, 175, 1-6.
- Meyer, J.M. (2005). Schizophrenia and the metabolic syndrome. *Medscape Psychiatry & Mental Health*, 10. <http://www.medscape.com>.
- Meyer, J.M., Nasrallah, H.A., McEvoy, J.P., e.a. (2005a). The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophrenia Research*, 80, 9-18.
- Meyer, J.M., Pandina, G., Bossie, C.A., e.a. (2005b). Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clinical Therapeutics*, 27, 1930-1941.
- Muller, D.J., Muglia, P., Fortune, T., e.a. (2004). Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacological Research*, 49, 309-329.
- Newcomer, J.W. (2004). Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics*, 26, 1936-1946.
- Newcomer, J.W. (2006). Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (Suppl. 9), S25-S30.
- Olijhoek, J.K., Martens, F.M.A.C., Banga, J.D., e.a. (2005). Het metabool syndroom: een cluster van vasculaire risicofactoren. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149, 859-865.
- Ollendorf, D.A., Joyce, A.T., & Rucker, M. (2004). Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical or conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *MedGenMed: Medscape General Medicine*, 6, 5.
- Osby, U., Correia, N., Brandt, L., e.a. (2000). Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ*, 321, 483-484.
- Sernyak, M.J., Leslie, D.L., Alarcon, R.D., e.a. (2002). Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 561-566.
- Wijk, J.P.H. van, & Rabelink, T.J. (2003). Het metabool syndroom gedijt bij inactiviteit. *Pharmaceutisch Weekblad*, 138, 1564-1567.

## AUTEURS

A.M.J.W. SCHEEPERS-HOEKS is als apotheker-onderzoeker werkzaam in de apotheek van het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven.

S.J.W. WESSELS-BASTEN is als ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog werkzaam in de apotheek van het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven.

M.J.W.T. SCHERDERS is als psychiater verbonden aan de afdeling psychiatrie van het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven.

B. BRAVENBOER is internist op de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven.

A.J.M. LOONEN is als arts/klinisch farmacoloog verbonden aan het Delta Psychiatrisch Centrum te Poortugaal en bekleedt de Deltaleerstoel Farmacotherapie bij psychiatrische patiënten aan de Rijksuniversiteit Groningen.

R.T. KLEPPE is als psychiater werkzaam bij de Stichting Geïntegreerde Geestelijke Gezondheidszorg in Eindhoven en de Kempen te Eindhoven.

R.J.E. GROULS is als ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog werkzaam bij de apotheek van het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven.

Correspondentieadres: A.M.J.W. Scheepers-Hoeks, Catharina-ziekenhuis Eindhoven, apotheek, Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven.

E-mail: anne-marie.scheepers@catharina-ziekenhuis.nl.

Strijdige belangen: A.J.M. Loonen ontving honoraria van o.a. Organon, Bristol-Myers Squibb en Wyeth Pharmaceuticals voor voordrachten over o.a. antipsychotica en over het metabool syndroom.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-7-2008.

## SUMMARY

Schizophrenia and antipsychotics associated with the metabolic syndrome. An overview – A.M.J.W. Scheepers-Hoeks, S.J.W. Wessels-Basten, M.J.W.T. Scherders, B. Bravenboer, A.J.M. Loonen, R.T. Kleppe, R.J.E.Grouls –

**BACKGROUND** Cardiovascular morbidity and mortality are higher in patients with schizophrenia than in the general population because the metabolic side-effects of antipsychotics and schizophrenia increase the risk of cardiovascular disease (CVD) and diabetes mellitus type 2 (DM2). The metabolic syndrome is defined in order to discover which patients have a high risk of developing CVD and DM2.

**AIM** To survey the current knowledge about the relationship between schizophrenia and the metabolic syndrome, the influence of the use of antipsychotics on the development of the metabolic syndrome, and the possible differences in the effects that first and second generation antipsychotics have on the syndrome.

**METHOD** The PubMed and Medscape databases were searched for relevant articles published between 2000 and July 2008.

**RESULTS** Schizophrenia and the use of antipsychotics increase the prevalence of abdominal obesity, dyslipidemia and DM2 (i.e. the metabolic syndrome). Second generation antipsychotics tend to cause a marked increase in the prevalence of abdominal obesity and dyslipidemia, whereas first generation antipsychotics hardly have any of these effects. Both first and second generation antipsychotics increase the risk of DM2.

**CONCLUSION** The metabolic syndrome has a significant effect on the morbidity and mortality of patients with schizophrenia because it increases the risk they will develop CVD and DM2. The risk increases still further if patients are taking antipsychotics. The risk of CVD can be decreased if patients with schizophrenia are screened in time and are monitored regularly.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)10, 645-654]

**KEY WORDS** antipsychotics, cardiovascular risk, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, schizophrenia