

# Screening op metabole complicaties van atypische antipsychotica bij volwassen patiënten met schizofrenie

D. COHEN

**SAMENVATTING** Patiënten met schizofrenie hebben een duidelijk verhoogde mortaliteit vergeleken met de algemene bevolking. Eén van de oorzaken hiervan is de hogere prevalentie van letale bijwerkingen van antipsychotica. Diabetische ketoacidose, verlengde QTc-tijd en - bij clozapine - gastro-intestinale hypomotiliteit zijn drie ernstige bijwerkingen met soms fatale afloop. Systematische screening maakt diagnostiek in een vroeger, minder ernstig stadium mogelijk, met grotere kans op een gunstige afloop. Naar verwachting wordt hiermee een bijdrage geleverd aan het normaliseren van de mortaliteit.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)2, 111-115]

**TREFWOORDEN** diabetische ketoacidose, ecg, gastro-intestinale hypomotiliteit

Schizofrenie gaat gepaard met verhoogde mortaliteit, deels ten gevolge van verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De kans op een myocardinfarct bij patiënten met schizofrenie die met antipsychotica worden behandeld, is, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, pre-existente diabetes mellitus (DM) en hypertensie, 4,8 maal zo hoog als in een gerandomiseerde controlegroep (Enger e.a. 2004). In een tienjarig naturalistisch onderzoek (n = 96) bij relatief jonge (gemiddeld 36,5 jaar) patiënten met schizofrenie, behandeld met clozapine, bedroeg de cardiovasculaire mortaliteit 9% (Henderson e.a. 2005). De cardiovasculaire mortaliteitsratio is bij mannen (2,3) en vrouwen (2,1) nagenoeg even veel verhoogd (Ösby e.a. 2000). Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht bedroeg het relatieve risico op cardiovasculaire mortaliteit in een Canadees onderzoek 2,1 (Curkendall e.a. 2004). In een meta-analyse was de gestandaardiseerde cardiovasculaire mortaliteitsratio bij patiënten

met schizofrenie vergeleken met de algemene bevolking 2,01 (Saha e.a. 2007).

De mortaliteitsratio voor alle doodsoorzaken is verhoogd en bedroeg 1,83 in de periode 1970-1979. Bovendien steeg deze met de jaren: 2,98 in de periode 1980-1989 en 3,20 in de periode 1990-1999 (Saha e.a. 2007). Uit onderzoek is bekend dat de algemeen somatische zorg (Druss e.a. 2001) en de diabeteszorg (Goldberg e.a. 2007) bij patiënten met schizofrenie tekortschieten. Vermoedelijk is deze relatieve stijging te verklaren door de dalende cardiovasculaire mortaliteit in de algemene bevolking en de ongewijzigde mortaliteit bij patiënten met schizofrenie (Lawrence e.a. 2003; Capasso e.a. 2008). De verbetering van de algemene gezondheidszorg lijkt aan patiënten met schizofrenie voorbij te gaan.

Recent beschreven Cahn e.a. (2008) in dit tijdschrift somatische complicaties bij elk antipsychoticagebruik, ongeacht leeftijd of psychiatri-

sche diagnose. Gezien de verhoogde algemene mortaliteit en in het bijzonder de cardiovasculaire mortaliteit bij volwassen patiënten met schizofrenie is er dringend behoefte aan een richtlijn voor diagnostiek en vroegtijdige behandeling van metabole complicaties voor deze doelgroep. In dit artikel beschrijf ik enkele knelpunten waarin een richtlijn dient te voorzien.

#### BEPERKTE WAARDE ALGEMENE RICHTLIJNEN

Bij de diagnostiek en de behandeling van DM en cardiovasculaire risicofactoren doet zich het probleem voor dat de bekende risicofactoren en de vigerende richtlijnen voor de algemene bevolking verminderd of geheel niet toepasbaar zijn bij patiënten met schizofrenie. Ik geef drie voorbeelden ter illustratie van dit probleem.

**DM en leeftijd** Leeftijd boven de 50 jaar geldt als risicofactor voor DM type 2 (Dekker e.a. 2004). Bij patiënten met schizofrenie bedroeg de prevalentie van DM in de leeftijdsgroep 30-39 jaar 3,8%, tegen 0,5% in de algemene bevolking (Cohen e.a. 2006a; RIVM 2009a). Bij patiënten met schizofrenie met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar was de prevalentie van type 2 DM 8%, tegen 2% in de even oude algemene bevolking (Cohen e.a. 2006b). Bij casussen van acuut ontstane DM (of acute ontregeling van bestaande DM) door atypische antipsychotica was 84% van de patiënten jonger dan 50 jaar (Cohen 2004). Kortom: bij patiënten met schizofrenie lijkt leeftijd geen risicofactor van betekenis voor het ontstaan van DM type 2. Dat betekent dat screening op DM voor alle patiënten met schizofrenie nodig is, ongeacht hun leeftijd.

**Algehele screening op DM** Bij DM doet zich een paradoxale situatie voor: terwijl bekend is dat de prevalentie van DM type 2 in de algemene bevolking toeneemt (RIVM 2009b), is er van screening van de algemene bevolking geen sprake. Richtlijnen voor patiënten met schizofrenie

daarentegen bepleiten niet alleen een jaarlijkse screening, maar zelfs meerdere metingen per jaar, soms zelfs maandelijks.

Vanwaar deze discrepantie? Het antwoord moeten we zoeken in het onderscheidende klinische beeld van DM bij patiënten die met atypische antipsychotica behandeld worden, te weten de diabetische ketoacidose (DKA). Die wordt gekenmerkt door een subacuut ontstaan binnen enkele weken tot meestal drie maanden en een foudroyant beloop van een op type 1 gelijkende DM met ketoacidose, die onbehandeld leidt tot coma en de dood. Dit uitzonderlijke beeld vormt de rationale voor intensieve screening.

De vraag naar de juiste selectie van te screenen patiënten en naar de juiste frequentie zijn van groot belang. Helaas ontbreken betrouwbare patiëntgebonden predictoren; er ontbreekt bewijs voor verhoogde kans op DKA bij gebruik van klassieke antipsychotica (Koller e.a. 2003). Derhalve lijkt de indicatie tot screening beperkt te blijven tot patiënten die behandeld worden met atypische antipsychotica. De vraag of binnen deze groep relevante verschillen bestaan, is wel aan de orde gesteld, maar deze is nog niet definitief beantwoord (Cohen & Correll 2009).

Tot slot de status van het advies tot intensieve screening: de hoge mortaliteit van DKA zou mede kunnen samenhangen met het ontbreken van verplichte screening in de kwetsbare periode. Op grond daarvan wordt verplichte screening gedurende de eerste drie maanden van behandeling met atypische antipsychotica bij alle volwassen patiënten met schizofrenie bepleit, ongeacht hun leeftijd (Cohen e.a., nog niet gepubliceerde gegevens).

**Indicatiestelling voor ecg** Voor de algemene bevolking bestaan er duidelijke risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen die het verwaarden van een ecg noodzakelijk maken. Deze zijn: cardiale aandoeningen, cardiaal belaste familie, collaberen en leeftijd boven 45 jaar. Er zijn veel indicaties voor het maken van een ecg: collaps e.c.i., cardiale aritmieën of gebruik van

antiaritmica, angina pectoris, hartfalen, (recent) myocardinfarct, leeftijd boven de 60 jaar, polyfarmacie en familieanamnese met plots overlijden (Cahn e.a. 2008). De vraag of deze lijst afdoende is, wordt gesteld noch beantwoord.

Bij patiënten met schizofrenie vormt gebruik van antipsychotica een complicerende factor. Van antipsychotica is bekend dat ze kunnen leiden tot ecg-afwijkingen (verlenging QTc-tijd en toename van *torsade de pointes*) die gepaard gaan met een verhoogd risico op *sudden unexplained death* (Glassman & Bigger 2001). In recent onderzoek werd voor beide groepen antipsychotica, klassieke en atypische, eenzelfde, dosisafhankelijke toename van het risico op acute hartdood gevonden (Ray e.a. 2009).

Over de indicaties voor het maken van een ecg bestaat in de literatuur geen eenstemmigheid: vanwege het ontbreken van betrouwbare predictoren wordt aangeraden om standaard, dat wil zeggen bij alle patiënten met schizofrenie, een ecg te maken om de QTc-tijd vast te stellen (Stöllberger e.a. 2005; Zareba & Lin 2003). De Spaanse beroepsvereniging van psychiatrie gaat nog een stap verder: ze stelt vóór de instelling op antipsychotica een ecg verplicht (Saiz e.a. 2008). Een derde advies is om bij elke instelling op een nieuw antipsychoticum tweemaal een ecg te maken: één ervoor en een tweede korte tijd erna (Schneeweiss & Avorn 2009).

Bij al deze verschillende meningen en adviezen zijn twee zaken duidelijk: de vigerende indicaties voor het maken van een ecg schieten tekort bij patiënten met schizofrenie. Nader onderzoek naar de incidentie en de predictieve waarde van verlengde QTc-tijd voor acute hartdood bij patiënten met schizofrenie is noodzakelijk om het klinische belang van deze afwijking te kunnen bepalen. Alleen op die manier kunnen we komen tot een adequate afweging van de voordelen en de cardiale gevaren van de antipsychotische therapie bij deze patiëntenpopulatie. Tot die tijd zal de behandelend psychiater zich bij zijn beleid, continueren of staken van het voorgeschreven antipsychoticum, moeten richten op de risico's van ecg-afwijkingen in de algemene bevolking.

## SPECIFIEKE KLACHTEN OF SYMPTOMEN BIJ SCHIZOFRENIE


*Tandheelkundige problemen* Tandheelkundige problemen bij patiënten met schizofrenie krijgen nog onvoldoende aandacht, wat onder meer blijkt uit het nagenoeg ontbreken van relevante literatuur. Onderstaande is daardoor hoofdzakelijk gebaseerd op overleg met een tandarts met ruime praktijkervaring in de chronische psychiatrie. De problematiek is ernstig: de mondhygiëne is vaak ondermaats en vaak is er onderconsumptie van tandheelkundige zorg. Door het gebruik van psychofarmaca zijn er vaak specifieke tandheelkundige afwijkingen, vermoedelijk ten gevolge van een afwijkende samenstelling van het speeksel: de cariës is atypisch gelokaliseerd (niet op de gebitsvlakken, maar aan de hals van de gebitselementen) en snel progressief (soms is het gebitselement in de termijn tot de reguliere vervolgspraak verdwenen). Nader onderzoek ten behoeve van adequate zorg met bijbehorende richtlijnen is zonder meer gewenst.

*Gastro-intestinale complicaties* Droge mond en obstipatie zijn bekende bijwerkingen van anticholinerge antipsychotica. De prevalentie van obstipatie bij gebruik van atypische antipsychotica loopt uiteen: van 9,1 tot 20,5% bij quetiapine, 9,6% bij olanzapine, 23,7% bij risperidon en 25,1% bij clozapine (Meltzer e.a. 2003; Perez e.a. 2008; Weisler e.a. 2008). Bij quetiapine is een dosis-effectrelatie aannemelijk (Raedler e.a. 2007; Weisler e.a. 2008). Door clozapine geïnduceerde gastro-intestinale hypomotiliteit heeft een lage, geschatte prevalentie van 3%; de mortaliteit van de getroffen patiënten ligt met 27,5% echter verontrustend hoog (Palmer e.a. 2008). Mits men de patiënt gedurende de initiële fase van de behandeling voldoende frequent ziet, mag men verwachten met standaard gericht navragen deze klacht vroegtijdig te kunnen signaleren. Gezien de hoge mortaliteit van gastro-intestinale hypomotiliteit dient men, in ieder geval bij behandeling met clozapine, standaard een preventieve behandeling met

een volumevergroterend macrogollaxans serieus te overwegen.

## CONCLUSIE

De behoefte aan een richtlijn voor de screening van somatische complicaties bij antipsychoticegebruik is overduidelijk. Het is aan de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie om een richtlijn te ontwikkelen die wat betreft reikwijdte, juridische status, onderbouwing en uitwerking, de nationale en internationale toets der kritiek kan doorstaan.

 D. Pratasik, tandarts, verbonden aan GGZ Leiden, locatie Oegstgeest, gaf aanvullende informatie over de tandheelkundige problemen bij patiënten met schizofrenie.

## LITERATUUR

- Cahn, W., Ramlal, D., Bruggeman, R., e.a. (2008). Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticegebruik. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 579-591.
- Capasso, R.M., Lineberry, T.W., Bostwick, J.M., e.a. (2008). Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted county, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophrenia Research*, 98, 287-294.
- Cohen, D. (2004). Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry*, 37, 1-11.
- Cohen, D., & Correll, C.U. (2009). Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus: mechanisms, predictors and screening need. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 765-766.
- Cohen, D., Dekker, J.J., Peen, J., e.a. (2006a). Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term neuroleptic treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 16, 187-194.
- Cohen, D., Stolk, R.P., Grobbee, D.E., e.a. (2006b). Hyperglycaemia and diabetes mellitus in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care*, 29, 786-791.
- Curkendall, S.M., Jingping, M., Glasser, D.B., e.a. (2004). Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 715-720.
- Dekker, J.M., Heine, R.J., & Maassen, J.A. (2004). Diagnostiek, epidemiologie en prognose. In R.J. Heine & C.J. Tack (Red.), *Handboek Diabetes mellitus* (3de, herz. druk) (pp. 23-33). Utrecht: De Tijdstroom.
- Druss, B.J., Rohrbaugh, R.M., Levinson, C.M., e.a. (2001). Integrated medical care for patients with serious psychiatric illness: a randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 58, 861-868.
- Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R.F., e.a. (2004). Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192, 19-27.
- Glassman, A.H., & Bigger, J.T. (2001). Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1774-1782.
- Goldberg, R.W., Kreyenbuhl, J.A., Medoff, D.R., e.a. (2007). Quality of diabetes care among adults with serious mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 58, 536-543.
- Henderson, D.C., Nguyen, D.D., Copeland, P.M., e.a. (2005). Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1116-1121.
- Koller, E.A., Cross, J.T., Doraiswamy, P.M., e.a. (2003). Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 23, 735-744.
- Lawrence, D.M., Holman, C.D.J., Jablensky, A.V., e.a. (2003). Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *British Journal of Psychiatry* 182, 31-36.
- Meltzer, H.Y., Alphs, L., Green, A.I., e.a. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 82-91.
- Ösby, U., Correia, N., Brandt, R.C., e.a. (2000). Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County Sweden. *Schizophrenia Research*, 45, 21-28.
- Palmer, S.E., McLean, R.M., Ellis, P.M., e.a. (2008). Life-threatening clozapine-induced gastro-intestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 759-768.
- Perez, V., Cañas, F., Tafla, M., e.a. (2008). A 12-month, open label, comparative study of quetiapine and risperidone in the acute and long-term treatment of schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 23, 138-149.
- Ray, W.A., Chung, C.P., Murray, K.T., e.a. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *The New England Journal of Medicine*, 360, 225-235.
- Raedler, T.J., Reimer, J., & Wiedemann, K. (2007). Dose-dependent constipation with higher doses of quetiapine: a case series. *International Clinical Psychopharmacology* 22, 244-246.
- RIVM (2009a). Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 3.19, 24

september 2009. <http://www.rivm.nl/vtv/object—document/01270n17502.html>

RIVM (2009b). Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 3.19, 24 september 2009. <http://www.rivm.nl/vtv/object—document/01260n17502.html>

Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1123-1131.

Saiz, R.J., Bobes, G.J., Vallejo, R.J., e.a. (2008). Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36, 251-264.

Schneeweiss, S., & Avorn, J. (2009). Antipsychotic agents and sudden cardiac death - how should we manage the risk? *The New England Journal of Medicine*, 360, 294-296.

Stöllberger, C., Huber, J.O., & Finsterer, J. (2005). Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 243-251.

Weisler, R.H., Calabrese, J.R., Thase, M.E., e.a. (2008). Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episode in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 769-782.

Zareba, W., & Lin, D.A. (2003). Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatric Quarterly* 74, 291-306.

#### AUTEUR

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

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

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

Strijdige belangen: de auteur ontving honoraria voor voordrachten van Lilly; Bristol-Myers Squibb (BMS), AstraZeneca en Janssen-Cilag, voor lidmaatschap van de adviesraad van Lilly en BMS, bijdragen voor congresbezoek van AstraZeneca, BMS en Lilly en bijdragen voor onderzoek van Lilly en Janssen-Cilag.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-9-2009.

#### SUMMARY

Screening of adults with schizophrenia for metabolic complications caused by atypical antipsychotics – D. Cohen –

Mortality in schizophrenic patients is clearly higher than in the general population. One of the reasons is the higher prevalence of the lethal side-effects of antipsychotics: diabetic ketoacidosis, prolonged QT-c time and gastro-intestinal hypomotility associated with clozapine are three serious side-effects which sometimes prove fatal. Systematic screening, however, means that side-effects can be diagnosed at an earlier, less severe stage, leading to higher rates of survival and remission. This should contribute to a normalising of the mortality rate.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)2, 111-115]

**KEY WORDS** diabetic ketoacidosis, ECG, gastro-intestinal hypomotility