

# Cardiovasculair en metabool risicomanagement bij antipsychoticavoorschriften

Maarten Bak, Selene Veerman, Jean Muris

**Mensen met een ernstige psychiatrische aandoening, waaronder schizofrenie, leven gemiddeld 15 tot 20 jaar korter door een hoger risico op een reeks chronische lichamelijke problemen, zoals diabetes mellitus en hart- en vaatziekten. Naast de aandoening zelf, chronische stress, roken en een sedentair leven, spelen hierbij ook de ongewenste effecten van antipsychotica een rol. Alle antipsychotica leiden in korte tijd tot gewichtstoename en geven metabole ontregeling, ook bij de lage doseringen die bij slaapproblemen worden gebruikt. Om cardiometabole aandoeningen bij gebruik van een antipsychoticum te voorkómen of te detecteren en te behandelen, is goede samenwerking tussen huisarts en de geestelijke gezondheidszorg onontbeerlijk.**

De somatische zorg voor patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen (EPA) laat dikwijls te wensen over. Deze patiënten hebben diagnoses als schizofrenie, schizo-affectieve stoornis, bipolaire stoornis, chronische depressie of een ernstige persoonlijkheidsstoornis, met of zonder comorbide verslavingsproblematiek. Mensen met een EPA melden zich minder snel spontaan met lichamelijke klachten bij hun huisarts. Het blijft een punt van discussie wie de leiding heeft over de somatische zorg bij deze doelgroep: de ggz of de huisarts.<sup>1-3</sup> Het resultaat is onderdiagnostiek en inadequate zorg voor lichamelijke aandoeningen, waardoor mensen met schizofrenie gemiddeld op jongere leeftijd overlijden.<sup>3</sup> De grotere kans op lichamelijke aandoeningen door metabole

ontregeling en verhoogde cardiovasculaire risico's is deels gerelateerd aan antipsychoticagebruik. Helaas lijken huisartsen niet altijd op de hoogte van de ongewenste metabole en cardiovasculaire risico's bij mensen met een EPA, die gerelateerd zijn aan zowel de stoornis en de leefstijl, als het gebruik van antipsychotica. Dit geldt ook bij zeer lage doseringen die voor slaapproblemen (off-label) worden voorgeschreven.<sup>3-5</sup> Daarom raden we huisartsen en psychiaters aan om samen te werken op somatisch vlak. We laten ook zien waarom het voorschrijven van een antipsychoticum voor slaapproblemen af te raden is.

## LICHAMELIJKE AANDOENINGEN BIJ EEN EPA

Uit een grote meta-analyse van 92 onderzoeken die mensen met een EPA (n = 3.211.768) vergeleken met de algemene populatie (n = 113.383.368) bleek dat de prevalentie van hart- en vaatziekten (HVZ) bij mensen met schizofrenie het hoogst is met 11,8% (95%-BI 7,1 tot 19,0). Voor depressie is de prevalentie 11,7% (95%-BI 3,6 tot 32,2) en voor een bipolaire stoornis 8,4% (95%-BI 5,4 tot 12,6).<sup>6</sup> Mensen met een EPA hebben een ruim anderhalf keer verhoogd risico (incidentie) op HVZ (hazard ratio (HR) = 1,78 (95%-BI 1,60 tot 1,98) en een HR van 1,57 (95%-BI 1,09 tot 2,25) bij cerebrovasculaire accidenten (CVA).<sup>6</sup> Schizofrenie en bipolaire stoornissen geven ook een 3 tot 5 keer hoger risico op diabetes mellitus (DM).<sup>7-9</sup> Dit risico is deels gerelateerd aan de schizofrenie zelf en deels aan externe factoren, zoals leefstijl en het gebruik van een antipsychoticum.<sup>10-15</sup>

## MORTALITEIT BIJ EEN EPA

Een zeer grote meta-analyse omvatte 135 internationale onderzoeken naar lichamelijke aandoeningen en sterfte, en vergeleek mensen met schizofrenie (n = 4.536.447) met de algemene bevolking (n = 1.115.600.059) en een populatie met andere psychiatrische aandoeningen (n = 3.827.955). Bij mensen met schizofrenie werd een bijna driemaal verhoogde mortaliteit gevonden met een relatief risico (RR) van 2,94 (95%-BI 2,75 tot 3,14) ten opzichte van de algemene bevolking. Er was geen significant verschil in risico tussen mensen met schizofrenie



Wees bij een ernstige psychiatrische aandoening extra alert op metabole en cardiovasculaire risicofactoren.

Foto: ANP

## DE KERN

- Mensen met een ernstige psychiatrische aandoening (EPA) hebben een grotere kans op cardiovasculaire en metabole ontregeling, en vroegtijdig overlijden.
- Antipsychotica verlagen het mortaliteitsrisico vanwege een sterke afname van het risico op suïcide.
- Alle antipsychotica leiden tot gewichtstoename, vaak met obesitas tot gevolg, en vergroten daardoor de kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten.
- Wees bij EPA extra alert op metabole en cardiovasculaire risicofactoren en bied de juiste (preventieve) zorg.
- Als off-label slaapmedicatie is een langdurig laaggedoseerd antipsychoticum geen goede keuze vanwege gewichtstoename en een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte.

en andere psychiatrisch aandoeningen (RR = 2,13; 95%-BI 0,65 tot 7,00).<sup>5</sup> De verhoogde mortaliteit in deze meta-analyse hing samen met suïcide (RR = 9,76; 95%-BI 7,60 tot 12,55), HVZ (RR = 2,10; 95%-BI 1,75 tot 2,47), DM (RR = 2,51; 95%-BI 1,62 tot 3,89), kanker (RR = 1,33; 95%-BI 1,19 tot 1,48), infecties (RR = 3,84; 95%-BI 2,10 tot 7,01) en longaandoeningen (RR = 3,75; 95%-BI 2,99 tot 4,70). Mensen met een EPA hebben dus een hoger sterfterisico door ernstige lichamelijke aandoeningen, waaronder longziekten (vooral pneumonie door roken) en metabole ontregelingen zoals DM en HVZ.<sup>16</sup>

Aan de andere kant verlaagt het gebruik van een antipsychoticum bij schizofrenie de mortaliteit door het voorkómen van suïcide en stress als gevolg van de afname in psychotische ervaringen.<sup>17</sup>

Volgens een groot overzichtsonderzoek waarin 9 populatieonderzoeken zijn samengebracht, blijken mensen met een EPA vroegtijdig te overlijden. Dit onderzoek laat zien dat mensen met een EPA 15 tot 20 jaar korter leven dan verwacht.<sup>18</sup> Dit is te verklaren door het sedentaire leven, slaapproblemen, overmatig roken, ongezond eten, en gewichtstoename en obesitas door antipsychoticagebruik.<sup>19-22</sup>

## METABO-CARDIOVASculaire AANDOENINGEN BIJ ANTIPSYCHOTICA

Uit een meta-analyse (n = 67.642) blijkt dat antipsychotica het risico op ernstige lichamelijke aandoeningen (in dit onderzoek gedefinieerd als elke medische aandoening die de dood tot gevolg heeft, zodanig levensbedreigend is dat ziekenhuisopname noodzakelijk is of leidt tot ernstig lichamenlijk disfunctioneren) verhogen (OR = 1,24; 95%-BI 1,10 tot 1,41). Daarbij zijn ouderen (> 65 jaar) het meest kwetsbaar (OR = 1,56; 95%-BI 1,22 tot 1,98).<sup>23</sup> Antipsychotica blijken samen te hangen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een metabool syndroom, variërend van aripiprazol met het laagste risico (OR = 3,25; 95%-BI 2,36 tot 4,49) tot clozapine met het hoogste risico (RR = 7,81; 95%-BI 6,02 tot 10,22).<sup>24</sup> Ook blijkt dat het HVZ-risico toeneemt bij mensen met een EPA die een antipsychoticum gebruiken ( $\beta = 0,04$ ,  $p = 0,008$ ).<sup>6</sup>

In een vergelijkend Deens cohortonderzoek (n = 2.736.510) bleek dat het risico op het ontwikkelen van DM (type 1 en 2 samen) na start van een antipsychoticum driemaal verhoogd is bij mensen met schizofrenie die jonger zijn dan 36 jaar (HR = 3,64; 95%-BI 1,95 tot 6,82).<sup>25</sup>

Dit epidemiologische effect is pathofysiologisch te verklaren. Voor de antipsychotica clozapine, olanzapine en – in iets mindere mate – quetiapine bestaan aanwijzingen voor directe ontregeling van de glucosehomeostase zonder de ontwikkeling van obesitas.<sup>26</sup> Clozapine en olanzapine hebben via de muscarine-3-receptor een direct effect op  $\beta$ -cellen van de pancreas. Het serotonerge systeem ontregelt de glucosehuishouding door vermindering van de hepatische glycogeensynthese. Blokkade van de serotonerge receptoren in de hypothalamus resulteert in een vergroting van het hongergevoel en leidt dus tot meer eten. Histaminerge blokkade vermindert de glucoseafbraak.<sup>27</sup> Dit kan vrij snel optreden na het starten van clozapine, olanzapine of quetiapine in een lage dosering.

Naast deze directe metabole ontregeling is een gebruikelijkere route van metabole ontregeling die via gewichtstoename tot obesitas leidt. Alle antipsychotica leiden onafhankelijk van een psychiatrische diagnose tot gewichtstoename.<sup>20</sup> Antipsychotica vergroten het hongergevoel en dempen de verzadiging. Deze effecten treden al op bij lage doses.<sup>28</sup> Bij een lage dosis is de H1- en 5-HT<sub>2c</sub> receptorbezetting al erg hoog, rond 80-90%. Dit verklaart waarom bij lage doseringen van clozapine, olanzapine en quetiapine sedatie en honger optreden.<sup>29</sup> Hetzelfde geldt voor het antihistaminicum promethazine, dat in de psychiatrie vaak wordt gebruikt bij slaapproblemen. Langdurig gebruik leidt echter, voornamelijk door gewichtstoename, tot een verhoogd metabool en cardiovasculair risico.

## MORTALITEIT BIJ ANTIPSYCHOTICA

Een groot populatieonderzoek waarbij mensen met chronische schizofrenie (n = 21.492) en mensen met een eerste psychose (n = 1230) werden vergeleken met de algemene populatie (n = 214.920) liet zien dat er een U-vormige relatie is tussen 'elke oorzaak' mortaliteit en de dosis van een antipsychoticum. Geen en een lage of juist een hoge dosis blijken samen te hangen met vroegtijdig overlijden. Voor longaandoeningen is de relatie lineair, oftewel: hoe hoger de dosis, des te groter het sterfterisico.<sup>30</sup> Voor benzodiazepine is de verhouding lineair, oplopend tot een mortaliteit van 70% bij hoge doses benzodiazepine.<sup>31</sup>

## OFF-LABELVOORSCHRIFT ANTIPSYCHOTICA BIJ SLAAPPROBLEMEN

Antipsychotica worden aan zo'n 400.000 mensen voorgeschreven.<sup>32</sup> Het merendeel van de antipsychotica wordt voorgeschreven door psychiaters (ongeveer 66%), vooral ter behandeling van een EPA. Een derde van de antipsychotica wordt primair voorgeschreven door huisartsen.<sup>33</sup> De indicatie voor dit off-label voorschrijven betreft vaak slaapproblemen, waarbij huisartsen quetiapine, olanzapine of promethazine in lage doses voorschrijven. In Nederlandse huisartsenpraktijken is

het aantal quetiapine-voorschriften voor slapeloosheid gestegen van 5,6% in 2015 naar 9,7% in 2020.<sup>34</sup> Onder 41- tot 65-jarigen gebruikten 27/1000 een antipsychoticum, oplopend tot 43/1000 bij 65-plussers, waarbij quetiapine het meest verstrekt werd.<sup>32</sup> Uit een analyse van 330.000 behandeljaren met lage doseringen quetiapine kwam een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte naar voren, met een HR = 1,13 (95%-BI 1,02 tot 1,24) ten opzichte van zolpidem en onafhankelijk van gewichtstoename door quetiapine.<sup>35</sup> Bij vrouwen en bij het starten van quetiapine bij ouderen vanaf 65 jaar was het relatieve risico op cardiovasculaire aandoeningen het grootst, zoals een myocardinfarct of CVA en vroegtijdige sterfte, onafhankelijk van de gewichtstoename. Er zijn geen aanwijzingen dat een middel als quetiapine laag gedoseerd (12,5-50 mg AN) effectief is bij primaire slapeloosheid, maar er bestaan wel potentieel ernstige bijwerkingen bij langdurig gebruik.<sup>36</sup>

### CONSEQUENTIES VOOR DE HUISARTS

Preventie en leefstijl worden een steeds belangrijker onderdeel van de zorg. Meer bewegen, verbetering van slaap, gezonder eten en stoppen met roken zorgen voor een afname van angst- en stemmingsklachten, terwijl de fysieke gesteldheid verbetert met een afname van lichamelijke klachten.<sup>19,37-40</sup> Binnen de eerste lijn zijn gecombineerde leefstijlinterventies (GLI), stoppen met roken en uiteraard het evalueren en behandelen van lichamelijke problematiek breed ingebred. Het is belangrijk dat psychiatrische patiënten daaraan deel kunnen nemen.

Naast een poortwachtersfunctie bij ontregeling van mentale en lichamelijke problemen heb je als huisarts ook een belangrijke taak bij de preventie, detectie en behandeling van somatische problemen bij mensen met een EPA.<sup>2</sup> Hiervoor is een goede samenwerking en taakafstemming met de ggz een voorwaarde. Wereldwijd zijn richtlijnen en protocollen voor psychiaters opgesteld voor lichamelijke monitoring bij een EPA en antipsychoticumgebruik.<sup>37,39,41-44</sup> De herziene versie van de ggz-standaard Somatische screening pleit voor minimaal een jaarlijkse somatische basisscreening bij een EPA en antipsychoticagebruik, waaronder lipidspectrum, glucose en HbA1c, hemoglobine, de nier-, lever- en schildklierfunctie, zouten, mineralen en eventueel vitaminen. In geval van afwijkingen bij deze screening dien je als huisarts te worden geïnformeerd.<sup>45</sup> In samenspraak wordt besloten wie lichamelijke problematiek in kaart brengt en wie zorg draagt voor opvolging en eventuele somatische behandeling. Bedenk dat mensen met een EPA dus een verhoogd risico lopen op metabole en cardiovasculaire aandoeningen op gemiddeld jongere leeftijd. Bij mensen met een EPA is het aan te raden de leeftijd bij het inschatten van het cardiovasculaire risico met 15 tot 20 jaar naar boven bij te stellen.

### NHG-STANDAARDEN EN RISICOBEPALING BIJ EEN EPA EN ANTIPSYCHOTICA

De NHG-Standaard CVRM raadt aan om bij een EPA te overwegen het cardiovasculair risicoprofiel te bepalen.<sup>46</sup> De standaard noemt het gebruik van een antipsychoticum niet als

reden om een risicoprofiel op te stellen of te overwegen. Bij obesitas en DM adviseert de standaard wel om het cardiovasculaire risicoprofiel te bepalen en/of te overwegen. De opmerking om 15 tot 20 jaar bij de leeftijd op te tellen voor een juiste risicobepaling ontbreekt.

De NHG-Standaard Obesitas adviseert wel om rekening te houden met psychische klachten, vooral depressie en psychotrauma.<sup>47</sup> Op EPA-problematiek gaat de standaard niet in. Hij noemt wel enkele antipsychotica die tot gewichtstoename kunnen leiden, maar is daarin verre van compleet. Middelen als clozapine, olanzapine en quetiapine noemt de standaard niet. Een geneesmiddel als aripiprazol wordt vermeld als gewichtsneutraal tot enigszins gewichtsverlagend, wat echter niet juist is.<sup>20</sup> Onder veelvoorkomende onderliggende oorzaken van obesitas noemt de standaard wel olanzapine en risperidon. De NHG-Standaard Diabetes mellitus vermeldt bij comorbiditeit dat de prevalentie voor DM2 bij mensen met schizofrenie hoger is dan in de algemene bevolking.<sup>48</sup>

De NHG-Standaard Slaapproblemen beveelt het gebruik van benzodiazepines, antipsychotica en antihistaminica niet aan.<sup>49</sup>

### TOT SLOT

Vanwege cardiovasculair risicomanagement, diabeteszorg en de langetermijnevolgen van obesitas spelen zowel psychiaters als huisartsen een rol bij de lichamelijke zorg voor mensen met een EPA. Wees bij deze patiënten vooral alert op cardiovasculaire risicofactoren, het verhoogde risico op vroegtijdig overlijden en de gewichtstoename die alle antipsychotica veroorzaken, zelfs bij lagere doseringen. Dit vraagt om voorzichtigheid bij het starten van een antipsychoticum, vooral als de patiënt slaapklachten heeft. ■

### LITERATUUR

1. De Vries D. Chronische psychiatrische patiënten in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 2001;12:545-9.
2. Oud MJ, Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract* 2009;10:32.
3. Van Hasselt FM, Oud MJ, Loonen AJ. Gezamenlijke somatische zorg voor patiënten met een ernstige psychische aandoening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A9160.

De volledige literatuurlijst staat bij dit artikel op [www.henw.org](http://www.henw.org).



Blader naar pagina 41 om de kennistoets over dit onderwerp te maken.

Bak M, Veerman RT, Muris J. Cardiovasculair en metabool risicomanagement bij antipsychoticavoorschriften. *Huisarts Wet* 2025;68(1): 16-8. Artikelcode: XXD07. Maastricht University, vakgroep Psychiatrie en neuropsychologie, FHML, Maastricht: dr. M. Bak, psychiater, [m.bak@maastrichtuniversity.nl](mailto:m.bak@maastrichtuniversity.nl); GGZ Noord-Holland-Noord, GGZ-team Alkmaar Centrum, Alkmaar: dr. S.R.T. Veerman, psychiater. Maastricht University, vakgroep huisartsgeneeskunde, FHML, Maastricht: prof. dr. J. Muris, huisarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.