

Somatik og overdødelighed hos patienter med skizofreni

Pirathiv Kugathasan^{1,2} & René Ernst Nielsen^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Enhed for Psykiatrisk Forskning, Aalborg Universitetshospital
2) Klinisk Institut, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V07170573

Skizofreni er en kompleks biologisk og adfærdsmæssig lidelse, der ofte er karakteriseret af hallucinationer, vrangforestillinger, social tilbagetrækning, affektiv afledning og kognitive deficit, med typisk debut i tidlig voksenalder, om end debut i barndommen og sen voksenalder også ses. Incidensen af skizofreni er 15 ud af 100.000 med en øget forekomst hos mænd, immigranter, personer, der fødes i urbane områder, og personer med familær disposition for psykiatrisk lidelse.

SKIZOFRENI OG DØDELIGHED

På verdensplan har patienter med skizofreni en gennemsnitlig levetid, der er 15-25 år kortere end baggrundsbefolkningens [1]. Sammenlignet med i andre lande har man i de skandinaviske lande fri adgang til behandling af såvel psykiatiske som somatiske lidelser. På trods af dette er der fortsat en reduceret restlevetid på hhv. 20 år, 16 år og 20 år for mænd med skizofreni og hhv. 16 år, 11 år og 17 år for kvinder med skizofreni i Danmark, Finland og Sverige [1]. I populationsstudier er der registreret en væsentlig stigning i gennemsnitslevetiden over de seneste årtier i USA, Japan og de fleste europæiske lande, med undtagelse af de tidligere østbloklande, som havde en stagnation af forventet levetid fra 1970'erne til slutningen af 1980'erne [2]. Denne stigning i gennemsnitlig levetid er ikke observeret hos patienter med skizofreni, og der er beskrevet en stigende forskel i levetid hos patienter med skizofreni og baggrundsbefolkningen i USA, Finland og Danmark, hvilket tyder på, at patienter med skizofreni ikke opnår den samme effekt af de forbedrin-

ger, der sker i behandlingen af somatisk lidelse, som baggrundsbefolkningen gør [2].

SKIZOFRENI OG DØDSÅRSAGER

Hos patienter med svære psykiatiske tilstande ses en større forekomst af selvmord som dødsårsag end hos baggrundsbefolkningen [1]. Der har været meget fokus på at minimere risikoen for dette, hvilket også har medført, at selvmordsraten er reduceret over de seneste årtier [3]. Denne reduktion i død på grund af selvmord har dog ikke ledt til en stigende levealder hos patienter med skizofreni, hvilket tyder på, at der findes andre faktorer, der er af større betydning for den samlede dødelighed [2]. Hos patienter med skizofreni skyldes to tredjedele af alle dødsfald naturlige dødsårsager [4], hvor kardiovaskulære lidelser er årsag til ca. 25% og infektion og cancer til ca. 10% hver af alle dødsfaldene [2].

SKIZOFRENI OG RISIKOFAKTORER FOR DØD

Det er kendt, at en række risikofaktorer for kardiovaskulær lidelse, herunder central adipositas, forhøjet blodtryk, lavt niveau af højdensitetslipoprotein, eleveret triglyceridniveau, hyperglykæmi (samlet betegnet metabolisk syndrom), rygning og inaktiv livsstil, forekommer hyppigere hos patienter med skizofreni end hos andre [5]. Derudover ses der en øget forekomst af stofmisbrug, som ligeledes øger mortalitetsraten [6], ligesom det medfører en øget risiko for blodbårne virale infektioner [7]. Dertil ses en væsentlig øget forekomst af kroniske somatiske sygdomme, som bidrager til den øgede mortalitetsrate [8]. Slutteligt kan det ikke udelukkes, at patienter med skizofreni har en familær disposition for somatisk lidelse [9], hvor *non-random mating* hos forældre kan have betydning for både udvikling af psykiatrisk lidelse [10] og muligvis også somatisk lidelse, om end dette endnu ikke er suffcient undersøgt [11].

Behandlingen af skizofreni vil oftest bestå af farmakologiske og nonfarmakologiske interventioner. I randomiserede studier har man påvist, at antipsykotika generelt medfører vægtøgning, øget insulinresistens og øget kolesterolniveau [12]. Populationsbaserede studier har vist lignende resultater, dog med mest data om

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der er en øget mortalitetsrate og en lavere gennemsnitlig levetid hos patienter med skizofreni end hos baggrundsbefolkningen.
- ▶ Der er en lavere forekomst af sekundær og tertiær forebyggende behandling samt en lavere forekomst af akut behandling af bl.a. akut myokardieinfarkt og apopleksi hos patienter med skizofreni end hos baggrundsbefolkningen.
- ▶ Der bør fremover være øget fokus på behandling af kardiovaskulære risikofaktorer, interventioner for mindskelse af rygning samt ordination af og opfølgning på tertiær forebyggende behandling efter somatiske events.

diabetes som *outcome* [13]. Antipsykotikabehandling vil dog ofte medføre reduktion af de psykiatriske symptomer, og behandlingen er i korterevarende randomiserede undersøgelser fundet at reducere risikoen for død sammenlignet med placebo-behandling [14]. Disse resultater underbygges af længerevarende observationelle studier, hvor patienter, der var i behandling med de antipsykotika, der øger risikoen for kardiovaskulære risikofaktorer mest, men samtidig er blandt de mest potente antipsykotika, der findes, samlet havde en lavere relativ risiko for død end patienter, der var i behandling med andre antipsykotika, og patienter, der ikke fik antipsykotikabehandling [15].

SKIZOFRENI OG INTERVENTIONER MOD RISIKOFAKTORER

Patienter, der er diagnosticerede med skizofreni, har en øget risiko for død af naturlige årsager og har som tidligere beskrevet også som gruppe en øget forekomst af somatiske risikofaktorer, hvoraf en del er modificerbare. Livsstilsinterventioner mod rygning og metaboliske risikofaktorer samt interventioner for at øge fysisk aktivitet har været forsøgt med beskedne effekt i Danmark og internationalt [16, 17]. Med baggrund i dette kan farmakologisk intervention være nødvendig for at reducere forekomsten af de risikofaktorer, der øger mortaliteten.

Ved markant vægtøgning som konsekvens af antipsykotikabehandling har flere interventioner været forsøgt [18], men tillæg af metformin har vist sig at være mest effektiv med en gennemsnitlig vægtreduktion på 3,17 kg sammenlignet med placebo i studier med en varighed på 12-24 uger [18]. Hvis metforminbehandlingen kombineres med livsstilsintervention, synes effekten at være størst [18]. Hos patienter med forhøjet blodsukker er metformin også en effektiv forebyggende behandling mod udvikling af diabetes, især hos patienter med nydebuteret skizofreni, hvor de metaboliske forandringer oftest er mest udtalte [19]. Forud for tillæg af metformin som behandling af overvægt eller prædiabetiske tilstande kan skift af antipsykotika til et præparat med en mere gunstig metabolisk profil være en mulighed hos nogle, men hos en række patienter vil medicinskifte ikke være muligt pga. bevist manglende effekt af andre præparater [19]. Forhøjet kolesterol-niveau kan også være en konsekvens af antipsykotikabehandling, hvorfor lipidsænkende behandling i form af statiner kan være indiceret med henblik på at reducere risikoen for kardiovaskulære events hos patienter med skizofreni [20]. Mere end halvdelen af alle patienter med skizofreni er rygere [21]. I et Cochranereview fra 2013 med studier, hvor man forsøgte at få patienter til at ophøre med eller reducere rygning, konkluderede man, at hverken nikotinsubstitution eller psykosocial intervention havde væsentlig effekt [22]. Nyere data



tyder dog på, at der kan opnås en højere grad af rygeophør ved en behandling med farmakologiske interventioner mod rygning, eventuel med tillæg af nikotinsubstitutionsbehandling, uden en øget forekomst af psykiatriske bivirkninger [21].

I Danmark er der bl.a. via Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) igangsat initiativer for at måle kvaliteten af den behandling, som patienter med skizofreni får tilbudt. En stor andel af danske patienter med en skizofrenidiagnose undergår derfor regelmæssig screening, der kan afdække en del af de allerede beskrevne risikofaktorer for tidlig død, herunder screening for kardiovaskulære risikofaktorer. Det har dog endnu ikke medført en væsentlig forbedring i overlevelse, og det er usikkert, om monitoreringen i sig selv medfører en øget anvendelse af sekundær forebyggende behandling i Danmark, mens det er undersøgt i andre populationer [23].

Behandlingen af patienter med skizofreni under indlæggelse på en psykiatrisk afdeling er forbedret ud fra resultaterne fra RKKP, hvor det angives, at en større andel af patienterne har fået de behandlingselementer, som der findes indikatorer for [24]. Behandlingen hos alment praktiserende læger er ikke undersøgt systematisk i Danmark, men et studie fra Holland viser, at patienter med psykotiske tilstande hyppigere kontaktede egen læge og havde flere telefonkontakter end kontrolpersoner [25]. På trods af den øgede forekomst af kontakter var der mindre behandling for kardiovaskulære og pulmonale tilstande [25], herunder forebyggende behandling, hos patienterne med skizofreni end hos kontrolpersonerne. Fundene er sammenlignelige med resultaterne af et stort National Institute of Mental Health-studie, hvor man inkluderede 1.460 patienter med skizofreni. Dette studie viste en meget lav fore-

komst af behandling af diabetes, hypertension og dyslipidæmi hos patienter med skizofreni [26], ligesom et dansk studie viste en formodet underbehandling af kardiovaskulære risikofaktorer som både sekundær- og tertiærprofylakse [27].

SKIZOFRENI OG BEHANDLING AF SOMATISKE SYGDOMME

Den primære behandling af diagnosticerede somatiske tilstande og effekten heraf ses anderledes hos patienter med skizofreni end hos baggrundsbefolkningen. Der er påvist en lavere forekomst af invasive og noninvasive kardiale interventioner efter akut myokardieinfarkt og en øget mortalitet i perioden efter [28]. Ligeledes er der påvist en lavere forekomst af cerebrovaskulære arteriografier og blodfortyndende behandling hos patienter, der er diagnosticerede med psykose og indlagt pga. apopleksi [29]. Slutteligt er der også påvist en relativ højere mortalitetsrate pga. cancer end hos baggrundsbefolkningen [30].

KONKLUSION

Patienter med skizofreni har en væsentlig højere mortalitetsrate end baggrundsbefolkningen, og den gennemsnitlige levetid er i Danmark reduceret med 20 år for mænd og 16 år for kvinder. Den relativt øgede mortalitetsrate skyldes delvist flere selvmord hos patienter med skizofreni end hos baggrundsbefolkningen, men det er de naturlige dødsårsager, som primært mindsker levetiden. Det er kendt, at disse patienter har en væsentligt øget forekomst af metaboliske og kardiovaskulære risikofaktorer, som for størstedelens vedkommende er modificerbare. Der er gennem de senere år sket en systematisk screening for disse risikofaktorer, men det er uvist, om denne screening har medført en øget forebyggende behandling, og om denne behandling følges af patienterne, hvis den påbegyndes.

Hos patienter, der har skizofreni og indlægges med somatisk sygdom, ses en lavere forekomst af interventioner i forbindelse med f.eks. myokardieinfarkt og apopleksi end hos baggrundsbefolkningen, men det vides ikke, om det eventuelt skyldes, at sygdommen fremtræder anderledes, hvilket kan medføre en forsinkelse i udredning og derved en risiko for, at et behandlingsvindue lukkes, eller at tilstandene ved debut har en højere sværhedsgrad, der medfører en øget morbiditet og mortalitet samt ikke er tilgængelige for sædvanlige interventioner.

Det vides, at den opfølgende behandling efter svære somatiske sygdomme, nogle kroniske, er blevet forbedret over de seneste årtier, hvilket formodentligt har bidraget til den øgede levetid hos baggrundsbefolkningen. Den manglende tilvækst i levetid hos patienter med skizofreni kan skyldes en lavere ordinationsrate af sekundær og tertiær profylaktisk behandling eventuelt

pga. manglende samtykke hertil eller pga. en formodet lavere kompliance, en lavere rate af akut behandling af somatiske tilstande og en lavere primær opfølgning af somatiske tilstande i psykiatrisk regi.

Alle data tyder på, at skizofreni er forbundet med en øget risiko for tidlig død af naturlige årsager. Der er iværksat screeningsprogrammer, og der findes evidensbaserede farmakologiske interventioner til behandling af en del af de risikofaktorer, som identificeres. Der bør være fokus på mulige somatiske tilstande hos patienter med skizofreni, om end disse kan være vanskelige at diagnosticere, muligvis pga. en anden præsentationsmåde af symptomer end hos baggrundsbefolkningen.

KORRESPONDANCE: René Ernst Nielsen. E-mail: ren@rn.dk

ANTAGET: 24. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. februar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One* 2013;8: e55176.
2. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SØW et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades – a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res* 2013; 146:22-7.
3. Madsen T, Nordentoft M. Changes in inpatient and postdischarge suicide rates in a nationwide cohort of Danish psychiatric inpatients, 1998-2005. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e1190-e1194.
4. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334.
5. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
6. Hjorthøj C, Østergaard MLD, Benros ME et al. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry* 2015;2:801-8.
7. Bauer-Staeb C, Jörgensen L, Lewis G et al. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a total population study of Sweden. *Lancet Psychiatry* 2017;4: 685-93.
8. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C et al. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One* 2011;6:e24597.
9. Mothi SS, Tandon N, Padmanabhan J et al. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 2015;165:103-7.
10. Nordsletten AE, Larsson H, Crowley JJ et al. Patterns of nonrandom mating within and across 11 major psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry* 2016;73:354-61. d
11. Ask H, Rognum K, Torvik FA et al. Non-random mating and convergence over time for alcohol consumption, smoking, and exercise: The Nord-Trøndelag Health Study. *Behav Genet* 2012;42:354-65.
12. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123:225-33.
13. Hirsch L, Yang J, Bresee L et al. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. *Drug Saf* 5. jun 2017 (e-pub ahead of print).
14. Khan A, Faucett J, Morrison S et al. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1091-9.
15. Tihoonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
16. Speyer H, Nørgaard CBH, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovas-

- cular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
17. Andrade C. Cardiometabolic risks in schizophrenia and directions for intervention. 2. Nonpharmacological interventions. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e964-e967.
 18. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40:1385-403.
 19. Gorczynski P, Firth J, Stubbs B et al. Are people with schizophrenia adherent to diabetes medication? *Psychiatry Res* 2017;250:17-24.
 20. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013;15:813-23.
 21. Cather C, Pachas GN, Cieslak KM et al. Achieving smoking cessation in individuals with schizophrenia: special considerations. *CNS Drugs* 2017;31:471-81.
 22. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD007253.
 23. Owen RR, Drummond KL, Viverito KM et al. Monitoring and managing metabolic effects of antipsychotics: a cluster randomized trial of an intervention combining evidence-based quality improvement and external facilitation. *Implement Sci* 2013;8:120.
 24. Jørgensen M, Mainz J, Svendsen ML et al. Improving quality of care among patients hospitalised with schizophrenia: a nationwide initiative. *Br J Psychiatry Open* 2015;1:48-53.
 25. Oud MJ, Schuling J, Groenier KH et al. Care provided by general practitioners to patients with psychotic disorders: a cohort study. *BMC Fam Pract* 2010;11:92.
 26. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC 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;86:15-22.
 27. Laursen TM, Mortensen PB, MacCabe JH et al. Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a Danish population-based study. *Psychol Med* 2014;44:1625-37.
 28. Mitchell AJ, Lawrence D. Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: comparative meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:434-41.
 29. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *Br J Psychiatry* 2009;195:545-50.
 30. Zhuo C, Tao R, Jiang R et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 211:7-13.