

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V02200080

# Calciumscore og kardiovaskulær risikovurdering hos patienter med skizofreni

Trine Trab<sup>1, 2</sup>, René Ernst Nielsen<sup>1, 2</sup>, Jens Brøndum Frøkjær<sup>2, 3</sup> & Svend Eggert Jensen<sup>2, 4</sup>

1) Psykiatrien, Aalborg Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Aalborg Universitet, 3) Radiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 4) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V02200080

### HOVEDBUDSKABER

- Koronararteriesygdom er en hyppig dødsårsag hos patienter med skizofreni.
- Den nuværende kardiovaskulære risikovurdering er ikke tilstrækkelig hos patienter med skizofreni.
- Calciumscore kan potentielt medvirke til bedre diagnostik og behandling af koronararteriesygdom hos patienter med skizofreni.

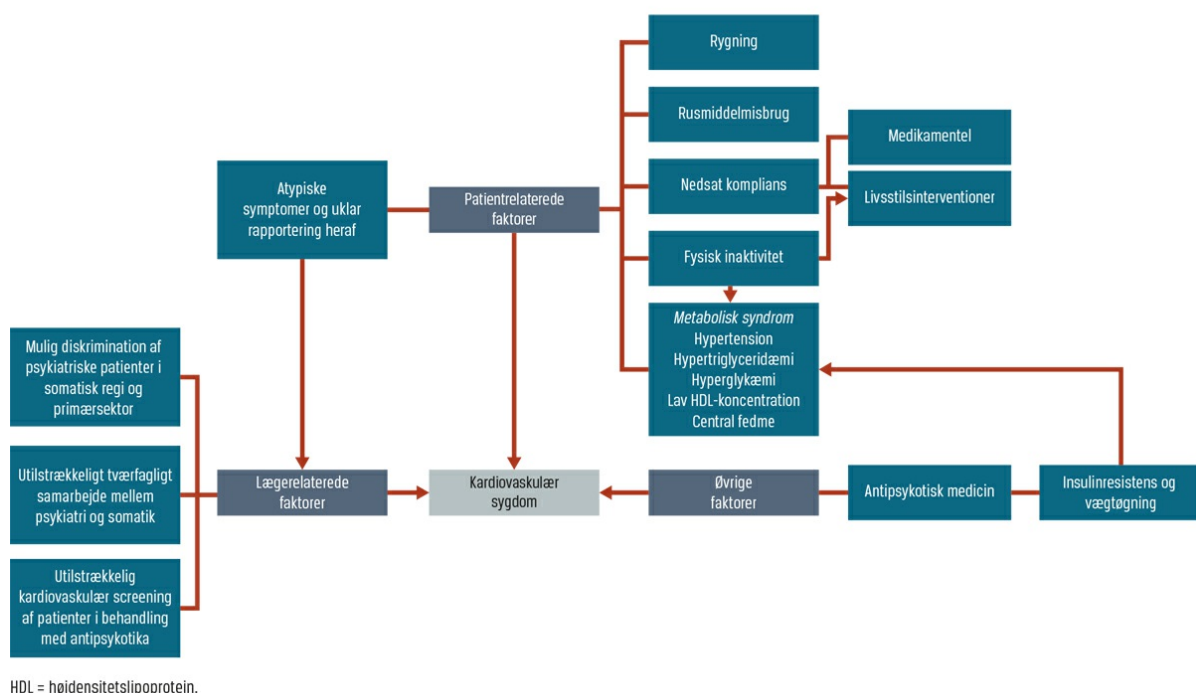
Skizofreni er en psykisk lidelse, der er karakteriseret ved forstyrrelser af tanker, følelser og adfærd. Der ses ofte hallucinationer og vrangforestillinger samt initiativløshed, affektaffladning, social tilbagetrækning og kognitiv dysfunktion. Incidensen af skizofreni i 2006 var i Danmark ca. 1.300 med en prævalens på ca. 0,5% svarende til 29.000 personer [1, 2]. Patienter med skizofreni har en højere mortalitetsrate og kortere gennemsnitslevetid end baggrundsbeholdningen. Danske data [3] viser en gennemsnitlig restlevetid fra tidspunktet, hvor skizofrenidiagnosen er stillet, der er ni år kortere for kvinder og 12 år kortere for mænd end for den alderssvarende baggrundsbeholdning samt en to en halv gange højere mortalitetsrate hos patienter med skizofreni. På trods af relativt øget dødelighed betinget af selvmord, dør størstedelen af patienterne med skizofreni af somatiske sygdomme, såsom kardiovaskulære sygdomme, lungesygdomme og infektionssygdomme, ligesom de udvikler tilstandene tidligere end personer uden kendt psykisk sygdom [3]. Der er en højere forekomst af kardiovaskulær sygdom, herunder koronararteriesygdom og kardiovaskulær død i denne population end hos psykisk raske [4]. Metoder til bedre vurdering af risiko for kardiovaskulær sygdom hos patienter med skizofreni er savnet. Calciumscore (CACS) bestemt ved CT af koronararterierne kan anvendes i kardiovaskulær risikovurdering som et supplement til traditionelle risikofaktorer [5]. Formålet med denne artikel

er at give et overblik over den nuværende viden om kardiovaskulær risikovurdering hos patienter med skizofreni og CACS' potentielle rolle.

## KARDIOVASKULÆRE RISIKOFAKTORER VED SKIZOFRENI

Patienter med skizofreni har øget forekomst af central fedme, hypertension, hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi og lavt niveau af højdensitetslipoprotein, samlet defineret som metabolisk syndrom [6]. Medvirkende årsager er bivirkninger af antipsykotika i form af insulinresistens og vægtøgning [6] samt øget forekomst af rygning og fysisk inaktivitet [7] og manglende motivation for at deltage i livsstilsinterventioner [8] (**Figur 1**). På trods af den ugunstige kardiovaskulære risikoprofil har et dansk registerstudie vist, at patienter med skizofreni uden forudgående erkendt kardiovaskulær sygdom modtager mindre farmakologisk behandling af kardiovaskulære risikofaktorer end psykisk raske [9]. Ydermere ses der hos patienter med skizofreni hyppigere ekg-forandringer, der tyder på tidligere akut myokardieinfarkt (AMI) uden en registreret AMI-diagnose [10].

**FIGUR 1** / Mulige mekanismer bag kardiovaskulær sygdom hos patienter med skizofreni bestående af en række patientrelaterede, lægerelaterede og øvrige faktorer. Mindre iværksættelse af farmakologisk forebyggende behandling og i nogle lande også invasiv behandling kan formentlig også tilskrives det komplekse samspil mellem disse faktorer.



## BEHANDLING AF KORONARARTERIESYGDOM

I Europa er antallet af døde som følge af koronararteriesygdom faldet i de seneste 40 år pga. bedre muligheder for forebyggelse og behandling [11], men patienter med skizofreni har ikke draget samme nytte heraf. Et dansk registerstudie [12] har vist, at patienter med skizofreni

relativt set fik færre revaskulariserende behandlinger efter akut koronart syndrom end personer uden kendt psykisk sygdom, hvorimod man i nyere data ikke genfinder en sådan forskel i Danmark [13], selvom det fortsat forholder sig sådan i andre lande [14]. Hos patienter med skizofreni ses der mindre anvendelse af forebyggende farmakologisk behandling efter AMI i form af trombocythæmmende og lipidsænkende lægemidler, betablokkere, calciumantagonister og lægemidler med virkning på renin-angiotensin-systemet end hos patienter i baggrundsbefolkningen [9]. Dette er på trods af data, der viser en association mellem øget behandlingsintensitet og forbedret overlevelse efter AMI for både patienter i baggrundsbefolkningen og patienter med skizofreni [15]. En metaanalyse [16] har vist, at disse medikamenter i mindre grad ordineres til patienter med skizofreni uafhængigt af indikation, hvilket tyder på mindre forebyggende behandling af risikofaktorer. Det er også påvist, at patienter med skizofreni indløser færre recepter på medikamenterne end patienter i baggrundsbefolkningen [9].

## KARDIOVASKULÆR RISIKOVURDERING

Kardiovaskulære risikofaktorer anvendes i en række scoresystemer til estimering af risikoen for kardiovaskulær sygdom og kardiovaskulær død. Den absolutte tiårsrisiko for kardiovaskulær død inddeles ifølge den europæiske HeartScore i lav (< 1%), moderat (1-5%), høj (5-10%) og meget høj ( $\geq 10\%$ ). I Danmark anvendes en version heraf (SCORE), der er kalibreret efter danske mortalitetsrater [5]. Med andre scoresystemer, f.eks. Framingham risikoscore (FRS), estimerer man tiårsrisiko for en række kardiovaskulære sygdomme (**Tabel 1**), hvor man inddeler i grupper med lav (< 6%), moderat (6-20%) eller høj (> 20%) risiko [17]. Grænserne for kategorierne varierer blandt scoresystemerne afhængigt af, hvilke sygdomme der er inkluderet samt geografiske forskelle. Faktorer, der indgår i risikovurderingen, fremgår af Tabel 1. Bestemmelse af CACS kan anvendes som supplement hertil hos patienter med moderat risiko i en samlet vurdering og fastlæggelse af behandlingsstrategi, men i Europa er der ikke guidelines for behandling baseret på CACS [5].

**TABEL 1 /** Det danske SCORE-system er baseret på den Europæiske HeartScore, men er kalibreret efter danske mortalitetsrater. En svaghed ved det danske SCORE-system er, at risikoen for ikke-fatale kardiovaskulære events undervurderes, særligt hos yngre og kvinder.

	Dansk SCORE	Framingham <sup>a</sup>	PRIMROSE lipidmodel <sup>a</sup>
Estimering	Absolut 10-årsrisiko for kardiovaskulær død	10-årsrisiko for kardiovaskulær sygdom <sup>c</sup>	10-årsrisiko for 1. kardiovaskulære event <sup>b</sup>
Alder	✓	✓	✓
Køn	✓	✓	✓
Systolisk blodtryk	✓	✓	✓
Antihypertensiv medicin		✓	✓
Totalkolesterol	✓	✓	✓
HDL-kolesterol		✓	✓
Diabetes	✓	✓	✓
Kendt kardiovaskulær sygdom	✓	✓	.. <sup>d</sup>
Rygning	✓	✓	✓
Alkoholoverforbrug			✓
Antipsykotisk eller antidepressiv medicin			✓
Psykiatrisk diagnose: skizofreni, bipolar lidelse eller anden ikkeorganisk psykose			✓
<i>Risiko, %</i>			
Lav	< 1	< 6	-
Moderat	1-5	6-20	-
Høj	5-10	> 20	-
Meget høj	> 10	-	-

AMI = akut myokardieinfarkt; HDL = højdensitetslipoprotein. TCI = transitorisk cerebral iskæmi.

a) BMI anvendes i stedet for totalkolesterol og HDL-kolesterol, hvis disse ikke kendes.

b) AMI, angina pectoris, apopleksi, TCI og invasiv koronar intervention.

c) Kardiovaskulær død, AMI, koronarinsufficiens, angina pectoris, perifer arteriesygdom, hjertesvigt, apopleksi og TCI.

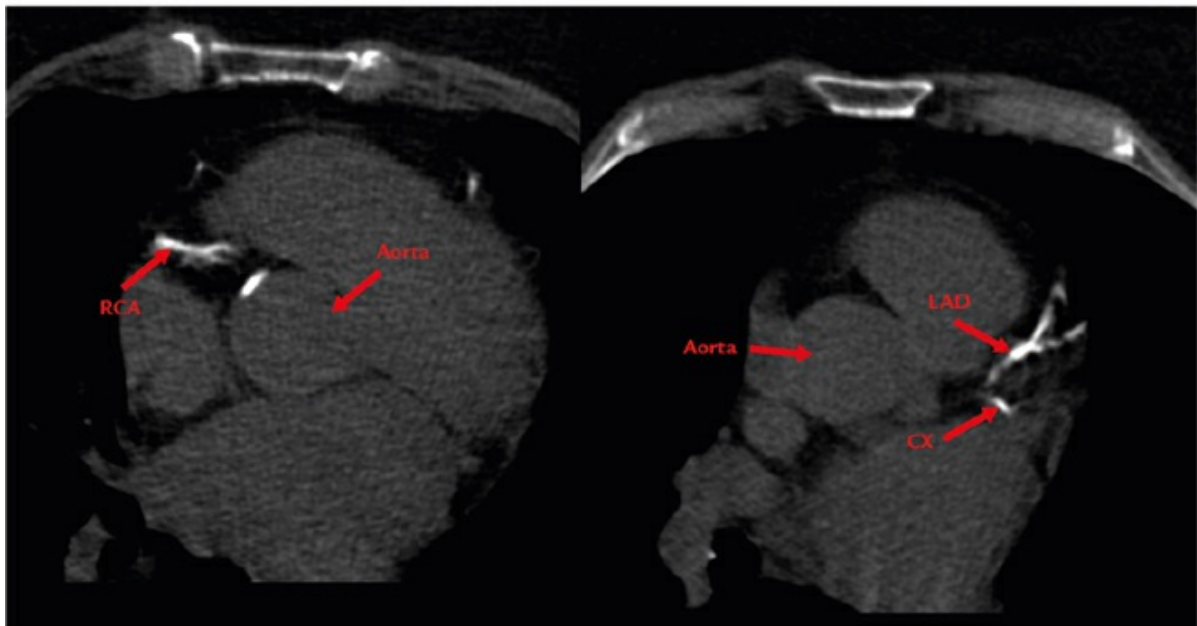
d) Anvendes indirekte, da PRIMROSE estimerer risikoen for 1. kardiovaskulære event.

## CALCIUMSCORE OG RISIKOVURDERING

Indholdet af kalk i koronararterierne kan bestemmes ved CACS vha. CT uden kontrast (Figur 2).

CACS er associeret med mortalitet [18] og risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser [19] uafhængigt af risikofaktorer. Dette er også påvist hos asymptomatiske personer i et studie med 15 års followup [18] såvel som ved kortere followup [20]. Den samlede koronare kalkmængde, som er relateret til risikoen for fremtidige kardiovaskulære events kan på baggrund af CACS inddeles i meget lav (CACS = 0), lav (CACS = 1-10), moderat (CACS = 11-100), høj (CACS = 101-400) og meget høj (CACS > 400). Foruden en absolut score findes der percentiler for CACS, hvor man tager højde for køn, alder og etnicitet [21].

**FIGUR 2 /** CT-billeder af koronararterierne mhp. calciumscore (CACS). Forkalkninger med relation til koronararterierne markeres, og der beregnes automatisk en score for hver forkalkning. Den samlede CACS findes som summen af de enkelte scorer for alle forkalkninger. Undersøgelsen udføres uden kontrast på kort tid og kan foretages på de fleste danske sygehuse. CACS er associeret med meget lav stråledosis, og der er ingen absolutte kontraindikationer til CACS-vurdering. Her er markeret forkalkninger i højre koronararterie (RCA), forreste descendende gren af venstre koronararterie (LAD) og bagerste gren af venstre koronararterie (CX). Der ses også en forkalkning i aorta, som ikke markeres og dermed ikke indgår i CACS.



Et amerikansk studie [22] med asymptomatiske personer har vist, at CACS som supplement til traditionelle risikofaktorer forbedrer risikovurderingen sammenlignet med anvendelse af risikofaktorer alene. Tilføjelse af CACS resulterede i, at 40% af forsøgspersonerne blev placeret i en anden risikokategori end ved klassificering baseret udelukkende på risikofaktorer. Dette bestod i både nedklassificering og opklassificering af tiårsrisikoen for kardiovaskulært event.

Et dansk obduktionsstudie [23] har vist en høj grad af korrelation mellem CACS foretaget med post-mortem-CT og mængden af kalk i koronararterierne bestemt makroskopisk og mikroskopisk ved obduktion. Dog fandtes der i nogle tilfælde histologisk detekterbare forkalkninger hos

personer med en CACS på 0. Dette er i overensstemmelse med, at man ved CT med CACS detekterer stabiliserede plaques, men ikke bløde minimalt kalcificerede eller ikkekalcificerede risikoplaques, der oftere er associeret med ustabil sygdom [24], og som kan detekteres på CT af koronararterierne med kontrast. Dermed kan en CACS på 0 ikke udelukke koronararteriesygdom.

## KARDIOVASKULÆR RISIKOVURDERING VED SKIZOFRENI

Sundhedsstyrelsen anbefaler monitorering for udvikling af kardiovaskulære risikofaktorer under behandling med antipsykotika [25]. Tidligere har man antaget, at anvendelse af traditionelle scoresystemer var tilstrækkelig hos patienter med skizofreni. Det ser dog ud til, at man med disse systemer undervurderer risikoen for kardiovaskulær sygdom og død hos denne patientgruppe. Et engelsk studie [26] har vist, at alder, højde, vægt, blodtryk, diabetes, rygning, BMI, lipidprofil, psykiatrisk diagnose, recepter på antidepressiva og antipsykotika samt alkoholoverforbrug var associeret til tiårsrisikoen for AMI, angina pectoris, cerebral katastrofe og invasiv koronar intervention hos patienter, der havde skizofreni, bipolar lidelse eller anden ikkeorganisk psykose og var i alderen 30-90 år. Disse risikofaktorer blev inkluderet i to nye risikomodeller til prædiktions af tiårsrisiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom [26]. Den ene model, PRIMROSE lipidmodel, blev udviklet til tilfælde, hvor der er kendskab til lipidprofilen, mens PRIMROSE BMI-modellen blev udviklet til tilfælde, hvor der ikke er kendskab til lipidprofil. Studiet viste, at disse modeller var overlegne sammenlignet med et af de traditionelle scoresystemer (FRS), hvor man ikke inkluderer alkoholoverforbrug, brug af psykiatrisk medicin eller psykiatrisk diagnose (Tabel 1). I et andet observationsstudie [27] sammenlignede man fire forskellige scoresystemer for risikovurdering af patienter med skizofreni, herunder FRS og PRIMROSE. Studiet viste ringe overensstemmelse mellem disse, hvilket tyder på svagheder i de nuværende scoresystemer til kardiovaskulær risikovurdering hos patienter med skizofreni. Metoder til bedre risikovurdering hos disse patienter kan potentielt optimere diagnostik og behandling af kardiovaskulære risikofaktorer, men kræver en øget somatisk behandlingsindsats, eventuelt opnået via et øget tværfagligt samarbejde mellem relevante specialer. For at kunne optimere retningslinjer for, hvornår forebyggende farmakologisk behandling bør iværksættes hos denne patientgruppe, og hvorvidt faktorer i PRIMROSE bør indgå heri, er der behov for flere prospektive studier af kardiovaskulær sygdom hos patienter med skizofreni.





Patienter med skizofreni dør tidligere end psykisk raske og dødsårsagen er ofte kardiovaskulær sygdom, som ikke diagnosticeres og behandles suffi­cient hos denne patientgruppe. Der bør være øget fokus på, hvordan behandlingsindsatsen kan optimeres. Foto: COLOURBOX.

## CALCIUMSCORE OG SKIZOFRENI

Det er ikke tidligere undersøgt, om bestemmelse af CACS kan anvendes til bedre vurdering af risiko for koronararteriesygdom hos patienter med skizofreni. I et dansk registerstudie [28] registrerede man CACS i den danske befolkning og sammenlignede resultaterne hos patienter med skizofreni eller bipolar lidelse med den resterende population. Studiet viste ingen forskel i CACS mellem patienter med en af disse to psykiatriske diagnoser og den resterende population. Mortalitetssraten hos populationen med skizofreni eller bipolar lidelse var højere uafhængigt af CACS, og der var en høj forekomst af nonkardiovaskulære dødsårsager. En begrænsning ved undersøgelsen var dog, at skanningerne blev foretaget på klinisk indikation og ikke som screening. Dertil kommer, at patienterne udelukkende blev inddelt i CACS < 100 og CACS > 100, hvorved forekomsten af CACS ikke blev undersøgt over for en CACS på 0. I et andet studie [29] har man undersøgt CACS hos patienter med unipolar depression, som i lighed med skizofreni og bipolar lidelse er associeret med øget risiko for kardiovaskulær sygdom. I modsætning til i det danske studie, fandt man her en sammenhæng mellem depression og CACS hos mænd, ligesom man i et andet studie [30] fandt en sammenhæng mellem progression af CACS og depression hos kvinder. Forskellen mellem fundene i disse studier kan muligvis forklares ved det danske studies relativt lille population, samt at man i studierne af depression og CACS foretog CT uden klinisk indikation.

For at afklare CACS' potentielle rolle til at guide forebyggende farmakologisk behandling hos

patienter med skizofreni, er der behov for yderligere studier med patienter, som ikke undersøges på klinisk indikation. For at kunne detektere bløde risikoplaques er det også relevant at overveje mere udbredt anvendelse af CT af koronararterierne med kontrast hos patienter med skizofreni og atypiske symptomer, idet undersøgelsen kan udføres med lav risiko, lav stråledosis og lavt kontrastforbrug.

## KONKLUSION

Den primære dødsårsag hos patienter med skizofreni er kardiovaskulær sygdom, herunder koronararteriesygdom. Med traditionelle scoresystemer undervurderes risikoen for udvikling af kardiovaskulær sygdom hos denne patientgruppe, som bør betragtes som værende i risiko herfor på trods af lav risikoscore. Dette indikerer, at man i risikovurderingen hos patienter med skizofreni bør inkludere flere faktorer end dem, der for nuværende anvendes hos baggrundsbefolkningen. CACS er associeret til alvorlige kardiovaskulære hændelser og mortalitet hos baggrundsbefolkningen, og der er behov for yderligere prospektive studier af CACS hos patienter med skizofreni med henblik på forbedret kardiovaskulær risikovurdering og behandling af koronararteriesygdom.

**KORRESPONDANCE:** *Svend Eggert Jensen*. E-mail: [svend.eggert.jensen@m.dk](mailto:svend.eggert.jensen@m.dk)

**ANTAGET:** 17. juni 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. juli 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

## SUMMARY

### **Calcium scoring and cardiovascular risk assessment in patients with schizophrenia**

Trine Trab, René Ernst Nielsen, Jens Brøndum Frøkjær & Svend Eggert Jensen

Ugeskr Læger 2020;182:V02200080

Coronary artery disease is a major contributor to increased mortality rates in patients with schizophrenia in whom less treatment of cardiovascular (CV) risk factors is seen. Risk prediction models used in the general population are not sufficient to predict CV mortality in patients with schizophrenia. Measurement of calcium score (CACS) by cardiac CT-scan improves risk prediction in the general population, but has not been investigated in patients with schizophrenia. CACS might contribute to improved CV risk assessment and treatment in these patients and further studies should address this.



## LITTERATUR

1. Sygdomsbyrden i Danmark. Sundhedsstyrelsen, 2015:213-23.
2. Baandrup L, Voldsgaard I. Den Nationale Skizofrenidatabase (tidligere NIP-Skizofreni). Dokumentalistrapport. 2014. [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk) (7. jan 2020).
3. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2019;394:1827-35.
4. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2322-30, 2334-5.
6. 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.
7. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q et al. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatry* 2016;35:8-15.
8. Hansen MV, Hjorth P, Kristiansen CB et al. Reducing cardiovascular risk factors in non-selected outpatients with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2016;62:369-76.
9. 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.
10. Nielsen J, Juel J, Al Zuhairi KSM et al. Unrecognised myocardial infarction in patients with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2015;27:106-12.
11. Amiri M, Janssen F, Kunst AE. The decline in ischaemic heart disease mortality in seven European countries: exploration of future trends. *J Epidemiol Community Health* 2011;65:676-81.
12. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.
13. Jakobsen L, Terkelsen CJ, Christiansen EH et al. Severe mental illness and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2017;120:550-5.
14. 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.
15. Kugathasan P, Horsdal HT, Aagaard J et al. Association of secondary preventive cardiovascular treatment after myocardial infarction with mortality among patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1261-9.
16. Mitchell AJ, Lord O, Malone D. Differences in the prescribing of medication for physical disorders in individuals with v. without mental illness: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012;201:435-43.
17. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
18. Shaw LJ, Giambone AE, Blaha MJ et al. Long-term prognosis after coronary artery calcification testing in asymptomatic patients: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:14-21.
19. Joshi PH, Patel B, Blaha MJ et al. Coronary artery calcium predicts cardiovascular events in participants with a low lifetime risk of cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).

- Atherosclerosis 2016;246:367-73.
20. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-70.
  21. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S et al. Coronary artery calcium scoring. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:923-37.
  22. Alashi A, Lang R, Seballos R et al. Reclassification of coronary heart disease risk in a primary prevention setting: traditional risk factor assessment vs. coronary artery calcium scoring. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9:214-20.
  23. Gheorghe AG, Jacobsen C, Thomsen R et al. Coronary artery CT calcium score assessed by direct calcium quantification using atomic absorption spectroscopy and compared to macroscopic and histological assessments. *Int J Legal Med* 2019;133:1485-96.
  24. Leber AW, Knez A, White CW et al. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2003;91:714-8.
  25. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser. Sundhedsstyrelsen, 2014;2:4-5.
  26. Osborn DPJ, Hardoon S, Omar RZ et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry* 2015;72:143-51.
  27. Berry A, Drake RJ, Webb RT et al. Investigating the agreement between cardiovascular disease risk calculators among people diagnosed with schizophrenia. *Front Psychiatry* 2018;9:1-9.
  28. Kugathasan P, Johansen MB, Jensen MB et al. Coronary artery calcification and mortality risk in patients with severe mental illness. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:1-8.
  29. Hamer M, Kivimaki M, Lahiri A et al. Persistent cognitive depressive symptoms are associated with coronary artery calcification. *Atherosclerosis* 2010;210:209-13.
  30. Janssen I, Powell LH, Matthews KA et al. Depressive symptoms are related to progression of coronary calcium in midlife women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study. *Am Heart J* 2011;161:1186.