

Atypische Antipsychotika und metabolisches Syndrom

Mirijam Fric, Gerd Laux, Sissi Artmann, Wasserburg a. Inn, Esther Bickmann, Taufkirchen, Robert Fink, Kaiserslautern und Martin Finzel, Wasserburg a. Inn

Patienten mit Schizophrenie sind eine Risikogruppe für die Entwicklung eines so genannten „metabolischen Syndroms“, das unter anderem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer kardiovaskulären Erkrankung erhöht.

Ein oft hervorgehobener Vorteil der atypischen Antipsychotika ist ihre bessere Verträglichkeit insbesondere im Hinblick auf die extrapyramidal-motorischen Symptome (EPS). In jüngster Zeit wurden sie jedoch mit anderen unerwünschten Wirkungen wie der Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Verbindung gebracht.

In einer Anwendungsbeobachtung unter klinischen Routinebedingungen wurde der Einfluss von Olanzapin auf den Glucose- und von Quetiapin auf den Lipidstoffwechsel überprüft. Unter Quetiapin wurde nach vier Therapiewochen eine signifikante Cholesterolerhöhung beobachtet.

Schlüsselwörter: Metabolisches Syndrom, atypische Neuroleptika, Olanzapin, Quetiapin, Blutglucose, Cholesterol, Triglyceride

Psychopharmakotherapie 2005;12:51–6.

Ein „metabolisches Syndrom“ wurde schon 1967 von Dieterle beschrieben, an Bedeutung gewann es aber erst 1989, als Kaplan von einem „deadly quartet“ sprach [14]. Darunter ist die Koinzidenz von einer abdominellen Adipositas, gestörter Glucosetoleranz, Hypertonie und Hypertriglyceridämie zu verstehen. Mittlerweile existieren von verschiedenen Autoren verfasste, zahlreiche Definitionen eines metabolischen Syndroms. Nach Kriterien der National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001 [23] sind die Bedingungen für die Diagnose eines metabolischen Syndroms abdominelle Adipositas, Hypertriglyceridämie, Erniedrigung von HDL-Cholesterol, arterielle Hypertonie sowie eine Erhöhung des Nüchtern-Blutzuckers (**Tab. 1**). Laut Wirshing et al. [30] kann ein metabolisches Syndrom diagnostiziert werden, wenn drei von folgenden fünf Kriterien erfüllt sind: abdominelle Adipositas, erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte, arterielle Hypertonie, Hypertriglyceridämie und niedriges High-Density-Lipoprotein (HDL).

Rund 25 % der amerikanischen Bevölkerung weisen ein metabolisches Syndrom auf, die Diagnose wird jedoch in nur etwa 1 % der Fälle gestellt. Ein metabolisches Syndrom stellt nach Schwandt und Wirth [26] einen Cluster von kardiovaskulären Risikofaktoren dar und weist somit eine erhebliche atherogene Potenz auf, die mit einer um das Vielfache erhöhten Mortalität verbunden ist. Pathophysiologisch liegt dem metabolischen Syndrom eine Insulinresistenz zugrunde, die Ursachen hierfür sind jedoch nicht genau bekannt. Vermutet

Tab. 1. Klinische Kriterien eines metabolischen Syndroms [nach 23]

Risikofaktor	Definierter Bereich
Abdominelle Adipositas – Frauen: – Männer:	Bauchumfang: > 88 cm > 102 cm
Triglyceride	≥ 150 mg/dl
HDL-Cholesterol – Frauen: – Männer:	< 50 mg/dl < 40 mg/dl
Arterieller Blutdruck	≥ 130/≥ 85 mm Hg
Nüchtern-Glucose	≥ 110 mg/dl

wird eine polygenetisch bedingte Verursachung der Störung, deren Manifestation von verschiedenen Umweltfaktoren wie Fehlernährung, körperlicher Inaktivität, allgemeinem Stress und Substanzkonsum (Nicotin, Alkohol, illegale Drogen) abhängig ist.

Nach Baptista [2] sind bis zu 50 % der über längere Zeiträume mit *Neuroleptika* behandelten Patienten *übergewichtig*. Unter konventionellen Neuroleptika sind Thioridazin und Chlorpromazin am stärksten gewichtswirksam. Die Risikopersonen für die größte Gewichtszunahme sind die jüngeren, nicht adipösen oder untergewichtigen und vorher nicht behandelten Patienten [3, 10]. Eine Neuroleptika-induzierte Gewichtserhöhung ist jedoch oft reversibel. Durch die

Dr. med. Mirijam Fric (Korrespondenzautorin), Prof. Dr. Gerd Laux, Dr. Sissi Artmann, Dr. Martin Finzel, Bezirksklinikum Gabersee, 83512 Wasserburg am Inn, E-Mail: fric.mirjam@gabersee.de Esther Bickmann, Bezirkskrankenhaus Taufkirchen, Bräuhausstr. 5, 84416 Taufkirchen (Vils) Dr. Robert Fink, Westpfalzlinikum GmbH, Hellmut-Hartert-Str. 1, 67655 Kaiserslautern

große interindividuelle Variabilität der Gewichtszunahme wird die Beteiligung genetischer Faktoren deutlich [29].

Die Gewichtszunahme ist ebenfalls eine mit am häufigsten erwähnte unerwünschte Wirkung bei der Behandlung mit den *atypischen Antipsychotika*. Einer Metaanalyse zufolge, die sich mit der Gewichtsveränderung nach zehn Wochen einer dosisstabilen Behandlung mit verschiedenen Atypika befasste [1], zeigen *Clozapin* und *Olanzapin* den größten Gewichtseffekt. Dagegen wurde über eine weniger relevante Gewichtserhöhung unter Risperidon und über eine nur minimale beziehungsweise fehlende Gewichtsbeeinflussung unter Quetiapin und Ziprasidon berichtet. Stimmungsstabilisierer wie Lithiumsalze oder Valproinsäure können die Gewichtszunahme potenzieren.

Viele Medikamente – nicht nur Psychopharmaka – können den *Glucosestoffwechsel* beeinträchtigen. Diese Störung kann sich als Hyperglykämie, Diabetes mellitus (Typ 2) oder als ketoazidotisches Koma äußern. 1955 wurde erstmals ein Bericht über eine Hyperglykämie im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme eines Neuroleptikums (Chlorpromazin) publiziert [6]. Eine Behandlung mit Olanzapin und Clozapin ist auch mit dem Risiko der Entstehung eines Diabetes mellitus assoziiert [28]. Auch für Quetiapin, Risperidon und Sertindol sind inzwischen ähnliche Ergebnisse publiziert worden. Darüber hinaus wurde Olanzapin mit einer Gewichtszunahme, Hyperlipidämie, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie [18] und Clozapin mit einer Insulinresistenz [19] in Verbindung gebracht. Sernyak et al. [27] fanden in einer eigenen Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Medikation von Olanzapin, Clozapin und Quetiapin und der Diagnose eines Diabetes mellitus, während dieser bei den konventionellen Antipsychotika und bei Risperidon nicht gefunden wurde. Ober und Mitarbeiter [24] berichten über die Exazerbation eines bis dahin gut eingestellten Diabetes mellitus unter Olanzapin, Wirshing et al. [31] darüber hinaus über Neuerkrankungsfälle (Diabetes Typ 1

und 2) in Verbindung mit einer Olanzapin-Therapie. Allerdings wurden auch schon vor der Atypika-Ära in den USA erhöhte Prävalenzen für Diabetes bei der Schizophrenie festgestellt [8].

Koro und Mitarbeiter [17] stellten das Auftreten einer *Hyperlipidämie* unter Olanzapin fest; Risperidon zeigte diese Eigenschaft nicht. Meyer [20] berichtet über eine Hyperlipidämie unter Olanzapin und Quetiapin. In einer Untersuchung von Henderson [13] wurde ein signifikanter Anstieg von Cholesterin unter Quetiapin gefunden, Kato und Godnik [15] beschrieben ebenfalls eine signifikante Zunahme von Triglyceriden unter Quetiapin. Unter einer Behandlung mit Clozapin konnte eine signifikante Erhöhung der Triglyceride, nicht des Cholesterols beobachtet werden [9], ebenfalls unter Olanzapin [25]. Eine Hypertriglyceridämie kann einen vorhandenen Diabetes mellitus verstärken [11].

In einer *klinischen Anwendungsbeobachtung* wurde der Einfluss von Olanzapin auf den Glucose- und von Quetiapin auf den Lipidstoffwechsel, Teilkomponenten eines metabolischen Syndroms, untersucht. Es wurden zwei Hypothesen verfolgt:

1. Sind eventuelle Stoffwechseleffekte schon während der Einstellungsphase binnen zwei Wochen erkennbar?
2. Treten sie während einer typischen stationären Verweildauer (etwa 4 bis 5 Wochen) auf?

Methode

Die Untersuchung wurde unter klinischen Routinebedingungen durchgeführt. Eingeschlossen wurden 69 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren, die mit den Atypika Olanzapin (Zyprexa®) und Quetiapin (Seroquel®) behandelt wurden. Die Patienten stellten eine unselektierte Gruppe der klinischen Routineversorgung dar. Deshalb wurden bis auf zwei Grundbedingungen, nämlich keine Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus in der Olanzapin-Behandlungsgruppe und keine bekannte Hyperlipidämie in der Quetiapin-Stichprobe, keine weiteren Einschlusskriterien angewandt.

Es wurde ein Verlaufsbogen entwickelt, auf dem Nüchtern-Blutzucker, -Cholesterin und -Triglyceride vor Therapiebeginn (Zeitpunkt T0) und in wöchentlichen Abständen (Zeitpunkte T1, T2, T3, T4) bzw. bei der Entlassung oder Umstellung der untersuchten Medikation festgehalten wurden. Die erste Blutentnahme erfolgte vor der ersten Einnahme einer von den untersuchten Substanzen, das heißt, bevor das erste Mal Quetiapin oder Olanzapin verabreicht wurden. Die Blutentnahmen erfolgten prinzipiell morgens vor der Nahrungsaufnahme (nüchtern), etwa 12 bis 13 Stunden nach der letzten und vor der nächsten Medikamenteneinnahme. Als Berechnungsgrundlage galten die Normalwerte für Blutglucose von 70 bis 110 mg/dl (3,9–5,1 mmol/l), für Cholesterin ≤ 200 mg/dl (5,2 mmol/l) und für Triglyceride ≤ 150 mg/dl (1,7 mmol/l). Zudem wurden vorhandene vaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonie, Nicotinabusus, Adipositas) einschließlich familiäre Belastung und relevante internistische Begleitmedikation registriert.

Gruppenunterschiede (über/unter Normbereich) wurden mit Kolmogorow-Smirnov-Test berechnet; hierbei handelt es sich um ein nichtparametrisches Verfahren zur Berechnung von Unterschieden bei unabhängigen Gruppen. Gruppenunterschiede zu bestimmten Zeitpunkten wurden mit dem Wilcoxon-Test berechnet, einem nichtparametrischen Verfahren zur Berechnung von Unterschieden bei abhängigen Stichproben, das heißt bei Veränderungsmessungen innerhalb einer Gruppe.

Ergebnisse

39 Patienten erhielten Olanzapin (23 weibl., 16 männl., Alter $41,2 \pm 13,7$ Jahre), 30 Quetiapin (22 weibl., 8 männl., Alter $39 \pm 12,5$ Jahre). In die Auswertung der Blutlipide unter Quetiapin wurde auch eine Patientin aufgenommen, die mit Bezafibrat vorbehandelt war, aber unter Quetiapin keine nennenswerte Änderung der Lipidparameter erfahren hat. Drei Patienten in der Quetiapin-Behandlungsgruppe waren

Tab. 2. Psychiatrische Diagnosen (Mehrfachnennungen)

ICD-10	Olanzapin	Quetiapin
F2: Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen	n = 29 (64,4 %)	n = 23 (65,7 %)
F3: Affektive Störungen	n = 8 (17,8 %)	n = 6 (17,1 %)
F0: Organische, einschl. Symptomatische Störungen	n = 3 (8,6 %)	n = 2 (4,4 %)
F6: Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	n = 4 (8,9 %)	n = 2 (5,7 %)

bei seit längerem bekannter Diagnose eines Diabetes mellitus vor Behandlungsbeginn stabil antidiabetisch eingestellt. Die psychiatrischen Diagnosen nach ICD-10 sind in **Tabelle 2** dargestellt. Zum Zeitpunkt T0 (vor der Einstellung auf Olanzapin oder Quetiapin) lagen die Durchschnittswerte für Blutglucose bei $90,6 \pm 8,7$ mg/dl, Cholesterol bei $199,0 \pm 46,3$ mg/dl und Triglycerid bei $130,1 \pm 70,0$ mg/dl. Bei drei Patienten befand sich der Blutzucker-Nüchternwert schon zu Beginn der Beobachtung an der obersten Normgrenze beziehungsweise knapp darüber ($107,7 \pm 2,1$ mg/dl), erhöhtes Cholesterol ($258,7 \pm 23,2$ mg/dl) zeigten acht und erhöhte Triglycerid-Ausgangswerte ($264,0 \pm 46,5$ mg/dl) vier Patienten.

Alle Patienten erreichten den Behandlungszeitpunkt T2 (2 Wochen nach Therapiebeginn bei suffizienter Olanzapin- oder Quetiapin-Dosis). Einen Beobachtungszeitraum von mindestens vier Wochen absolvierten 15 Patienten in der Olanzapin-Gruppe (10 weibl., 5 männl.) und 15 bzw. 12 (bei drei Patienten wurden die Triglyceridwerte ab Zeitpunkt T2 nicht mehr erhoben) Patienten in der Quetiapin-Gruppe (12 weibl., 3 männl. bzw. 10 weibl., 2 männl.). Die Differenz zum Zeitpunkt T2 ergibt sich aufgrund der Umstellung der untersuchten Psychopharmaka oder Entlassung der Patienten vor dem Zeitpunkt T4.

Die Ergebnisse für Blutglucose und -lipide im zeitlichen Verlauf (T2 und T4) einschließlich mittlerer Dosen für Olanzapin und Quetiapin sind den **Abbildungen 1a–b, 2a–c** und **3a–c** zu entnehmen.

In der Einstellungsphase (Zeitpunkt T2) wie auch nach vier Wochen (T4) konnte durch *Olanzapin* keine wesentliche Beeinflussung des Glucosestoffwechsels festgestellt werden. Ein Unterschied

zwischen schizophrenen und anderen Patienten ergab sich nicht.

Unter *Quetiapin* zeigten 17 Patienten (56,7 %) nach zwei Wochen erhöhte Cholesterol-Werte ($251 \pm 28,8$ mg/dl), die Triglyceride waren bei 10 Patienten (37,0 %) erhöht ($209 \pm 42,8$ mg/dl). Nach vier Wochen lagen bei 11 Patienten (73 %) die Cholesterol-Werte und bei 4 Patienten (33,3 %) die Triglycerid-Werte über dem Normbereich. Zu diesem Zeitpunkt konnte beim Cholesterol eine im Schnitt hochsignifikante Erhöhung ($223 \pm 41,7$ mg/dl, $p \leq 0,000$) bei den verbliebenen Patienten festgestellt werden, wogegen bei den Triglyceriden der Unterschied ($146 \pm 72,8$ mg/dl) im Vergleich zum ersten Erhebungszeitpunkt nicht signifikant war. Patienten

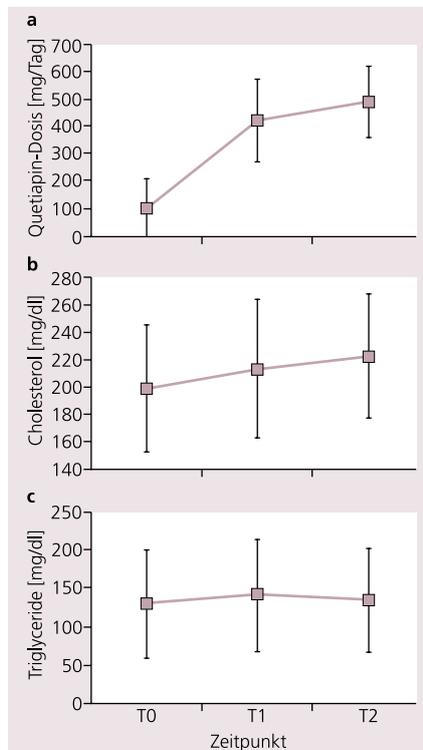


Abb. 2. Ergebnisse der Untersuchung zum Einfluss von Quetiapin auf den Lipidstoffwechsel, Kurzzeit-Behandlung (2 Wochen; n = 30): a) Quetiapin-Dosis, b) Cholesterol, c) Triglyceride (jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen)

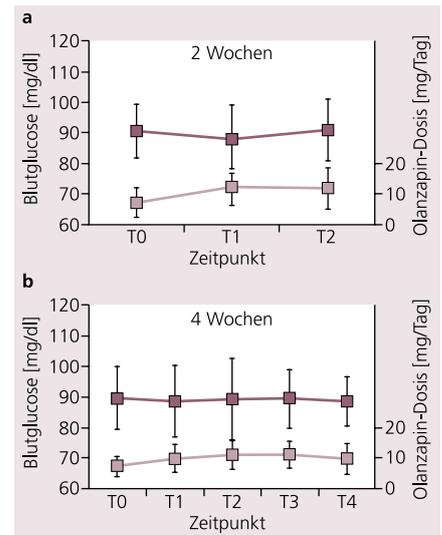


Abb. 1. Blutzuckerspiegel (dunkle Symbole) unter Behandlung mit Olanzapin (helle Symbole), a) Kurzzeitbehandlung (2 Wochen; n = 39), b) 4-wöchige Behandlung (n = 15) (Mittelwerte und Standardabweichungen)

mit der Diagnose einer Schizophrenie zeigten insgesamt niedrigere Cholesterol-Durchschnittswerte.

Bei den mit Olanzapin behandelten Patienten waren insgesamt 46, in der Queti-

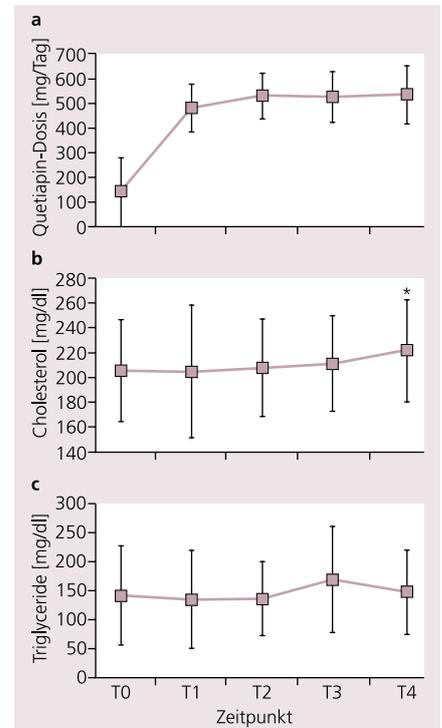


Abb. 3. Ergebnisse der Untersuchung zum Einfluss von Quetiapin auf den Lipidstoffwechsel, 4-wöchige Behandlung (n = 15): a) Quetiapin-Dosis (n = 15), b) Cholesterol (n = 15), c) Triglyceride (n = 12) (jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen): * $p < 0,05$ im Vergleich zum Wert bei T0

Tab. 3. Die häufigsten Risikofaktoren

Risikofaktor	Olanzapin (n = 39)	Quetiapin (n = 30)
Nicotinabusus	n = 22 (56,5 %)	n = 23 (76,7 %)
Hyperlipidämie	n = 13 (33,3 %)	n = 3 (10,0 %)
Übergewicht	n = 8 (20,5 %)	n = 8 (26,7 %)

apin-Gruppe dagegen 43 *Risikofaktoren* zu verzeichnen (Tab. 3). Risikofaktoren hatten keinen Einfluss auf die Höhe der ermittelten Parameter.

Eine *internistische Begleitmedikation* zu Beginn der Beobachtung (vor der ersten Einnahme eines der beiden Antipsychotika) erhielten 8 Patienten in der Olanzapin- und 7 Patienten in der Quetiapin-Gruppe (Tab. 4). Von 15 mit Quetiapin behandelten Patienten, die den Zeitpunkt T4 erreicht haben, erhielten noch 4 internistische Medikamente, in der Olanzapin-Gruppe waren es zum gleichen Zeitpunkt 3 von insgesamt 15. Im Verlauf blieb diese Medikation gleich, lediglich bei einem mit Olanzapin behandelten Patienten wurde zusätzlich Metoprolol (37,5 mg/Tag) verordnet. Ein Unterschied in den Mittelwerten ergab sich im Vergleich zu den Patienten ohne internistische Begleitmedikation weder bei den Blutlipiden noch beim Nüchtern-Blutzucker.

Eine *psychiatrische Begleitmedikation* war in der Quetiapin-Gruppe signifikant ($p = 0,02$) häufiger vorhanden ($n = 15$ vs. $n = 9$ bei Olanzapin). Acht auf Quetiapin eingestellte Patienten wurden gleichzeitig mit einem Stimmungsstabilisierer/Phasenprophylaktikum behandelt; sie-

Tab. 4. Stabile internistische Begleitmedikation vor Behandlungsbeginn

Olanzapin (n = 8; 16 Begleitmedikationen)	Quetiapin (n = 7; 15 Begleitmedikationen)
Metoprolol (n = 3)	Metformin (n = 3)
Levothyroxin (n = 2)	Glimepirid (n = 3)
Hydrochlorothiazid (n = 1)	Acarbose (n = 1)
Digoxin (n = 1)	Enalapril (n = 2)
Enalapril (n = 2)	Hydrochlorothiazid (n = 1)
Bisoprolol (n = 2)	Captopril (n = 1)
Folsäure (n = 1)	Bisoprolol (n = 1)
Digitoxin (n = 1)	Bezafibrat (n = 1)
Pantoprazol (n = 1)	Levothyroxin (n = 2)
Atorvastatin (n = 1)	
Finasterid (n = 1)	

ben waren schon zu Beginn der Beobachtung auf diese Substanzen eingestellt (Lithiumsalz $n = 4$, Carbamazepin $n = 2$, Valproinsäure $n = 1$), einer erhielt sie im Verlauf (Lithiumsalz). Dagegen war kein Patient in der Olanzapin-Behandlungsgruppe auf eine der genannten Substanzen eingestellt. Eine zeitgleiche *antidepressive Behandlung* erhielten 13 Patienten (7 unter Quetiapin, 6 unter Olanzapin). Die verordneten Antidepressiva in der Quetiapin-Gruppe waren Venlafaxin ($n = 4$), Citalopram ($n = 1$), Trimipramin ($n = 1$) und Nefazodon ($n = 1$); die beiden letzten Substanzen wurden im Verlauf der Beobachtung neu hinzugegeben. In der Olanzapin-Behandlungsgruppe wurden vier Patienten auf Mirtazapin, einer auf Paroxetin und einer auf Doxepin neu eingestellt. Nur vier Patienten nahmen zusätzlich zur Studien-Medikation ein weiteres *Neuroleptikum* ein (2x Haloperidol, 1x Pipamperon, 1x Prothipendyl).

Der *Blutzuckerspiegel* wurde durch eine psychopharmakologische (psychiatrische) Begleitmedikation nicht signifikant beeinflusst. Patienten mit einer psychiatrischen Begleitmedikation hatten nach einer und nach zwei Wochen eine signifikant ($p < 0,05$) geringere Olanzapin-Dosis beziehungsweise nach zwei Wochen eine signifikant ($p < 0,05$) niedrigere Quetiapin-Dosis. Darüber hinaus zeigten die Patienten mit psychiatrischer Zusatzmedikation sowohl nach einer (T1) als auch nach vier Wochen (T4) signifikant ($p < 0,05$) höhere Triglycerid-Werte. Bezüglich Cholesterolergebnisse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion

In Bezug auf Olanzapin und Glucosestoffwechsel erbrachte unsere Untersuchung keine richtungsweisenden Ergebnisse.

Unter Quetiapin zeigte sich eine hochsignifikante Erhöhung von Cholesterolerhöhung sowie eine zwar nicht signifikante, aber dennoch tendenzielle Erhöhung von Triglyceriden in einem Beobachtungszeitraum von vier Wochen. Die Diagnose

einer Schizophrenie stellt in unserem Patientenkollektiv keinen Risikofaktor für eine Hyperlipidämie dar, bei den schizophrenen Patienten konnten eingangs sogar niedrigere Cholesterolverte gemessen werden.

Psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Schizophrenie, bedingen an sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Das wird durch die Erkrankung selbst, mangelhafte Gesundheitsfürsorge, Fehlernährung und metabolische Störungen einschließlich Gewichtszunahme in Verbindung mit der Einnahme von konventionellen und modernen Antipsychotika erklärt. Eine Kohortenstudie an schizophrenen Patienten kam zu dem Ergebnis, dass Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen nach der Epilepsie die häufigsten Todesursachen darstellen [28]. Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 ist, wie aus den verschiedenen Untersuchungen hervorgeht, bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu der Normalbevölkerung insgesamt erhöht; die Angaben schwanken zwischen 6,2 bis 8,7 % [27] und 15,8 % [22]. Im Gegensatz dazu gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz für eine Hyperlipidämie [4]; bei einigen schizophrenen Patienten wurden sogar niedrigere Cholesterolspiegel gefunden [21].

Da metabolische Effekte auch in Verbindung mit einer *Neuroleptika-Therapie* eruiert wurden, sind diese zunehmend ins Blickfeld des Interesses geraten. Auch moderne (atypische) Antipsychotika, die sich durch ihre bessere Verträglichkeit in Bezug auf extrapyramidal-motorische Begleitwirkungen auszeichnen, wurden auffällig häufig mit metabolischen Störungen in Verbindung gebracht. Die Gewichtserhöhung und die damit oft verbundenen Veränderungen im Stoffwechsel von Glucose und Lipiden sind als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen von Bedeutung. Derzeit gibt es aber keine Beweise für eine kausale Beziehung zwischen einer Antipsychotika-Therapie und dem Auftreten von Glucosestoffwechselstörungen. Als mögliche

Wirkungsmechanismen werden *Neurotransmitter-Effekte* und *neuroendokrine Einflüsse* diskutiert. Eine „serotonerge Hypothese“ besagt, dass durch einen 5-HT_{1A}-Antagonismus die Sensitivität der pankreatischen Beta-Zellen gedämpft und somit die Insulinfreisetzung gehemmt wird. Atypische Neuroleptika werden aber auch mit einer *Insulinresistenz* in Verbindung gebracht [18]. Durch die Beeinflussung des Histamin-H₁-Rezeptors und durch anticholinerge Effekte kommt es darüber hinaus zu veränderten Essgewohnheiten und somit zu einem erhöhten diabetogenen Risiko. Bezüglich Gewicht wird der Einfluss des Peptid-Hormons *Leptin* diskutiert. Leptin wird von Adipozyten produziert, ins Blut sezerniert und entfaltet seine Wirkung über einen Leptin-Rezeptor im Hypothalamus. In Humanstudien ging die Gewichtszunahme mit erhöhter Sekretion des Peptidhormons Leptin einher [16]. Unter Clozapin-Behandlung steigen in den ersten drei Behandlungswochen die Leptin-Spiegel drastisch an [5]. In mehreren Untersuchungen konnte aber gezeigt werden, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen einer Gewichtszunahme unter Neuroleptika und dem Risiko für eine Hyperglykämie oder Diabetes gibt [12].

Einige Autoren diskutieren einen möglicherweise systematischen Fehler bei der Beurteilung von Atypika. Bei hohen Erwartungen an diese Substanzen ist eine verstärkte Beobachtung, klinisch und laborchemisch, möglicherweise irreführend. Weil aber eine antipsychotische Medikation in der Regel länger eingenommen wird, ist die Verträglichkeit von entscheidender Bedeutung sowohl für die Compliance und somit für die Prognose der Erkrankung wie auch für die Lebensqualität. Ein länger anhaltendes Übergewicht beispielsweise hat gesundheitliche und psychosoziale Folgen und ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Altersdiabetes [21]. Das sollte man schon bei der Wahl des Antipsychotikums berücksichtigen, zumal das Risiko für die Entwicklung metabolischer Störungen bekannterweise schon durch eine psychiatrische Erkrankung selbst (insbesondere Schi-

zophrenie, aber auch Depression und bipolare Störungen) erhöht ist.

Schlussfolgernd kann auch anhand unserer Untersuchung empfohlen werden, die Blutlipide unter einer Behandlung mit Quetiapin in angemessenen Abständen zu kontrollieren. Bei einer bereits diagnostizierten Hyperlipidämie und/oder gleichzeitig bestehendem Übergewicht sollte wegen der Wahrscheinlichkeit der Verstärkung eher ein anderes Antipsychotikum gewählt werden oder zumindest die Stoffwechsellage internistisch ausreichend überwacht (korrigiert) werden. Die Überprüfung der Blutglucose unter Olanzapin ergab in unserem Patientenkollektiv zwar keine wesentlichen Abweichungen von den Normwerten, dennoch muss die regelmäßige Kontrolle aufgrund der aus der Literatur bekannten, anhand größerer Fallzahlen ermittelten Erhöhung des Blutzuckers unter Olanzapin empfohlen werden. Cohen [7] empfiehlt die Blutzuckerkontrollen (ebenso Kontrolle von Gewicht und des „body mass index“ – BMI) während der ersten drei Behandlungsmonate monatlich, danach alle drei Monate und nach einem Jahr jährlich.

Atypical antipsychotics and metabolic syndrome

Patients with schizophrenia may be at risk for developing the metabolic syndrome, which places them at increased risk for developing cardiovascular disease.

Atypical antipsychotics have fewer extrapyramidal side effects, however, other side effects like weight gain, disturbances of glucose, and lipid metabolism have been described.

The objective of our study was the evaluation of olanzapine and quetiapine treatment under clinical routine conditions with regard to blood glucose and lipid levels.

After 4 weeks of quetiapine treatment significantly increased cholesterol and non significantly increased triglyceride levels were measured.

Keywords: metabolic syndrome, atypical neuroleptics, olanzapine, quetiapine, blood glucose, cholesterol, triglyceride

Literatur

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–96.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: Mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3–16.
- Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellwa MA, et al. Olanzapine versus haloper-

idol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:125–37.

- British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, and British Hypertension Society. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80:S1–29.
- Brömel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, et al. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998;3:76–80.
- Charatan FBE, Bartlett NG. The effect of chlorpromazine (“Largactil”) on glucose tolerance. *J Mental Sci* 1955;191:351–3.
- Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. *Psychopharmacology* 2004;37:1–11.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903–12.
- Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, Nesbitt LA, et al. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999;156:1270–2.
- Green B. Focus on olanzapine. *Curr Med Res Opin* 1999;15:79–85.
- Grundy SM. Hypertriglyceridaemia, atherogenic dyslipidaemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18B–25B.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975–81.
- Henderson DC. Clozapine: Diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 23):39–44.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514–20.
- Kato MM, Godnick PJ. Antipsychotic medication: Effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1571–82.
- Koponen H, Saari K, Savolainen M, Isohanni M. Weight gain and glucose and lipid metabolism disturbances during antipsychotic medication. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:294–8.
- Koro CE, Fedder DO, Litalien GJ, Weiss S, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidaemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021–6.
- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000;61:742–9.
- Melkersson KI, Hulting A, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999;60:783–91.
- Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidaemia. *J Clin Psychiatry* 2001;21:369–74.

21. Modai I, Valevski A, Dror S, Weizman A. Serum cholesterol and suicidal tendencies in psychiatric inpatients. *J Clin Psychiatry* 1994;55:252–4.
22. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68–73.
23. National cholesterol education program. National heart, lung and blood institute. National institutes of health. Third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Executive summary. NIH Publication 2001, No. 01-3670.
24. Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A. Hyperglycaemia and olanzapine (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:970.
25. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999;60:767–70.
26. Schwandt P, Wirth A. Vierfach erhöhte Mortalität bei Metabolischem Syndrom. *CardioVasc* 2003;1:1.
27. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561–6.
28. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62:5–12.
29. Theisen F, Linden A, Sommerlad JC, Krieg H, et al. Gewichtsveränderungen unter Neuroleptika: Epidemiologie, Regulationsmechanismen und klinische Aspekte. In: Naber D, Müller-Spahn F. *Leponex. Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001: 103–18.
30. Wirshing DA, Smith RA, Wirshing DC, Peirre JM, et al. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:29S–30S.
31. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998;44:778–83.

Termine

Kongresse · Symposien · Workshops

21. bis 23. April 2005

Paris (Frankreich)

The 5th International Review of Bipolar Disorders

Information: RPA Communications, P. O. Box 70 64, Nottingham NG3 5WJ, UK
E-Mail: info@IRBD.org

21. bis 26. Mai 2005

Atlanta, GA (USA)

2005 APA Annual Meeting

Information:
<http://www.psych.org>

5. bis 9. Juni 2005

Berlin

16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders

Information: CPO Hanser Service GmbH, Paulsborner Str. 44, 14193 Berlin
E-Mail: berlin@cpo-hanser.de
<http://www.parkinson-berlin.de>

20. bis 22. Juni 2005

Bielefeld

16th International Bethel Cleveland-Clinic Epilepsy Symposium

Information:
E-Mail: bcs2005@mara.de
<http://www.bethel-cleveland-epilepsy-symposium.de>

28. Juni bis 3. Juli 2005

Wien (Österreich)

8th World Congress of Biological Psychiatry

Information: Mondial Congress, Faulmann-gasse 4, 1040 Wien, Österreich
E-Mail: wfsbp2005@mondial.at
<http://www.wsfbp-vienna2005.com>

10. bis 15. September 2005

Kairo (Ägypten)

XIII World Congress of Psychiatry

Information:
<http://www.wpa-cairo2005.com>

21. bis 24. September 2005

Wiesbaden

78. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstraße 18, 79576 Weil am Rhein
<http://www.dgn2005.de>

22. bis 26. Oktober 2005

Amsterdam (Niederlande)

18th ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) Congress

Information: Congrex Holland BV, P. O. Box 302, 1000 AH Amsterdam, NL
E-Mail: secretariat@ecnp.nl
<http://www.ecnp.nl>

9. bis 11. November 2005

Wien (Österreich)

5th International Forum on Mood and Anxiety Disorders

Information:
<http://www.aim-internationalgroup.com/2005/ifmad>

23. bis 26. November 2005

Berlin

DGPPN-Kongress 2005

Information:
<http://www.dgppn2005.de>

9. bis 13. Juli 2006

Chicago (USA)

25th CINP Congress

Information:
E-Mail: kespenant@cinp.org
<http://www.cinp2006.com>

12. bis 16. Juli 2006

Istanbul (Türkei)

World Psychiatric Association International Congress

Information:
<http://www.wpa2006istanbul.org/>

16. bis 20. September 2006

Paris (Frankreich)

19th ECNP Congress

Information:
E-Mail: ecnp2006@congrex.nl

Diese und weitere Veranstaltungstermine finden Sie auf unserer Homepage: <http://www.ppt-online.de>