

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Behandlung Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme

Mit einem veränderten Lebensstil und/oder dem oralen Antidiabetikum **Metformin** (z. B. **Glucophage®**) kann bei schizophrenen Patienten wirksam das Körpergewicht gesenkt und die Insulinempfindlichkeit gesteigert werden. Das belegen die Daten einer chinesischen Studie.

Gewichtszunahme als häufige Begleiterscheinung der medikamentösen Therapie psychiatrischer Erkrankungen wurde schon vor 50 Jahren beobachtet, die klinische Relevanz dieser Nebenwirkung aber erst in letzter Zeit erkannt. Noch stärker als die konventionellen Neuroleptika können die neueren atypischen Antipsychotika zur Entwicklung einer Adipositas und den daraus resultierenden Krankheiten führen. Wie **Tabelle 1** zeigt, beeinflussen sie den Stoffwechsel allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Gemäß einer kürzlich veröffentlichten Studie von Alvarez-Jiménez et al. stieg bei 78,8% der Patienten, die atypische Neuroleptika einnahmen, das ursprüngliche Körpergewicht um mehr als 7%. Eine Gewichtszunahme bedingt jedoch nicht nur eine schlechtere Compliance, sondern setzt vor allem die Risikokette metabolisches Syndrom – kardiovaskuläre Erkrankung in Gang. Schizophrene Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine um etwa 20% niedrigere Lebenserwartung, wobei der Herztod eine führende Rolle spielt.

Die medikamentöse Beeinflussung nahezu aller psychopharmakotherapeutisch anvisierten Neurorezeptoren verändert auch das Essverhalten. So hemmt beispielsweise Histamin stark den Ap-

petit, eine Blockade der Histamin-1-Rezeptoren durch atypische Neuroleptika führt folglich zur Appetitsteigerung. Periphere und zentralnervöse Appetitregulierende Signale gelangen in verschiedene Hypothalamusregionen und beeinflussen ihrerseits über Effektorsysteme die Nahrungsaufnahme. Dieser Mechanismus kann einen Angriffspunkt für Gegenmaßnahmen darstellen. Als wesentlich für die Gewichtszunahme gilt aber auch der antipsychotische Effekt als solcher, da er infolge der erwünschten Stressreduktion den Grundumsatz herabsetzt. Auch das häufige Zusammentreffen von affektiven Erkrankungen und Diabetes mellitus wird durch die pathophysiologische Interaktion endokrin-immunologischer Faktoren zu erklären versucht. Vor einigen Jahren konnte die tatsächliche Erhöhung der Insulinresistenz durch die Einnahme atypischer Neuroleptika nachgewiesen werden.

Studienziel und -design

Um die Wirksamkeit medikamentöser Maßnahmen und Lebensstil-Interventionen bei Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme und veränderter Insulinempfindlichkeit zu prüfen, wurde eine zwölfwöchige, randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie in China durchge-

Tab. 1. Metabolische Veränderungen unter atypischen Neuroleptika

Substanz	Gewichtszunahme	Diabetesrisiko	Lipidprofil
Clozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	D	D
Quetiapin	++	D	D
Aripiprazol*	+/-	-	-
Ziprasidon	+/-	-	-

+ = Zunahme, - = kein Effekt, D = diskrepante Befunde; * neuere Substanzen mit limitierter Langzeitdatenlage; Consensus Statement: ADA, APA, AACE, NAASO, Diabetes Care 2004;27:596–601.

führt. 128 Patienten mit einer schizophrenen Erstepisode, deren Erkrankung mit Clozapin, Olanzapin, Risperidon oder Sulpirid stabilisiert werden konnte (Gesamtpunkte der Positiv- und Negativskala [PANSS] ≤ 60) und die mit der Therapie mindestens 10% an Gewicht zunahmen, wurden folgenden Gruppen zugeteilt:

- Gruppe 1: 3x/d 250 mg Metformin + Änderung des Lebensstils
- Gruppe 2: 3x/d 250 mg Metformin
- Gruppe 3: Plazebo + Änderung des Lebensstils
- Gruppe 4: Plazebo

Die Änderung des Lebensstils bestand dabei aus einem psychologischen Ernährungsprogramm (Woche 0, 4, 8 und 12), einer Diät (<30% Fett [<7% mit gesättigten Fettsäuren], 55% Kohlenhydrate, >15% Protein; mind. 15 g Ballaststoffe/1000 kcal) und Ausdauersport. Primäre Studienendpunkte waren die Gewichtsveränderung, der Body-Mass-Index (BMI), der Taillenumfang, die Nüchtern-Glucose- und Insulinspiegel sowie der Insulinresistenzindex (IRI, = Insulin [nüchtern, µU/ml] x Blutzucker [nüchtern, mg/dl] / 404,45).

Tab. 2. Veränderungen der primären Studienendpunkte zwischen dem Ausgangswert und nach 12 Wochen Behandlung

	Metformin + Lebensstil (n = 32)	Metformin (n = 32)	Plazebo + Lebensstil (n = 32)	Plazebo (n = 32)
Gewicht [kg] (95 %-KI)	-4,7 (-5,7 bis -3,4)	-3,2 (-3,9 bis -2,5)	-1,4 (-2,0 bis -0,7)	3,1 (2,4 bis 3,8)
BMI [kg/m ²] (95 %-KI)	-1,8 (-2,3 bis -1,3)	-1,2 (-1,5 bis -0,9)	-0,5 (-0,8 bis -0,3)	1,2 (0,9 bis 1,5)
Taillenumfang [cm] (95 %-KI)	-2,0 (-2,4 bis -1,5)	-1,3 (-1,5 bis -1,1)	0,1 (-0,5 bis 0,7)	2,2 (1,7 bis 2,8)
Nüchtern-Glucosespiegel [mg/dl] (95 %-KI)	-7,2 (-10,8 bis -5,4)	-10,8 (-16,2 bis -7,2)	-7,2 (-9,0 bis -3,6)	1,8 (-1,8 bis 3,6)
Insulinspiegel [µU/ml] (95 %-KI)	-13,9 (-17,1 bis -10,8)	-12,7 (-15,3 bis -10,2)	-2,7 (-4,3 bis -1,1)	2,1 (1,0 bis 3,2)
IRI (95 %-KI)	-3,6 (-4,5 bis -2,7)	-3,5 (-4,4 bis -2,7)	-1,0 (-1,5 bis -0,5)	0,4 (0,1 bis 0,7)

Lebensstil: Veränderung des Lebensstils durch Diät und Ausdauersport; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; IRI: Insulinresistenzindex

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Studienergebnisse

In **Tabelle 2** sind die mittleren Veränderungen der einzelnen Studienendpunkte nach zwölf Wochen dargestellt. Die Patienten der Gruppen 1 (Metformin + Lebensstiländerung), 2 (Metformin) und 3 (Plazebo + Lebensstiländerung) verzeichneten eine signifikante Reduktion der Glucose- und Insulinspiegel sowie des Insulinresistenzindex im Vergleich zu den Ausgangswerten. Bei den Patienten der Gruppe 4, die nur Plazebo erhielten, waren der Insulinspiegel und der Insulinresistenzindex hingegen signifikant erhöht.

In Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Kombination aus verändertem Lebensstil (Ernährungsumstellung und Ausdauersport) und Metformin, das die hepatische Glucoseproduktion hemmt, verhinderte am besten die durch atypische Antipsychotika induzierte Gewichtszunahme. Die Metformin-Monotherapie war wirksamer bei der Gewichtsreduktion und der Verbesserung der Insulinempfindlichkeit als nur die Eingriffe in den Lebensstil.

Antihypertensive Therapie

Kurzfristig kein Schutz vor Demenz

Das Auftreten einer Demenz wird durch eine relativ kurz dauernde antihypertensive Therapie nicht vermindert, so das Ergebnis einer Subgruppenanalyse der HYVET-Studie.

Hintergrund

Die HYVET-Studie (Hypertension in the very elderly trial) zeigte eindeutig, dass bei Menschen ab einem Alter von 80 Jahren und systolischen Blutdruckwerten von 160 bis 200 mm Hg eine Behandlung mit Indapamid (z. B. Natrilix®) und/oder Perindopril (Coversum®) im Vergleich zu Plazebo vaskuläre Endpunkte signifikant reduziert. In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurde untersucht, ob auch kognitive Funktionen beeinflusst werden.

Studiendesign und -ziel

Für die HYVET-Studie wurden 3 336 Patienten ab einem Alter von 80 Jahren mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 160 und 200 mm Hg und diastolischem Blutdruck < 110 mm Hg rekrutiert. Es handelt sich um eine doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie. Die Patienten erhielten entweder 1,5 mg/d Indapamid als Monotherapie oder zusätzlich 2 bis 4 mg/d Perindopril. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten mit Plazebo behandelt. Der angestrebte systolische Blutdruck war 150 mm Hg, der angestrebte diastolische Blutdruck 80 mm Hg. Patienten mit klinisch

manifeste Demenz wurden zu Beginn der Studie ausgeschlossen.

Im Rahmen der Studie wurden bei allen Patienten bei der Randomisierung und anschließend einmal jährlich die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) durchgeführt. Eine Demenz wurde bei Patienten mit einem MMSE-Score < 24 oder einem Rückgang des Scores um 3 Punkte in einem Jahr angenommen; diese Patienten wurden dann von einem erfahrenen Kliniker untersucht. 3 336 Patienten hatten mindestens eine Folgeuntersuchung. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 2,2 Jahre.

Studienergebnisse

Die mittlere Reduktion des systolischen Blutdrucks war in der aktiven Behandlungsgruppe um 15 mm Hg stärker ausgeprägt als in der Plazebo-Gruppe ($p < 0,0001$). Im Verlauf der Studie traten 263 Fälle einer möglichen Demenz auf, dies entspricht 38 pro 1 000 Patiententjahre in der Plazebo-Gruppe und 33 pro 1 000 Patiententjahre in der Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,86; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,67–1,09).

Quellen

- Wu RR, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain. *JAMA* 2008;299:185–93.
- Himmerich H, et al. Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie. *Dtsch Arztebl* 2005; 102:31–2.
- Fric M, et al. Atypische Antipsychotika und metabolisches Syndrom. *Psychopharmakotherapie* 2005;12:51–6.
- Laux G. Die Relevanz des metabolischen Syndroms in der Langzeitbehandlung schizophrener und affektiver Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2008;15(Suppl 18):17–20.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Zusätzlich wurde eine Metaanalyse aller Studien durchgeführt, in denen das Auftreten einer Demenz bei Gabe von Antihypertensiva untersucht wurde. In dieser Metaanalyse zeigt sich eine relative Risikoreduktion für das Auftreten einer Demenz von 13 %, die statistisch signifikant war (HR 0,87; 95%-KI 0,76–1,00; $p = 0,045$).

Kommentar

Diese sehr gut geplant durchgeführte Studie zeigt, dass trotz eines im Vergleich zu Plazebo relativ ausgeprägten Effekts von Indapamid und Perindopril auf die Hypertonie, bezogen auf 2,2 Jahre Beobachtungsdauer der Studie, das Neuaufreten einer Demenz nicht verhindert werden kann. Hauptkritikpunkt an dieser wie an vielen anderen Studien ist allerdings, dass mit Sicherheit die Beobachtungsdauer viel zu kurz war. Wahrscheinlich müssten Studien dieser Art und mit dieser Fragestellung über einen Mindestzeitraum von 5 Jahren durchgeführt werden. Dafür spricht auch, dass die einzige Studie, die bisher positiv war, eine 5-jährige Beobachtungszeit hatte.

Quelle

- Peters R, et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–9.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen