

Das Antipsychotika-assoziierte metabolische Syndrom

Kasuistiken zum Langzeitverlauf

Branka Knezevic, Patrik L. Stephan, Brugg (Schweiz), Renate Grohmann, München, Detlef Degner, Wolfgang Jordan, Göttingen, und Eveline Jaquenoud Sirot, Brugg (Schweiz)

Im Heft 2/05 der Psychopharmakotherapie wurde über das metabolische Syndrom unter Therapie mit atypischen Antipsychotika – insbesondere Quetiapin und Olanzapin – berichtet [6]. Bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren empfehlen die Autoren, nebst Überwachung der Stoffwechsellage, einen Wechsel des Antipsychotikums zu erwägen. Letzteres kann bei Langzeitpatienten ein Problem darstellen; nämlich dann, wenn über Jahre und nach bereits verschiedenen Änderungen der antipsychotischen Medikation psychopathologisch ein therapeutisches Optimum erreicht wurde. In diesen Fällen rücken additiv-medikamentöse Therapieansätze in den Vordergrund, was mit Kasuistiken aus dem AMSP-Projekt (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) illustriert werden soll.

Schlüsselwörter: Antipsychotika, AMSP, metabolisches Syndrom, Gewichtszunahme, unerwünschte Arzneimittelwirkung

Psychopharmakotherapie 2005;12:235–8.

Unbestrittenermaßen handelt es sich beim metabolischen Syndrom – nicht nur bei psychiatrischen Patienten – um eine Krankheit mit weltweit zunehmender Inzidenz bei relevanter Morbidität und Mortalität [4]. Zur Diagnose wurden im April 2005 von der International Diabetes Federation (IDF) neue Konsensus-Kriterien publiziert (Tab. 1, www.idf.org). Ätiologisch finden sich primär Zusammenhänge mit Qualität und Quantität der Nahrung sowie Bewegungsmangel, wobei in Zwillingstudien auch Hinweise auf genetische Komponenten identifiziert werden konnten [13]. Die Gewichtszunahme und assoziierte metabolische Störungen sind aber auch eine bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung vieler atypischer und einiger typischer Antipsychotika [2, 14]. Unmedizierte Patienten mit Erstpsychose scheinen sich in Bezug auf Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Fettverteilung von gesunden Probanden nicht zu unterscheiden [17]. Untersuchungen zum Glucosestoffwechsel zeigten bisher divergierende Resultate [1, 15]. Im AMSP-Projekt wurden in den Jahren 2001 bis 2003 bei 67 von insgesamt

43511 mit Psychopharmaka behandelten Patienten *ausgeprägte Gewichtszunahmen* (Zunahme des Ausgangsgewichts um $\geq 10\%$ und BMI > 25) dokumentiert. Bei 31 Patienten fand sich eine Gewichtszunahme von über 20 % ihres Ausgangsgewichts. Die am häufigsten angeschuldigten Substanzen waren Olanzapin, Risperidon und Mirtazapin. Die Inzidenz für Olanzapin war 0,54 %, für Risperidon 0,17 %. Erstaunlicherweise wurde nur über zwei Fälle unter Clozapin-Therapie berichtet. *Hyperglykämien* wurden im AMSP-Projekt im Zeitraum von 1993 bis 2000 bei 86 348 mit Antipsychotika behandelten Patienten mit einer Inzidenz von 0,01 % lediglich unter Olanzapin und Clozapin gefunden [10]. In acht der neun Fälle wurde die Monotherapie mit Olanzapin oder Clozapin angeschuldigt; in sechs Fällen war der Anstieg der Nüchtern-glucose mit einer Gewichtszunahme verbunden. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten lag bei 47,7 Jahren, es waren fünf Männer und vier Frauen betroffen. Drei weitere Fälle kamen in den Jahren 2001 bis 2003 hinzu. Insgesamt fanden sich sieben Neumanifestationen

Tab. 1. IDF-Konsensus-Kriterien des metabolischen Syndroms

Zentrale Adipositas (Bauchumfang auf Nabelhöhe in Expiration):
Männer ≥ 94 cm, Frauen ≥ 80 cm („Europid“)
Plus mindestens zwei der vier folgenden Kriterien:
Erhöhte Triglyceride: ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l), oder entsprechende Therapie
Vermindertes HDL-Cholesteroll: < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) bei Männern, < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) bei Frauen, oder entsprechende Therapie
Erhöhter arterieller Blutdruck: systolisch ≥ 130 mm Hg, diastolisch ≥ 85 mm Hg, oder entsprechende Therapie
Erhöhte Nüchtern-glucose: ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), oder früher diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2

Eveline Jaquenoud Sirot, MSc, Branka Knezevic MD, Dr. med. Patrik L. Stephan, Psychiatrische Dienste Aargau AG, Postfach 298, 5201 Brugg, Schweiz, E-Mail: Eveline.JaquenoudSirot@pdag.ch

Dr. Renate Grohmann, Klinik für Psychiatrie der Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Dr. med. Detlef Degner, Dr. med. Wolfgang Jordan, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität, von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen

und fünf Verschlechterungen eines vorbestehend stabilen Diabetes mellitus.

Kasuistiken

Fall A: Metabolisches Syndrom unter Therapie mit Olanzapin

Bei diesem 1971 geborenen Patienten wurde 1999 eine paranoide Schizophrenie diagnostiziert. Damals – vor Beginn der antipsychotischen Behandlung – war der Patient bereits übergewichtig (BMI 29 kg/m²), Glucose und Lipidstatus aber unauffällig. Die Familienanamnese bezüglich Adipositas war negativ, der (früh verstorbene) Vater habe aber an Diabetes mellitus Typ 2 gelitten. Im Verlauf wurde der Patient ab 2002 mit Zuclopenthixol-Depot behandelt, worunter er Mitte 2004 Spätdyskinesien entwickelte. Während dieser Behandlungsperiode blieb das Körpergewicht mit 93 bis 98 kg stabil, wobei die Nüchternblutglucose phasenweise leicht erhöht (maximal 6,8 mmol/l) gemessen wurde (Lipide nicht kontrolliert).

Nach dem Wechsel der antipsychotischen Therapie auf Olanzapin 10 mg/Tag wurde – bei unveränderter Komedikation (Diazepam, Biperiden) – innerhalb von 10 Monaten ein kontinuierlicher Gewichtsanstieg von 97 kg auf maximal 114,5 kg (BMI 35,3 kg/m²) festgestellt (max. Bauchumfang 121 cm). Dabei stiegen die Triglyceride auf 8,8 mmol/l, die Nüchternblutglucose auf maximal 11 mmol/l, sank das HDL-Cholesterin auf 0,83 mmol/l und wurden neu hypertensive Blutdruckwerte gemessen. Zusätzlich fanden sich transient erhöhte Leberwerte im Sinne einer nicht-alkoholischen Fettleber, eine Cholezystolithiasis konnte ausgeschlossen werden.

Maßnahmen. Der Patient musste antihypertensiv (Lisinopril), hinsichtlich Hypertriglyceridämie (Pravastatin, Bezafibrat) und schließlich auch wegen manifestem Diabetes mellitus (Metformin) medikamentös behandelt werden (Abb. 1). Begleitend erfolgte eine Diätberatung und es wurde versucht, den Patienten zu vermehrter körperlicher Aktivität zu motivieren. Die Olanzapin-Tabletten wurden

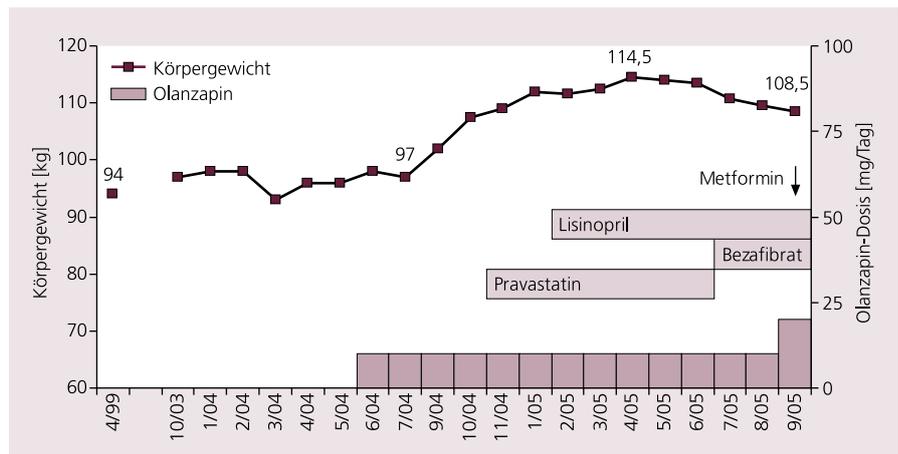


Abb. 1. Metabolisches Syndrom unter Therapie mit Olanzapin (Fall A)

durch Schmelztabletten ersetzt [5], wobei die Dosis im Verlauf wegen beginnender Zeichen einer psychotischen Dekompensation auf 20 mg/Tag erhöht wurde. Der Patient konnte mit diesen Maßnahmen innerhalb von vier Monaten 6 kg abnehmen.

Beurteilung. Bei einem vorbestehend adipösen Patienten mit einer erblichen Belastung in Bezug auf Diabetes mellitus entwickelte sich unter antipsychotischer Monotherapie mit Olanzapin innerhalb von zehn Monaten ein eindrückliches, therapiebedürftiges metabolisches Syndrom (Tab. 1). Bei favorabler Wirkung und fehlender Motivation des Patienten für einen Medikamentenwechsel wurde die Medikation mit Olanzapin beibehalten, aber auf Schmelztabletten gewechselt.

Fall B: Ausgeprägte Gewichts Zunahme unter Therapie mit Clozapin

Diese heute 33-jährige Patientin mit chronisch paranoide Schizophrenie wurde seit 1997 vorwiegend mit Clozapin und seit 1999 bis zum aktuellen Zeitpunkt zusätzlich mit Valproinsäure behandelt, wobei 2003 ein vorübergehender (5-monatiger) Wechsel auf Risperidon erfolgte. Therapieversuche mit anderen Antipsychotika (Haloperidol, Zuclopenthixol, Promazin, Penfluridol, Quetiapin, Olanzapin) waren allesamt von kurzer Dauer (<4 Wochen).

Vor der Behandlung mit Clozapin und Valproinsäure betrug das Gewicht der Patientin 76 kg bei einer Größe von 1,80 m (BMI 23,5 kg/m²). Abgesehen

von einer Gewichtsabnahme von 4 kg während der Behandlung mit Risperidon nahm die Patientin kontinuierlich zu bis zu einem Gewicht von 120 kg (BMI 37,5, Bauchumfang 132 cm), was einer Zunahme von 58 % ihres ursprünglichen Körpergewichts entspricht. Im Verlauf wurden seit 2002 mehrfach hypertensive Blutdruckwerte (syst. max. 160 mm Hg, diast. max. 100 mm Hg) gemessen, ohne dass eine antihypertensive Therapie notwendig wurde. Auch wurden erhöhte Werte der Triglyceride (max. 2,1 mmol/l) und erniedrigte Werte des HDL-Cholesterins (min. 1,2 mmol/l) registriert bei grenzwertiger Nüchternblutglucose (4,9–6 mmol/l), womit die Kriterien für ein metabolisches Syndrom erfüllt waren (Tab. 1). Dabei fühlte sich die Patientin in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt (Mühe beim Gehen, Harninkontinenz).

Maßnahmen. Einzig die vorübergehende Umstellung auf Risperidon führte bisher zu einer Gewichtsreduktion, hatte aber psychopathologisch eine Destabilisierung zur Folge. Allenfalls wäre eine Kombinationstherapie mit Fluvoxamin oder Aripiprazol in Betracht zu ziehen.

Beurteilung. Sowohl Clozapin als auch Valproinsäure können prinzipiell eine Gewichtszunahme verursachen. Der kausale Zusammenhang mit Clozapin ist als sicher zu betrachten, nicht zuletzt wegen einer positiven Reexposition nach dem Wechsel auf Risperidon. Im Rahmen der AMSP-Erfassung wurde

zudem Valproinsäure als wahrscheinliche Ursache mit angeschuldigt.

Fall C: Annähernde Verdoppelung des Gewichts unter Therapie mit Clozapin

Ein 1972 geborener Patient mit chronisch paranoider Schizophrenie wurde seit 1989 vorwiegend mit Clozapin, vorübergehend (2002–2004) zusätzlich mit Levomepromazin behandelt. Vor dem Therapiebeginn wog der Patient 67 kg bei einer Größe von 1,84 m (BMI 19,7 kg/m²). In knapp vier Jahren nahm er 25 kg an Gewicht zu und wog 1992 92 kg (BMI 27 kg/m²). Im Verlauf zeigte er bis 2004 eine weitere Gewichtszunahme auf maximal 128 kg (BMI 37,8 kg/m²). Zu diesem Zeitpunkt waren die Blutdruckwerte (syst. max. 153 mmHg, diast. max. 92 mmHg) leicht erhöht, das HDL-Cholesteroll (0,9 mmol/l) erniedrigt bei grenzwertigen Triglyceriden (1,7 mmol/l) und Werten der Nüchtern-glucose um 5 mmol/l.

Maßnahmen. Initial wurde mit Topiramaten bis 200 mg/Tag während knapp vier Monaten, dann mit Amisulprid 400 bis 600 mg während drei Monaten kombiniert, was eine kontinuierliche Gewichtsabnahme auf 112 kg bewirkte. Wegen unbefriedigendem Therapieverlauf erfolgte die Umstellung auf die Kombination Clozapin/Fluvoxamin, worunter der Patient weiter an Gewicht abnehmen konnte. Das aktuelle Gewicht beträgt 102 kg (BMI 30,1 kg/m²), der Bauchumfang 119 cm.

Beurteilung. Während einer 16-jährigen Therapie vorwiegend mit Clozapin kam es zu einer annähernden Verdoppelung des Gewichts mit Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Verschiedene medikamentöse Strategien kombiniert mit nicht-medikamentösen Maßnahmen führten bei diesem Patienten zu einer markanten Gewichtsreduktion mit Verbesserung der metabolischen Parameter.

Diskussion

Anhand der dargestellten Kasuistiken sollen nachfolgend ausgewählte psy-

chopharmakotherapeutische Interventionen zur Gewichtsreduktion vorgestellt werden. Es handelt sich dabei um eine fallbezogene Selektion. In der Literatur sind zahlreiche weitere Optionen beschrieben: Zentral wirksam sind Sibutramin, Amantadin und Psychostimulanzien, peripher wirken Orlistat, Metformin und Nizatidin (Auswahl).

Topiramaten. Bei psychiatrischen Patienten, die mit Topiramaten komediziert wurden, konnte eine signifikante Abnahme des Körpergewichts dokumentiert werden [3, 8], dies vor allem bei einer Dosierung von mindestens 200 mg [9]. Topiramaten wird auch als Augmentation bei Therapieresistenz unter Atypika diskutiert [16].

Kombination Clozapin und Fluvoxamin. In einer kontrollierten Studie [12] beeinträchtigte die Kombination Clozapin/Fluvoxamin Gewicht, BMI, Triglyceride und Glucose deutlich weniger als die Monotherapie mit Clozapin. Dieser Effekt scheint mit den Norclozapin-Serumspiegeln (5-HT_{2c}-Antagonismus) zu korrelieren. Fluvoxamin führt als potenter Inhibitor von Cytochrom (CYP) 1A2 zu einem deutlichen Anstieg des Clozapin-Spiegels mit relativem Abfall von Norclozapin. Die Kombination muss vorsichtig eingestellt werden unter Kontrolle des Clozapin-Spiegels.

Kombination Clozapin und Aripiprazol. Die Kombination mit Aripiprazol führte in einer Pilotstudie und Einzelfallberichten zu einer signifikanten Abnahme von Körpergewicht, Gesamt-Cholesteroll und Triglyceriden [7].

Olanzapin-Schmelztabletten. In einer Pilotstudie führte der Wechsel von herkömmlichen Tabletten auf Schmelztabletten zu einer signifikanten Abnahme von Gewicht und BMI. Als Erklärung wird eine verkürzte Kontaktzeit mit 5-HT-Rezeptor-Subtypen im Magen diskutiert [5].

Die Therapie des metabolischen Syndroms stellt bereits in der psychisch gesunden Normalbevölkerung ein großes Problem dar. Ursachen für dessen erhöhte Inzidenz bei an Schizophrenie

Erkrankten sind Bewegungsmangel und Fehlernährung, möglicherweise genetische Faktoren und die Therapie mit Antipsychotika. Körperliche Inaktivität und Fehlernährung können – weit gefasst – auch als Symptome der Krankheit interpretiert werden. Bei deren Ausbruch fehlen, gerade beim jungen Patienten, häufig objektivierbare Zeichen einer Stoffwechselstörung, was dazu führt, dass diesbezügliche Überlegungen bei der Auswahl des Antipsychotikums nicht erfolgen. Im Wissen um erbliche Einflüsse empfiehlt sich hier eine systematische Erhebung der *Familienanamnese* in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Folgekrankheiten (Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, arterielle Verschlusskrankheit). Das *Monitoring* der Parameter des metabolischen Syndroms sollte erstmals vor Therapiebeginn erfolgen, nach einigen Wochen wiederholt und im Verlauf regelmäßig durchgeführt werden. Durch eine *engmaschige Kontrolle des Körpergewichts* kann eine entsprechende Zunahme frühzeitig erkannt und können erweiterte Diagnostik und Gegenmaßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden [11].

Literatur

1. Arranz B, Rosel P, Ramirez N, Duenas R, et al. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1335–42.
2. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:205–19.
3. Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, et al. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther* 2002;24:1576–84.
4. Chopra M, Darnton-Hill I. Tobacco and obesity epidemics: not so different after all? *BMJ* 2004;328:1558–60.
5. de Haan L, Van Amelsvoort T, Rosien K, Linszen D. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175:389–90.
6. Fric M, Laux G, Artmann S, Bickmann E, et al. Atypische Antipsychotika und metabo-

- liches Syndrom. Psychopharmakotherapie 2005;12:51–6.
7. Henderson DC, et al. An exploratory open label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2005. Im Druck.
 8. Kirov G, Tredget J. Add-on topiramate reduces weight in overweight patients with affective disorders: a clinical case series. BMC Psychiatry 2005;5:19.
 9. Ko YH, Joe SH, Jung IK, Kim SH. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. Clin Neuropharmacol 2005;28:169–75.
 10. Kropp S, Grohmann R, Hauser U, Rütter E, et al. Hyperglycemia associated with antipsychotic treatment in a multicenter drug safety project. Pharmacopsychiatry 2004;37(Suppl 1):S79–83.
 11. Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6:8–13.
 12. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, et al. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. J Clin Psychiatry 2004;65:766–71.
 13. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behav Genet 1997;27:325–51.
 14. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005;19(Suppl 1):1–93.
 15. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;160:284–9.
 16. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Clin Psychiatry 2005;66:1012–5.
 17. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. Br J Psychiatry 2004;184:58–62.

Termine

Kongresse · Symposien · Workshops

19. bis 21. Januar 2006

Regensburg

ANIM 2006

23. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin

Information:

AKM Congress Service GmbH, Hauptstraße 18, 79576 Weil am Rhein

E-Mail: info@akmcongress.com

<http://www.akmcongress.com/anim2006>

4. bis 8. März 2006

Nizza (Frankreich)

14th European Congress of Psychiatry

Information:

E-Mail: aep2006@kenes.com

<http://www.kenes.com/aep2006>

5. bis 7. Mai 2006

Marburg

17. Marburger Neurologentagung Dementielle Syndrome

Information: Klinik für Neurologie,

Helga Löwer, Rudolf-Bultmann-Str. 8,

35033 Marburg

E-Mail: loewerh@med.uni-marburg.de

20. bis 26. Mai 2006

Toronto (Kanada)

APA Annual Meeting

Information:

<http://www.psych.org>

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

20. bis 24. September 2006

Mannheim

Neurowoche 2006

Information:

E-Mail: info@akmcongress.com

<http://www.dgn2006.de>

29. Oktober bis 2. November 2006

Kyoto (Japan)

10th International Congress of

Parkinson's Disease & Movement

Disorders

Information:

<http://www.movementdisorders.org/congress/>

22. bis 25. November 2006

Berlin

DGPPN-Kongress

14. bis 18. März 2007

Salzburg (Österreich)

8th International Conference AD/PD 2007

Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Progress and New Perspectives

Information:

E-Mail: adpd@kenes.com

<http://www.kenes.com/adpd>

3. bis 7. Juni 2007

39th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education

In conjunction with the:

1st International Congress on ADHD: From Childhood to Adult Disease

Information:

Prof. Dr. Peter Riederer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Fuchsleinstr. 15, 97080 Würzburg

E-Mail:

peter.riederer@mail.uni-wuerzburg.de

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