

Psychopharmakotherapie und metabolische Nebenwirkungen

R. Zeiss; B. J. Connemann; M. Gahr

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Ulm

Schlüsselwörter

Psychopharmaka, metabolische Nebenwirkungen, Gewichtszunahme, Antipsychotika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika

Zusammenfassung

Gegenstand und Ziel: Metabolische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Psychopharmakotherapie besitzen in Hinblick auf Morbidität, Mortalität und Therapieadhärenz eine erhebliche klinische Relevanz. Die vorliegende Übersichtsarbeit gibt einen Überblick über epidemiologische Aspekte, prädiktive Faktoren, die Pathophysiologie sowie über Monitoring und mögliche therapeutische Ansätze hinsichtlich metabolischer Nebenwirkungen von Psychopharmaka. Zudem wird das Risiko für metabolische UAW von häufig verordneten Substanzen anhand von Informationen aus Fachinformationen dargestellt. **Material und Methoden:** Es wurde eine narrative Übersichtsarbeit erstellt. Die Literaturrecherche wurde in der bibliografischen Datenbank MEDLINE durchgeführt. **Ergebnisse:** Die Pathomechanismen, die psychopharmakotherapie-assoziierten metabolischen UAW zugrunde liegen, sind unvollständig verstanden; genetische Faktoren und die Modulation zahlreicher Neurotransmittersystem (insbesondere das histaminerge und dopaminerge System) scheinen relevant zu sein. Vor allem Antipsychotika, An-

tidepressiva und Phasenprophylaktika sind mit einem Risiko für metabolische Nebenwirkungen assoziiert, wobei innerhalb der Indikationsgruppen Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen hinsichtlich des Risikos für metabolische UAW bestehen. Gegenwärtig gibt es nur bei antipsychotikaassoziierten metabolischen UAW Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit pharmakologischer und/oder nicht pharmakologischer Behandlungsoptionen. Hinsichtlich der therapeutischen Ansätze stehen sowohl nicht pharmakologische Interventionen (Verhaltensänderungen und diätetische Maßnahmen) als auch medikamentöse Ansätze (Metformin zur Behandlung von antipsychotikaassoziiierter Gewichtszunahme oder Wechsel zu einem Präparat mit geringerem Risiko für metabolische UAW) zur Verfügung. **Schlussfolgerungen:** Metabolische UAW haben erhebliche klinische Relevanz. Bei Verordnung eines Präparates, das mit dem Risiko metabolischer Nebenwirkungen verbunden ist, sollte stets eine ausführliche Aufklärung und adäquates Monitoring erfolgen

Keywords

Psychotropic drugs, metabolic side effects, weight gain, antipsychotic drugs, antidepressive drugs, mood stabilizers

Summary

Objective: Metabolic adverse drug reactions (ADR) have considerable clinical relevance regarding morbidity, mortality and adherence to treatment. The present review article provides an overview of epidemiological aspects, predictive factors, pathophysiology, monitoring and possible therapeutic approaches for the treatment of metabolic ADR related to psychopharmacotherapy. In addition, the risk of metabolic ADR related to frequently prescribed agents based on data derived from summaries of product characteristics is presented. **Material and methods:** A narrative review article was created. Literature search was performed in the bibliographic database of MEDLINE. **Results:** The pathomechanisms underlying metabolic ADR related to psychotropic drugs are insufficiently understood. Genetic factors and the modulation of neurotransmitter systems (particularly the histaminergic and dopaminergic system) seem to be of relevance. Especially antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers are associated with the risk of metabolic ADR; however, within these indication groups there are differences between single substances regarding the risk for metabolic ADR. Currently, the evidence for the efficacy and tolerability of pharmacological and/or non-pharmacological treatment approaches is limited to antipsychotics-related metabolic ADR. There are both non-pharmacological (behavioral weight loss interventions or dietary measures) and pharmacological (e.g. metformin or switching of antipsychotic medication to a drug with lower risk) approaches. **Conclusion:** Metabolic ADR are of significant relevance. Prescription of an agent associated with the risk of metabolic ADRs should always be accompanied by thorough patient education and adequate monitoring.

Korrespondenzadresse

René Zeiss
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Universitätsklinikum Ulm
Leimgrubenweg 12–14, 89075 Ulm
rene.zeiss@uni-ulm.de

Psychopharmacotherapy and metabolic adverse drug reactions

Nervenheilkunde 2017; 36: 703–713
eingegangen am: 1. Juli 2017
angenommen am: 14. Juli 2017

Die Tabellen sowie Teile des Inhalts dieser Arbeit wurden bereits publiziert (Zeiss R, Connemann BJ, Gahr M. Metabolische Nebenwirkungen von Psychopharmaka – Teil 1: Epidemiologische und pathophysiologische Aspekte. DNP – Der Neurologe & Psychiater 2017; 18: 42–48; und Zeiss R, Connemann BJ, Gahr M. Metabolische Nebenwirkungen von Psychopharmaka- Teil 2: Substanzspezifische Betrachtung und therapeutische Möglichkeiten. DNP – Der Neurologe & Psychiater 2017; 18: 42–51)

Psychopharmaka sind bei der leitliniengerechten Therapie psychischer, insbesondere affektiver und psychotischer Störungen sehr wichtig (1–3). Das Spektrum von möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Rahmen einer Psychopharmakotherapie ist breit und UAW können einen erheblichen Einflussfaktor auf die Wirksamkeit einer psychopharmakologischen Therapie darstellen. Dabei sind die Effektstärken psychopharmakologischer Behandlungen begrenzt (4) und es sollte stets eine sorgfältige Abwägung des möglichen Nutzens gegenüber den potenziellen Risiken erfolgen. Mögliche UAW im Rahmen einer Psychopharmakotherapie umfassen neben extrapyramidal-motorischen Störungen (5), sexueller Dysfunktion (6, 7), Störungen der Blutbildung (8) und Veränderungen am kardialen Reizleitungssystem (9–11) auch metabolische UAW. Hierzu zählt neben der für die Therapieadhärenz besonders ungünstigen Gewichtszunahme (12), eine Steigerung des Appetits, Hyperurikämie, Fettstoffwechselstörungen, pathologische Glukosetoleranz, auch das metabolische Syndrom und damit einhergehend eine insgesamt wesentlich erhöhte Morbidität und Mortalität (13).

Die vorliegende Übersichtsarbeit soll über epidemiologische und pathophysiologische Aspekte von psychopharmakaassoziierten metabolischen UAW informieren. Daneben werden die am häufigsten verordneten Einzelsubstanzen der psychopharmakologischen Indikationsgruppen im Hinblick auf das Risiko für und die Häufigkeit von metabolischem UAW auf der Basis von klinischen Studien und Daten aus Fachinformationen erläutert. Zuletzt werden die Daten zur Therapie von psychopharmakaassoziierten metabolischen UAW sowie die existierenden Empfehlungen zum Umgang mit metabolischen UAW von Psychopharmaka dargestellt. Den Schwerpunkt dieser Übersichtsarbeit bildet die Gewichtszunahme als UAW einer Psychopharmakotherapie mit Antipsychotika und Antidepressiva.

Methoden und Systematik der Darstellung

Es wurde eine narrative Übersichtsarbeit erstellt. Die Literatur wurde in der öffentlich zugänglichen bibliografischen Datenbank MEDLINE (www.pubmed.com) der National Library of Medicine (nlm.nih.gov) recherchiert. Dabei wurden Suchbegriffe, die in einem thematischen Zusammenhang mit den Inhalten der Übersichtsarbeit standen, verwendet. Kurzzusammenfassungen von auf diese Weise identifizierten Arbeiten wurden gelesen und auf Relevanz geprüft. Bei der Betrachtung von Einzelsubstanzen werden zunächst die metabolischen UAW einzelner Wirkstoffe unter Bezug auf wichtige klinische Studien und Metaanalysen dargestellt. Anschließend wird auf der Basis von Verordnungszahlen, die mithilfe des Arzneiverordnungs-Report (AVR) 2016 (14) ermittelt wurden und sich auf das Jahr 2015 beziehen, das metabolische UAW-Profil der pro Indikationsgruppe am häufigsten verordneten Wirkstoffe anhand der Daten aus den Fachinformationen dargestellt werden. Dabei wurde jeweils die aktuellste Fachinformation des Originalpräparates des jeweiligen Wirkstoffes (Stand Dezember 2016) herangezogen.

Epidemiologische Aspekte

Einige Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Antipsychotika mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines metabolischen Syndroms assoziiert ist (15, 16). In einer Querschnittstudie von Lamberti et al. zeigte sich für Clozapin eine Prävalenz des metabolischen Syndroms von 53,8% im Vergleich zu einer Prävalenz von 20,7% in einer hinsichtlich Alter, BMI und ethnischer Herkunft gematchten Kontrollgruppe (17). Saari et al. konnten im Rahmen einer Studie innerhalb der Northern Finland Birth Cohort 1966 (NFBC 1966) zeigen, dass die Häufigkeit eines metabolischen Syndroms bei Vorliegen einer Schizophrenie, im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die bislang keine Behandlung in einer psychiatrischen Klinik erhalten hat, auch in einer eher jungen Population bis um das Vierfache erhöht sein kann (18). Patienten,

die unter einer affektiven oder psychotischen Störung leiden, weisen eine höhere Prävalenz von Diabetes, Übergewicht oder Dyslipidämie auf (19–21). Zwar stellen Arbeiten aus der Zeit vor der Ära der Pharmakopsychiatrie einen möglichen Zusammenhang zwischen metabolischen Veränderungen und psychiatrischen Störungen her (22, 23); jedoch muss ein erheblicher Einfluss der Psychopharmakotherapie berücksichtigt werden (24), und die psychische Störung allein erklärt die zu beobachtenden metabolischen Veränderungen nicht ausreichend (25, 26).

In der Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Studie, die über 1400 Teilnehmer in einer Langzeitstudie untersuchte, konnte ebenfalls eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit Schizophrenie und antipsychotischer Medikation festgestellt werden. Dabei zeigten junge Frauen ein im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe um 140% erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme, die Gruppe der Männer hatten ein um fast 85% erhöhtes Risiko (27).

In zahlreichen Studien ist ein sich gegenseitig bedingender Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines metabolischen Syndroms und einer depressiven Störung impliziert worden (16, 28–30). Einige Arbeiten weisen auf einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Antidepressiva oder dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms beziehungsweise einzelner Aspekte des metabolischen Syndroms und antidepressiven Substanzen hin (16, 31, 32). Zunächst wurden primär Präparate mit antihistaminischer Wirkkomponente (z. B. Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin, aber auch Mianserin und Mirtazapin) mit dem Risiko einer Gewichtszunahme assoziiert (33). Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) galten, in Hinblick auf die Problematik der metabolischen UAW, als unbedenklich; Fluoxetin wurde teils sogar mit einer Gewichtsabnahme assoziiert (34, 35). Untersuchungen zeigen jedoch, dass eine Langzeittherapie mit SSRI ebenfalls ein Risikofaktor für eine Zunahme des Körpergewichts darstellt (36).

Eine systematische Übersichtsarbeit kam zu dem Ergebnis, dass zwar eine Asso-

ziation zwischen Diabetes und der Therapie mit Antidepressiva besteht, jedoch ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen werden könne und die Studienlage insgesamt noch nicht ausreichend sei (37). Angesichts der Heterogenität der Datenlage sind in Bezug auf die Effekte von Antidepressiva auf die Glukosemetabolisation weitere Untersuchungen notwendig, die einzelne Antidepressiva untereinander vergleichen, da eine Verallgemeinerung auf Klasseneffekte der Problematik nicht gerecht zu werden scheint (37).

Welche Substanzen in der antidepressiven Kurz- bzw. Langzeitbehandlung einen größeren Effekt auf die Gewichtszunahme haben, kann auf der Basis der Datenlage nicht abschließend bewertet werden und bedarf weiterer direkter Vergleichsstudien oder Metaanalysen mit Vergleichen von Einzelsubstanzen.

Prädiktive Faktoren für eine psychopharmakaassoziierte Gewichtszunahme

Prädiktive Faktoren für eine Gewichtszunahme unter antipsychotischer oder antidepressiver Therapie sind gegenwärtig nicht ausreichend untersucht. In einer prospektiven Studie über sechs Wochen zu möglichen Faktoren mit einem Vorhersagewert für eine Gewichtszunahme unter antidepressiver Pharmakotherapie wurden zahlreiche Parameter und Faktoren (u. a. Leptin, Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), TNF-R p55 und TNF-R p75) untersucht; dabei wies lediglich die Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung eine hohe Korrelation mit der Gewichtszunahme im folgenden Beobachtungszeitraum auf (38). Eine Metaanalyse, in der die Daten zweier großer Beobachtungsstudien mit insgesamt über 900 Teilnehmern ausgewertet wurden, beschrieb einen niedrigen oder normalen BMI zu Anfang der Therapie, eine schwere Depression oder das Vorhandensein von psychotischen Symptomen als mögliche prädiktive Faktoren für eine Gewichtszunahme während der antidepressiven Akuttherapie (39).

Für Antipsychotika stellt ein niedriger Ausgangs-BMI vor der ersten antipsychoti-

schen Behandlung ein Risiko für eine rasche Gewichtszunahme, allerdings nicht für das quantitative Ausmaß der Zunahme dar (40, 41). Ein hoher Ausgangs-BMI oder Adipositas der Eltern ging in einer retrospektiven Studie von Gebhardt et al. für junge Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine antipsychotikainduzierte Gewichtszunahme einher (41). Die Dosis-Wirkungsbeziehung ist nicht abschließend geklärt, jedoch scheint die Behandlungsdauer ein Risikofaktor für eine Gewichtszunahme und metabolische Nebenwirkungen darzustellen (42, 43). Des Weiteren scheint die Gewichtszunahme unter antipsychotischer Behandlung über einen längeren Zeitraum stattzufinden; zu Beginn einer antipsychotischen Pharmakotherapie scheint die Gewichtszunahme pro Therapiezeit jedoch am stärksten ausgeprägt zu sein (44).

Weitere Risikofaktoren für eine Gewichtszunahme unter antipsychotischer Pharmakotherapie sind Polypharmazie, besonders eine Komedikation mit Antidepressiva (untersucht wurden dabei trizyklische Antidepressiva, duale Antidepressiva und SSRI), Negativsymptomatik sowie eine Behandlung der ersten psychotischen Episode (45).

Pathophysiologische Aspekte

Grundsätzlich wird eine multifaktorielle Genese der psychopharmakaassoziierten metabolischen UAW vermutet; die genauen psychopathologischen Prozesse sind jedoch noch nicht ausreichend verstanden (46, 47).

Ein Teil der metabolischen Veränderungen scheint durch die depressive Störung an sich und dem bidirektionalen Zusammenhang mit metabolischen Störungen bedingt zu sein (48). In einer prospektiven Kohortenstudie über einen Zeitraum von zehn Jahren konnte gezeigt werden, dass sich in einer älteren Population bei Auftreten einer depressiven Symptomatik das Risiko für eine Diabeteserkrankung verdoppelt, unabhängig von einer pharmakologischen Behandlung (49). Mehrere ätiologisch relevante Faktoren werden in diesem Zusammenhang diskutiert: eine erhöhte

Cortisolausschüttung, die Dyslipidämie, Bluthochdruck, viszerale Adipositas und eine erhöhte Insulinresistenz. Die erhöhte Cortisolausschüttung wird mit Veränderungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) als Korrelat von chronischem, durch die depressive Störung induziertem Stress in Verbindung gebracht (50, 51). Ferner scheint eine depressive Erkrankung mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und erhöhter Verfügbarkeit von Entzündungsmediatoren wie CRP und Interleukin 6 und einer damit einhergehenden gestörten Insulinresistenz assoziiert zu sein (50, 51). Die Gewichtszunahme aufgrund einer Besserung der Psychopathologie im Sinne einer Normalisierung des Körpergewichts scheint jedoch eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (33).

Innerhalb der Gruppe der Antipsychotika gibt es hinsichtlich des Risikos therapiebedingter metabolischer Folgen erhebliche substanzspezifische Unterschiede und interindividuelle Suszeptibilitätsunterschiede; auch hier ist am ehesten von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen (47). Von wesentlicher Relevanz scheint eine durch Antipsychotika vermittelte Modulation von diversen Neurotransmittersystemen und dadurch bedingte Effekte auf das orexische System zu sein (47). Das orexische Netzwerk moduliert das Sättigungsgefühl und die Nahrungsaufnahme unter anderem durch hormonellen Einfluss auf den Hypothalamus und Neurotransmitter, die entweder die Nahrungsaufnahme aktivieren, also orexigen wirken, oder ein Sättigungssignal vermitteln und damit eine anorexigene Wirkung besitzen (52). Des Weiteren scheinen ein Einfluss auf das hormonelle System und genetische Faktoren für die Pathophysiologie metabolischer Nebenwirkungen von Bedeutung zu sein (47).

Für die Entwicklung von metabolischen Nebenwirkungen von Psychopharmaka sind insbesondere die Neurotransmitter Histamin, Serotonin und Dopamin sowie Substanzen, die Effekte an adrenergen, muskarinergen und Cannabinoidrezeptoren aufweisen, relevant; die genauen Mechanismen sind noch unverstanden (47, 48). Einen wesentlichen Anteil scheint jedoch ein antagonistischer Effekt von Psy-

chopharmaka am Histamin-H1-Rezeptor und der daraus resultierende Effekt auf das orexische System zu haben. So korreliert das Ausmaß der Gewichtszunahme unter antipsychotischer Pharmakotherapie unter anderem mit der Affinität der Substanz zum Histamin-H1-Rezeptor (53). Ein weiterer Hinweis auf eine Beteiligung des Histamin-H1-Rezeptors ist die mögliche Zunahme des Körpergewichts unter Antiallergika mit antagonistischer Wirkung auf den H1-Rezeptor (54). Zahlreiche Antidepressiva, die eine hohe Affinität für histaminerge Rezeptoren aufweisen (wie Trizyklika und das noradrenerg und spezifisch serotonerge Antidepressivum [NaSSA] Mirtazapin), sind mit einer Gewichtszunahme assoziiert (55). Das histaminerge System moduliert das Sättigungs- und Hungergefühl, unter anderem über histaminerge Rezeptoren im Hypothalamus (56). Diese interagieren mit Hormonen, die eine orexigene Wirkung besitzen, wie beispielsweise Ghrelin, Orexin A und Neuropeptid Y (48, 56). Ein gemeinsamer Signalweg der hypothalamischen Regulation der Nahrungsaufnahme scheint dabei die Aktivität der Adenosinmonophosphat aktivierten Proteinkinase zu sein (57).

Einen Hinweis auf den Einfluss des dopaminergen Systems auf die Gewichtszunahme zeigt sich bei Bupropion, das in seinem Wirkmechanismus eine agonistische dopaminerge Komponente aufweist und bei welchem Appetitminderung und Gewichtsverlust mögliche UAW darstellen (48). Eine Modulation des serotonergen Systems, insbesondere in Bezug auf den 5-HT₂-Rezeptor, scheint ebenfalls zu metabolischen Veränderungen beizutragen (46, 47). Es zeigte sich im Tierversuch eine übermäßige Nahrungsaufnahme bei Knock-out-Mäusen mit deaktiviertem 5-HT_{2c}-Rezeptor (58). Ein weiterer Faktor, der zu metabolischen Nebenwirkungen unter SSRI-Therapie beitragen könnte, ist eine Veränderung der Serotonin 2C-Rezeptoraktivität (HTR_{2C}) (59).

Daneben scheint der negative Einfluss von Antipsychotika auf den Energieumsatz ein weiterer Einflussfaktor für den Langzeitverlauf von Gewichtszunahme und metabolischen Veränderungen unter einer Therapie mit Antipsychotika zu sein. So konnte in mehreren Arbeiten im Tiermo-

dell unter Olanzapin eine Reduktion der Thermogenese im plurivakuolären Fettgewebe gezeigt werden, was zu einer Reduktion des Grundumsatzes führt (60, 61).

Der Mechanismus, der einer Gewichtszunahme unter SSRI im Langzeitverlauf zugrunde liegt, ist gegenwärtig nicht ausreichend verstanden. Kurzfristig reduzierten Substanzen wie Fluoxetin den Spiegel von Neuropeptid Y (das in einer Studie von Dryden et al. in Gewebeproben aus dem Hypothalamus von Versuchstieren über einen Radioimmunoassay gemessen wurde) und sorgen für eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Gewichts im Tiermodell (48, 62, 63). Bei einer für SSRI typischen, längeren Behandlungsdauer (> 3 Monate) zeigte sich jedoch eine Zunahme des Körpergewichtes, wie Blumenthal et al. in einer retrospektiven Studie an über 20000 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten zeigen konnten (64).

Metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika Studien und Metaanalysen

Häufig werden vor allem atypische Antipsychotika (SGA) mit dem Risiko für metabolische UAW in Verbindung gebracht. Das Risiko einer Gewichtszunahme und deren Folgen spielt jedoch auch bei Antipsychotika der ersten Generation (FGA) eine erhebliche Rolle (43, 65). Im Vergleich hochpotenter Antipsychotika aus der Gruppe der FGA mit niedrigpotenten Substanzen aus dieser Gruppe zeigte sich eine verstärkte Gewichtszunahme unter niedrigpotenten Antipsychotika. So war Haloperidol auf der Basis einer Cochrane-Analyse im Vergleich zu niedrigpotenten FGAs (Chlorpromazin, Levomepromazin, Mesoridazin, Perazin und Thioridazin) mit signifikant niedrigeren Raten an Gewichtszunahme assoziiert. In 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit insgesamt 88 Teilnehmern wurden Raten für das Auftreten einer Gewichtszunahme unter Haloperidol von 5% beobachtet, bei den niedrigpotenten FGAs hingegen von 29% (66). In einer weiteren Cochrane-Studie, die Haloperidol mit anderen hochpotenten FGAs vergleicht (z. B. Bromperidol, Loxa-

pin und Trifluoperazin, insgesamt wurden 63 Studien mit 3675 Teilnehmern berücksichtigt; Vergleichssubstanzen waren: Benperidol, Bromperidol, Clopenthixol, Droperidol, Fupenthixol, Fuphenazin, Loxapin, Methylperidol, Nemonaprid, Mesoridazin, Molindon, Perphenazin, Pimozid, Pipotiazin, Propericuazin, Sulpirid, Thiopropazat, Thiothixen, Timiperon, Triuoperazin, Triuperidol und Zuclopenthixol), konnten zwischen diesen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil (neben Gewichtszunahme wurden zahlreiche andere UAW untersucht) festgestellt werden (67). Das Beobachtungsintervall der eingeschlossenen Studien betrug bei 57 Studien bis zu 12 Wochen, bei 5 Studien 12 bis 26 Wochen und in einer Studie über 26 Wochen (67).

Eine Metaanalyse von Rummel-Kluge et al. verglich auf der Basis von Daten von 48 klinischen Studien verschiedene SGA in einer Head-to-Head-Analyse hinsichtlich Gewichtszunahme und Veränderungen des Cholesterols- bzw. Glukosespiegels unter SGA-Therapie (sowohl im Kurzzeitverlauf [< 12 Wochen Behandlung] als auch im Langzeitverlauf [> 12 Wochen Behandlung]); 6 Studien beinhalteten Amisulprid, 5 Aripiprazol, 11 Clozapin, 37 Olanzapin, 11 Quetiapin, 28 Risperidon, eine Sertindol und sechs Ziprasidon (68). Sowohl die Gewichtszunahme als auch der Anstieg des Glukose- und Cholesterolspiegels war unter Olanzapin und Clozapin am deutlichsten; zwischen den beiden Substanzen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Quetiapin erhöhte den Cholesterolspiegel signifikant mehr als Risperidon. Den niedrigsten Effekt auf den Cholesterolspiegel wies Aripiprazol auf. In Bezug auf Gewichtszunahme war Risperidon im Vergleich mit Amisulprid mit einem höheren Risiko assoziiert (68). Hinsichtlich der Gewichtszunahme konnte diese Risikorangiereihe von Leucht et al. in einer Metaanalyse, die über 200 Studien und 40000 Teilnehmer einschloss, repliziert werden. Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Clozapin und Amisulprid waren mit einem erhöhten Risiko für Gewichtszunahme gegenüber Placebo assoziiert. Die stärkste Gewichtssteigerung zeigte sich in absteigender Reihenfolge unter Olanzapin, Clozapin, Quetiapin und Risperidon. Die geringste Ge-

Tab. 1

Häufigkeiten metabolischer Nebenwirkungen der in Deutschland am häufigsten verordneten Antipsychotika auf der Basis von Daten aus Fachinformationen (nach 71); FGA = First-Generation-Antipsychotic(s); n.a. = nicht abschätzbar (die UAW wird in der Fachinformation aufgeführt, jedoch ist die Häufigkeit aufgrund der Studien- und Datelage nicht abschätzbar); SGA = Second-Generation-Antipsychotic(s); UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung; – = die UAW wird in der Fachinformation nicht aufgeführt bzw. fehlt eine entsprechende Aussage in der Fachinformation.

Wirkstoff	Metabolische UAW					
	Appetitsteigerung	Diabetes mellitus	Fettstoffwechselstörungen	Gewichtszunahme	Hyperglykämie	Metabolisches Syndrom
Hochpotente FGA						
Haloperidol	–	–	–	häufig	–	–
Perazin	–	–	–	gelegentlich	häufig	–
Flupentixol	häufig	–	–	häufig	selten	–
Benperidol	–	selten	–	n. a.	n. a.	–
Fluphenazin	–	–	–	n. a.	–	–
Niedrigpotente FGA						
Promethazin	–	–	–	n. a.	–	–
Pipamperon	–	–	–	–	–	–
Melperon	–	–	–	sehr selten	–	–
Chlorprothixen	häufig	–	–	sehr häufig	selten	–
Prothipendyl	–	–	–	selten	–	–
SGA						
Quetiapin	häufig	gelegentlich	sehr häufig	sehr häufig	häufig	selten
Olanzapin	häufig	gelegentlich	häufig	sehr häufig	häufig	–
Risperidon	häufig	gelegentlich	gelegentlich	häufig	gelegentlich	–
Aripiprazol	gelegentlich	häufig	gelegentlich	häufig	gelegentlich	–
Clozapin	–	selten	sehr selten	häufig	sehr selten	–

wichtszunahme zeigte sich unter Aripiprazol und Amisulprid (69). Im Vergleich der beiden Gruppen (SGAs und FGAs) schienen erstere mit Ausnahme von Aripiprazol und Amisulprid ein höheres Risiko für eine Gewichtszunahme aufzuweisen. Das geringste Risiko innerhalb der Gruppe der FGA schien Haloperidol aufzuweisen (69). Ein weiterer Vergleich von FGA gegenüber SGA unter dem Aspekt der Gewichtszunahme in einer Metaanalyse, die 150 doppelblinde Studien mit 21 533 Teilnehmern einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Zotepin mit einer im Untersuchungszeitraum signifikant größeren Gewichtszunahme assoziiert waren als Haloperidol, bei Aripiprazol und Ziprasidon lag kein größerer Effekt auf die Gewichtszunahme als bei Haloperidol vor (70). Zwischen den niedrigpotenten FGA und den SGA konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (70). Zwar legen die Ergebnisse der Studien nahe, dass Gewichtszunahme eher ein Problem unter der Therapie mit SGAs als FGAs ist, jedoch

kann eine eindeutige Risikobewertung auf Basis der verfügbaren Studien nicht erfolgen, und ein Klasseneffekt der Gruppe der SGAs im Vergleich mit den FGAs hinsichtlich eines generell erhöhten Risikos für eine Gewichtszunahme kann nicht belegt werden.

Daten aus Fachinformationen

In der Gruppe der hochpotenten FGA ist Haloperidol das im Jahr 2015 am meisten verordnete Medikament, gefolgt von Perazin, Benperidol, Flupentixol und Fluphenazin (14). Unter den SGAs finden sich in Deutschland am häufigsten Verordnungen in absteigender Reihenfolge für Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Clozapin und Amisulprid (14). Bei allen Substanzen, sowohl aus der Gruppe der FGA als auch der SGA, finden sich metabolische Nebenwirkungen in der Fachinformation, in erster Linie Gewichtszunahme, dabei schwankt die Angabe zur Häufigkeit in der jeweiligen Fachinformation zwischen „nicht abschätzbar“ und „sehr häufig“. Vor

allem bei den SGA und insbesondere bei Quetiapin und Olanzapin finden sich Hinweise auf metabolische Nebenwirkungen in den Fachinformationen (71) (► Tab. 1).

Antidepressiva Studien und Metaanalysen

Für Antidepressiva wurden in erster Linie die älteren trizyklischen Substanzen, aber auch einige neuere Substanzen wie Mirtazapin, als problematisch in Bezug auf eine therapieassoziierte Zunahme des Körpergewichts bewertet (33). SSRI zeigen vor allem im Langzeitverlauf ein erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme. In einer retrospektiven Längsschnittstudie von Blumenthal et al., welche die elektronischen Krankenakten von über 20 000 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten auswerte, wurde für Amitriptylin, Bupropion und Noritriptylin im Vergleich zu Citalopram ein geringeres Risiko für eine Gewichtszunahme gefunden (64). Innerhalb der Gruppe der SSRI konnte kein signifikanter Un-

Wirkstoff	Metabolische UAW					
	Appetitsteigerung	Diabetes mellitus	Fettstoffwechselstörungen	Gewichtszunahme	Hyperglykämie	Metabolisches Syndrom
SSRI						
Citalopram	gelegentlich	–	–	gelegentlich	–	–
Sertralin	häufig	selten	selten	gelegentlich	n. a.	–
Fluoxetin	–	–	–	–	–	–
Escitalopram	häufig	–	–	häufig	–	–
Paroxetin	–	–	häufig	häufig	–	–
NSMRI						
Amitriptylin	–	–	–	sehr häufig	–	–
Opipramol	–	–	–	gelegentlich	–	–
Doxepin	–	–	–	n. a.	–	–
Trimipramin	–	n. a.	–	n. a.	n. a.	–
Clomipramin	sehr häufig	–	–	sehr häufig	–	–
SRI						
Venlafaxin	–	–	häufig	Gelegentlich	–	–
Duloxetin	–	–	selten	Gelegentlich	Gelegentlich	–
Bupropion	–	–	–	–	–	–
Andere Antidepressiva						
Mirtazapin	sehr häufig	–	–	sehr häufig	–	–
Johanniskraut	–	–	–	–	–	–
Agomelatin	–	–	–	selten	–	–
Tranlylcypromin	–	–	–	sehr häufig	–	–
Moclobemid	–	–	–	–	–	–

Tab. 2

Häufigkeiten metabolischer Nebenwirkungen der in Deutschland am häufigsten verordneten Antidepressiva auf der Basis von Daten aus Fachinformationen (nach 71); NSMRI = nicht selektive Monoaminwiederaufnahmeinhibitoren; SSRI = selektive Serotoninwiederaufnahmeinhibitoren; SRI = andere selektive Wiederaufnahmeinhibitoren, n.a. = nicht abschätzbar (die UAW wird in der Fachinformation aufgeführt, jedoch ist die Häufigkeit aufgrund der Studien- und Datenlage nicht abschätzbar); UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung; – = die UAW wird in der Fachinformation nicht aufgeführt bzw. fehlt eine entsprechende Aussage in der Fachinformation.

terschied in Bezug auf eine Gewichtszunahme nachgewiesen werden (64). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Metaanalyse von Serreti et al., die 116 Studien einschloss und in der Mirtazapin und Paroxetin, jedoch auch Amitriptylin, mit dem größten Risiko für eine Gewichtszunahme assoziiert waren (55). Eine retrospektive Kohortenstudie, die einen Zeitraum von zwei Jahren und 967 Patienten umfasste, konnte für fast alle der häufig verordneten Antidepressiva eine Gewichtszunahme zeigen. Die einzige Substanz, die im Vergleich zur Referenzsubstanz Fluoxetin eine Reduktion des Körpergewichts zeigte, war Bupropion (72). Die in dieser Studie untersuchten Substanzen waren Fluoxetin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Mirtazapin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon und Venlafaxin; Escitalopram, Fluvoxamin und Nefazodon wurden ausgeschlossen, da sie zum

Zeitpunkt der Studie nicht erstattungsfähig waren und daher nur niedrige Fallzahlen aufwiesen (72).

Daten aus Fachinformationen

Die 5 verordnungstärksten Antidepressiva im Jahr 2015 waren in Deutschland in absteigender Folge Citalopram, Venlafaxin, Mirtazapin, Sertralin und Amitriptylin (14). In der aktuellsten Fachinformation des Originalpräparates des jeweiligen Wirkstoffs wird bei allen 5 Substanzen Gewichtszunahme als metabolische UAW aufgeführt, wobei für Amitriptylin und Mirtazapin die Angabe „sehr häufig“ zu finden ist, für Citalopram, Venlafaxin und Sertralin „gelegentlich“. Eine Appetitsteigerung findet sich bei Citalopram, Mirtazapin und Sertralin. Betrachtet man die Fachinformation einzelner Präparate aus der

Gruppe der Antidepressiva, so zeigt sich innerhalb der Gruppe der selektiven Serotonin- und anderen selektiven Monoaminwiederaufnahmehemmern (SSRI/SRI) eine Art Klasseneffekt bezüglich der Nennung des Risikos für eine Gewichtszunahme mit Ausnahme von Fluoxetin und Bupropion, in deren Fachinformation keine metabolischen UAW aufgeführt werden (71) (►Tab. 2).

Phasenprophylaktika Studien und Metaanalysen

Für Phasenprophylaktika ist die vorhandene Datenlage im Vergleich mit den Indikationsgruppen der Antipsychotika und Antidepressiva in Hinblick auf metabolische UAW eingeschränkt. In einer Metaanalyse von McKnight et al., die 14 randomisierte

kontrollierte Studien, 23 Kohortenstudien, 9 Fallberichte und 9 Querschnittstudien einbezogen, wird für Lithium eine signifikant häufigere Gewichtszunahme um mehr als 7% zum Ausgangswert im Vergleich zur Placebokontrolle, jedoch eine signifikant niedrigere Gewichtszunahme im Vergleich zu Olanzapin beschrieben (73). Valproat weist in einer randomisierten Kohortenstudie an 268 Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen ein höheres Risiko einer Gewichtszunahme auf als Lithium (74). Carbamazepin und Lamotrigin werden in einer systematischen Literaturübersichtsarbeit von Dent et al. als gewichtsneutral beschrieben (75). Es existieren zudem Studien zu metabolischen UAW (v. a. Gewichtszunahme) unter Valproat in antikonvulsiver Indikation. In einer Studie an Frauen mit Epilepsie fand sich unter Lamotrigin keine und unter Valproat eine mittlere Gewichtszunahme von 3,7 kg während des Beobachtungsintervalls (76). In einer weiteren Studie fanden sich bei Patienten mit Valproat in antikonvulsiver Indikation im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen höhere Nüchtern-Insulinkonzentration (in Relation zum BMI) und höhere Harnsäure-, Triglycerid- und niedrigere HDL-Spiegel (77). In antikonvulsiver Indikation war Valproat in einer randomisierten, doppelblinden Studie über 32 Wochen mit einer signifikant größeren Gewichtszunahme als Lamotrigin assoziiert (78).

Daten aus Fachinformationen

Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin und Lamotrigin waren 2015 die Phasenprophylaktika mit den höchsten Verordnungszahlen (14). Die jeweilige Fachinformation enthält Hinweise auf eine mögliche Gewichtszunahme insbesondere für Valproinsäure und Lithium, aber auch für Carbamazepin (71) (für Lithium insbesondere in den ersten zwei Jahren). Eine Appetitsteigerung wird in den Fachinformationen lediglich für Valproinsäure angegeben, für Carbamazepin werden Fettstoffwechselstörungen mit der Häufigkeit „sehr selten“ aufgeführt. Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom werden in Fachinformationen nicht als Risiko genannt (71). Eine Auflistung der am häufigsten in Deutschland verordneten Phasenprophy-

Tab. 3 Häufigkeiten metabolischer Nebenwirkungen der in Deutschland am häufigsten verordneten Phasenprophylaktika auf der Basis von Daten aus Fachinformationen (nach 71); n.a. = nicht abschätzbar (Die UAW wird in der Fachinformation aufgeführt, jedoch ist die Häufigkeit aufgrund der Studien- und Datenlage nicht abschätzbar); UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung; – = die UAW wird in der Fachinformation nicht aufgeführt bzw. fehlt eine entsprechende Aussage in der Fachinformation.

Wirkstoff	Metabolische UAW					
	Appetitsteigerung	Diabetes mellitus	Fettstoffwechselstörungen	Gewichtszunahme	Hyperglykämie	Metabolisches Syndrom
Valproinsäure	häufig	–	–	häufig	–	–
Carbamazepin	–	–	sehr selten	häufig	–	–
Lamotrigin	–	–	–	–	–	–
Lithium	–	–	–	n. a.	n. a.	–

laktika und die Häufigkeitsangabe für die jeweilige metabolische UAW sich in ► Tabelle 3.

Monitoring und therapeutische Möglichkeiten

Monitoring

Grundsätzlich sollten Patienten vor Behandlungsbeginn mit einem Präparat über das allgemeine Nebenwirkungsprofil und das Risiko von metabolischen Nebenwirkungen ausreichend aufgeklärt werden. Ein Consensus-Statement der American Diabetes Association empfiehlt diverse Untersuchungen bei Initiierung und im Verlauf einer antipsychotischen Psychopharmakotherapie mit SGA zur Früherkennung von metabolischen Nebenwirkungen, insbesondere zur Vermeidung eines Diabetes mellitus (79) (► Tab. 4). Diese Empfehlungen finden sich in der aktuellen S3-Be-

handlungsleitlinie Schizophrenie der DGPPN (80), wobei keine Einschränkung auf SGA vorgenommen wird. In der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression werden bei Behandlung mit einigen Pharmaka (speziell Mirtazapin, die meisten Trizyklika und Lithium) Gewichtskontrollen empfohlen (2).

Nicht pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Eine mögliche Intervention bei Auftreten einer psychopharmakabedingter Gewichtszunahme ist der Wechsel des Präparates zu einer Substanz mit günstigerem Risikoprofil (80). Eine randomisierte kontrollierte Studie von Stroup et al. untersuchte den Effekt des Wechsels von Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon zu Aripiprazol an 215 Patienten (81). Es fand sich innerhalb der Interventionsgruppe sowohl eine Abnahme des Körpergewichts als auch eine Verbesserung der

Tab. 4 Empfehlungen zum Monitoring bei Verordnung eines Antipsychotikums³; BMI = Body-Mass-Index; ³= nach (80), in Anlehnung an: Consensus Statement der American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity 2004

Empfohlene Untersuchungen	Empfohlener Zeitpunkt der Untersuchung				
	Beginn	Erste 4 Wochen	Erste 3 Monate	Alle 3 Monate	Jährlich
Körpergewicht (BMI)	X	X	X	X	–
Hüftumfang	X	X	X	X	–
Blutdruck	X	X	X	X	–
Nüchternserumglukose	X	X	X	–	X
Nüchternblutfette	X	X	X	–	X

Tab. 5 Interventionsmöglichkeiten bei psychopharmakaassoziierter Gewichtszunahme*; *= die Empfehlungen basieren in erster Linie auf Studien, die die Effekte der aufgeführten Maßnahmen bei antipsychotikaassoziierter Gewichtszunahme untersucht haben und können daher nicht ohne weiteres auf antidepressiva- oder stimmungsstabilisatorenassoziierte Gewichtszunahme übertragen werden; + = Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweiligen Substanz in der Indikation kann auf der Basis der Studienlage bewertet werden; # = Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweiligen Substanz in der Indikation kann auf der Basis der Studienlage nicht bewertet werden.

Pharmakologisch	Nicht Pharmakologisch
Metformin+, Topiramamat#, H2-Rezeptorantagonisten (Nizatidin, Ranitidin)#, Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (Reboxetin)#, Mifepriston#, Retinoidanaloga (AM-80)#	Wechsel des Präparates (von Substanz mit höherem Risikoprofil zu Substanz mit niedrigerem Risikoprofil im Hinblick auf Gewichtszunahme), diätetische Maßnahmen, Verhaltensänderungen (z. B. kognitive Verhaltenstherapie), körperliche Aktivität

Triglyceridkonzentrationen im Serum, jedoch auch eine höhere Anzahl an Therapieabbrüchen (81). Eine Cochrane-Analyse, die 4 klinische kontrollierte, randomisierte Studien mit insgesamt 636 Teilnehmern einschloss und einen Wechsel des Wirkstoffs als Maßnahme gegen eine Gewichtszunahme untersuchte (von Olanzapin zu Aripiprazol oder von Olanzapin zu Quetiapin), kam zu dem Ergebnis, dass ein Wechsel zu einer Reduktion des Körpergewichts, des BMI, der Nüchtern glukose und möglicherweise der Blutfettwerte führte (82).

Verhaltensänderungen sowie diätetische Maßnahmen stellen eine weitere Interventionsmöglichkeit dar. Die STRIDE-Studie untersuchte in diesem Zusammenhang eine Möglichkeit der Intervention zur Gewichtsabnahme und Lebensstiländerung für Patienten unter antipsychotischer Medikation (83). Dabei wurden über 200 Patienten mit einem BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ randomisiert in eine von 2 Gruppen eingeteilt. Die Interventionsgruppe erhielt dabei wöchentliche Interventionen und 6 monatliche Sitzungen. Die wöchentlichen Interventionen beinhalteten körperliche Aktivität. Ferner sollten die Teilnehmer die konsumierten Kalorien sowie Anzahl an Minuten, die täglich für Übungen aufgewendet wurden und die Anzahl der Stunden von Nachtschlaf dokumentieren. In den 6 monatlichen Sitzungen wurden Problemlösungsstrategien sowie Motivationstraining vermittelt. Die Interventionsgruppe zeigte eine Gewichtsabnahme, verbesserte Nüchtern glukosewerte und eine niedrigere Hospitalisierungsrate (83). Bei einer Nachbeobachtung nach 12 Monaten konnte zwar

keine signifikante Gewichtsabnahme der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden, allerdings wies die Kontrollgruppe trotz erneuter Gewichtszunahme signifikant bessere Nüchterninsulinspiegel sowie eine immer noch niedrigere Hospitalisierungsrate auf (84). In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie von Daumit et al. wurden 291 Teilnehmer untersucht, die an einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven, bipolaren oder depressiven Störung litten und übergewichtig waren. Über einen Zeitraum von 18 Monaten erfolgten Individual- und Gruppentherapien basierend auf kognitiver Verhaltenstherapie zur Gewichtsabnahme. Die Interventionsgruppe zeigte gegenüber der Kontrollgruppe sowohl nach 6 als auch nach 12 und nach 18 Monaten eine signifikant größere Gewichtsabnahme (85).

Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten metabolischer Nebenwirkungen

Bei der pharmakologischen Behandlung von psychopharmakaassoziierter Gewichtszunahme sind insbesondere Metformin und Topiramamat relevant. Daneben existieren Substanzen, die noch untersucht werden (z. B. Mifepriston (86, 87) oder das Retinoidanalogon AM-80 (88)). Andere Substanzen wurden infolge erheblicher UAW wieder von Markt genommen (z. B. Sibutramin oder der Cannabinoidrezeptorantagonist Rimonabant). Weitere Ansätze, die jedoch gegenwärtig nur insuffizient untersucht sind und deren Effekte gegenüber Placebo teilweise nicht signifikant sind,

sind die H₂-Rezeptorantagonisten (Nizatidin, Ranitidin) und der Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (Reboxetin) (89). Für Orlistat zeigten einige Arbeiten und Metaanalysen einen begrenzten Effekt hinsichtlich der Gewichtsreduktion bei Patienten unter antipsychotischer Therapie (89, 90). Für Metformin zeigte sich in einer randomisierten kontrollierten Studie an 72 Patienten, die in der Interventionsgruppe mit einem Antipsychotikum und Metformin beziehungsweise in der Kontrollgruppe mit einem Antipsychotikum und Placebo behandelt wurden, innerhalb eines Zeitraumes von 12 Wochen ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe hinsichtlich Gewicht und Nüchterninsulinspiegel (91). Auch für die Behandlung von Patienten mit chronischer Schizophrenie scheint Metformin hinsichtlich Gewichtsreduktion, Triglyceridspiegel und HbA_{1c}-Wert einen signifikanten Effekt zu haben, wie das Ergebnis einer doppelblinden Studie an 148 Patienten mit Schizophrenie zeigt (92). Die Patienten wiesen bei Studienbeginn alle einen BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ auf und erhielten eine Medikation aus einem oder 2 Antipsychotika. Die antipsychotischen Wirkstoffe wurden in einem Zeitraum von mindestens 2 Monaten vor Studienbeginn und deren Dosierung in einem Zeitraum von einem Monat vor Studienbeginn nicht verändert. Die Patienten erhielten während der 16-wöchigen Studienphase entweder Metformin oder Placebo, am Ende des Beobachtungszeitraums lag die Gewichtsreduktion in der Metformingruppe bei 3,0 kg (Konfidenzintervall: -4,0 bis -2,0) und in der Placebogruppe bei 1,0 kg (Konfidenzintervall: -2 bis 0,0). Auch in Bezug auf Verbesserungen des BMI, der Triglyceridspiegel und des HbA_{1c} fand sich ein signifikanter Vorteil in der Metformingruppe (92). Topiramamat, das ursprünglich als Antikonvulsivum eingesetzt wurde, fand in den letzten Jahren zunehmend Beachtung in der Behandlung von Adipositas, insbesondere in der Therapie von antipsychotikainduzierter Gewichtszunahme (93, 94). Eine Metaanalyse von Correll et al., die acht randomisierte kontrollierte Studien mit 439 Teilnehmern, die an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis litten, einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass eine Komedikation mit Topiramamat bei antipsychotischer

Medikation nicht nur bezüglich Gewichtsreduktion wirksam ist, sondern auch einen signifikant positiven Einfluss auf die Behandlung der Psychopathologie hatte (95). Eine Metaanalyse von Zheng et al. konnte ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Topiramate bezüglich Gewichtsreduktion zeigen. Dabei wurden 16 RCTs eingeschlossen (insgesamt 934 Teilnehmer mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 11,8 Wochen) (96). Untersucht wurde in der Studie der Effekt von Topiramate im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit einem Antipsychotikum. In dieser Studie wurde jedoch eine im Vergleich zu Placebo höhere Rate an Konzentrationsstörungen, psychomotorischer Verlangsamung und Parästhesien beobachtet (96).

Bei allen genannten pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten muss beachtet werden, dass es sich in allen Fällen um eine zulassungsüberschreitende Anwendung („off-label use“) handelt, für welche spezielle haftungsrechtliche Rahmenbedingungen und eine besondere Pflicht zur umfassenden Aufklärung gelten. ► Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die erläuterten pharmakologischen und nicht pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten bei psychopharmakaassoziierter Gewichtszunahme dar.

Resümee

In den letzten Jahren konnten einige Fortschritte bezüglich des Verständnisses der Pathomechanismen von metabolischen Veränderungen erzielt werden. Insbesondere die Rolle einiger Neurotransmittersysteme, des histaminergen und dopaminergen Systems, ist besser verstanden. Dennoch fehlt gegenwärtig ein suffizientes Verständnis der patientenseitigen Risikofaktoren (prädiktive Faktoren), die für die Entwicklung von psychopharmakaassozierten metabolischen Nebenwirkungen disponieren. Vor dem Hintergrund des ungünstigen Einflusses der Gewichtszunahme auf die Therapieadhärenz und der Risiken metabolischer Nebenwirkungen für Morbidität und Mortalität besteht weiterer Forschungsbedarf. Innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen der Psychopharmaka be-

Fazit für die Praxis

- Mögliche metabolische Nebenwirkungen von Psychopharmaka sind Appetitsteigerung, Körpergewichtszunahme, Dyslipidämie, Diabetes mellitus/pathologische Glukosetoleranz und metabolisches Syndrom, wobei es gegenwärtig vor allem für die Körpergewichtszunahme Daten gibt und die anderen Nebenwirkungen eher schlecht untersucht sind.
- Insbesondere die Gruppe der atypischen Antipsychotika und einige Antidepressiva, auch die bisher im Hinblick auf metabolischen Nebenwirkungen lange Zeit als unbedenklich geltenden SSRI, sind mit dem Risiko für Gewichtszunahme assoziiert.
- Metabolische Nebenwirkungen unter Psychopharmakotherapie sind in Hinblick auf die dadurch häufig erhöhte Morbidität und Mortalität klinisch relevant.
- Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind unvollständig verstanden; es scheinen jedoch genetische Faktoren und die Modulation zahlreicher Neurotransmittersystem (insbesondere das histaminerge und dopaminerge System) relevant zu sein.

stehen Unterschiede bezüglich des Risikos für das Auftreten von metabolischen UAW; diese sollten in der klinischen Praxis beachtet werden. Gegenwärtig liegen lediglich für Antipsychotika Empfehlungen zum Monitoring metabolischer Veränderungen vor. Zudem geben Hersteller einiger Präparate in den jeweiligen Fachinformationen Empfehlungen zum Monitoring metabolischer Parameter. Es existieren nicht pharmakologische (Wechsel zu einem Präparat mit geringerem Risiko für metabolische Nebenwirkungen, diätetische und verhaltensändernde Maßnahmen) und pharmakologische (z. B. Metformin) Behandlungsmöglichkeiten für psychopharmakaassoziierte Gewichtszunahme.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen und im Zusammenhang mit diesem Beitrag keine Interessenkonflikte bestehen.

- Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit pharmakologischer und nicht pharmakologischer Behandlungsoptionen bei psychopharmakaassozierten metabolischen Nebenwirkungen existieren gegenwärtig nur für die Antipsychotika.
- Bei Verordnung eines Präparates, das mit dem Risiko metabolischer Nebenwirkungen verbunden ist, sollten stets eine ausführliche Aufklärung und ein adäquates Monitoring erfolgen (► Tab. 2)
- Diätetische Maßnahmen und Verhaltensänderungen sind mögliche nicht pharmakologische Behandlungsoptionen bei antipsychotikaassoziierter Gewichtszunahme.
- Zur pharmakologischen Intervention bei Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie ist insbesondere Metformin wirksam und verträglich; es handelt es sich dabei jedoch um eine zulassungsüberschreitende Anwendung („off-label use“). Der Wechsel zu einem Präparat mit geringerem Risiko für metabolische Nebenwirkungen kann ebenfalls hilfreich sein.

Literatur

1. DGBS e. V. und DGPPN e. V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0, Mai 2012. 2012.
2. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.). für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage, Version 1, November 2015. www.depression.versorgungsleitlinien.de; DOI: 10.6101/AZQ/000262.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and Schizophrenia in adults the Nice Guideline on Treatment and Management – Updated Edition 2014. 2014.
4. Huhn M, Tardy M, Spinelli LM, Kissling W, Forstl H, Pitschel-Walz G et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(6): 706–715.
5. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2): 203–209.
6. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review – part I: antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46(5): 191–199.

7. La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grozinger M. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46(6): 201–208.
8. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 Suppl 1: 27–41.
9. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011; 25(6): 473–490.
10. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(3): 234–241.
11. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 225–235.
12. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004; 66(1): 51–57.
13. Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(3): 545–563.
14. Ulrich Schwabe DP editor. *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin: Springer-Verlag 2016.
15. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427–436.
16. Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Association between depressive symptoms, use of antidepressant medication and the metabolic syndrome: the Maine-Syracuse Study. *BMC Public Health* 2016 Jun 10; 16: 502-016-3170-2.
17. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163(7): 1273–1276.
18. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Jarvelin MR, Lauren LH et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(5): 559–563.
19. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricator AN, Daumit GL et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009; 36(4): 341–350.
20. Charles EF, Lambert CG, Kerner B. Bipolar disorder and diabetes mellitus: evidence for disease-modifying effects and treatment implications. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4(1): 13-016-0054-4.
21. Saari K, Jokelainen J, Veijola J, Koponen H, Jones PB, Savolainen M et al. Serum lipids in schizophrenia and other functional psychoses: a general population northern Finland 1966 birth cohort survey. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110(4): 279–285.
22. Langfeldt G. The insulin tolerance test in mental disorders. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1952; 80: 189–199.
23. Braceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2016; 102(1): 108–110.
24. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8(2): 114–126.
25. Padmavati R, McCreadie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 121(1–3): 199–202.
26. Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R, Fathalli F, Ying Kin N, Stip E et al. Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophr Res* 2008; 102(1–3): 329–336.
27. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 19–32.
28. Butnorione J, Bunevicius A, Norkus A, Bunevicius R. Depression but not anxiety is associated with metabolic syndrome in primary care based community sample. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 40: 269–276.
29. Zanoveli JM, Morais H, Dias IC, Schreiber AK, Souza CP, Cunha JM. Depression associated with Diabetes: From pathophysiology to treatment. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12(3): 165–178.
30. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012; 35(5): 1171–1180.
31. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barrett-Connor EL, Kahn SE et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care American Diabetes Association* 2008; 31(3): 420–426.
32. Rubin RR, Ma Y, Peyrot M, Marrero DG, Price DW, Barrett-Connor E et al. Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2549–2551.
33. Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(3): 367–375.
34. Ferguson JM, Feighner JP. Fluoxetine-induced weight loss in overweight non-depressed humans. *Int J Obes* 1987; 11 Suppl 3: 163–170.
35. Levine LR, Rosenblatt S, Bosomworth J. Use of a serotonin re-uptake inhibitor, fluoxetine, in the treatment of obesity. *Int J Obes* 1987; 11 Suppl 3: 185–190.
36. Ferguson JM. SSRI Antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3(1): 22–27.
37. Barnard K, Peveler RC, Holt RIG. Antidepressant medication as a risk factor for Type 2 Diabetes and impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2013; 36(10): 3337–3345.
38. Himmerich H, Schulz A, Haack M, Kaufmann C, Pollmacher T. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants. *J Psychiatr Res* 2004; 38(5): 485–489.
39. Kloiber S, Domschke K, Ising M, Arolt V, Baune BT, Holsboer F et al. Clinical risk factors for weight gain during psychopharmacologic treatment of depression: results from 2 large German observational studies. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(6): e802–8.
40. Teff KL, Kim SE. Atypical antipsychotics and the neural regulation of food intake and peripheral metabolism. *Physiol Behav* 2011; 104(4): 590–598.
41. Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC et al. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res* 2009; 43(6): 620–626.
42. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(7): 1041–1050.
43. Bak M, Franssen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94112.
44. Tarricone I, Ferrari Gozzi B, Serretti A, Grieco D, Bernardi D. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40(2): 187–200.
45. Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis. *Schizophr Res* 2007; 93(1–3): 90–98.
46. Harvey BH, Bouwer CD. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(2): 90–97.
47. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs* 2011; 25(12): 1035–1059.
48. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong M. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Translational Psychiatry* 2016; 6(3): e759.
49. Atlantis E, Browning C, Sims J, Kendig H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA). *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25(7): 688–696.
50. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2016 Oct 17.
51. Champaneri S, Wand GS, Malhotra SS, Casagrande SS, Golden SH. Biological basis of depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10(6): 396–405.
52. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443(7109): 289–295.
53. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernberger P et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(3): 519–526.
54. Ratliff J, Barber J, Palmese L, Reutenauer E, Tek C. Association of prescription H1 antihistamine use with obesity: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2010; 18(12): 2398–2400.
55. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(10): 1259–1272.
56. Ishizuka T, Nomura S, Hosoda H, Kangawa K, Watanabe T, Yamatodani A. A role of the histaminergic system for the control of feeding by orexigenic peptides. *Physiol Behav* 2006; 89(3): 295–300.

57. Himmerich H, Minkwitz J. Adipositasentwicklung und metabolische Veränderungen unter Psychopharmakotherapie. Adipositas Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie 2013; 7(4): 236–242.
58. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374(6522): 542–546.
59. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 11: 37–41.
60. Zhang Q, Lian J, He M, Deng C, Wang H, Huang XF. Olanzapine reduced brown adipose tissue thermogenesis and locomotor activity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 51: 172–180.
61. Stefanidis A, Verty AN, Allen AM, Owens NC, Cowley MA, Oldfield BJ. The role of thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(1): 16–24.
62. Aggarwal A, Jethani SL, Rohatgi RK, Kalra J. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) induced weight changes: A dose and duration dependent study on albino rats. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(3): AF01–3.
63. Dryden S, Frankish HM, Wang Q, Pickavance L, Williams G. The serotonergic agent fluoxetine reduces neuropeptide y levels and neuropeptide y secretion in the hypothalamus of lean and obese rats. *Neuroscience* 1996; 72(2): 557–566.
64. Blumenthal S et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(8): 889–896.
65. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1686–1696.
66. Tardy M, Huhn M, Kissling W, Engel RR, Leucht S. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 7.
67. Dold M, Samara MT, Li C, Tardy M, Leucht S. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 1.
68. Rummel-Kluge C 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(2–3): 225–233.
69. Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2013; 382(9896): 951–962.
70. Leucht S, Corves C, Arbrer D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet* 2009; 373(9657): 31–41.
71. Gahr M, Connemann BJ, Cabanis M, Denoix N. Metabolische Nebenwirkungen von Psychopharmaka. Eine Analyse der Daten aus Fachinformationen. *Nervenheilkunde* 2016; 35(9): 559–569.
72. Arterburn D et al. Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants. *J Clin Med* 2016; 5(4): 10.3390/jcm5040048.
73. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012; 379(9817): 721–728.
74. Bowden CL, Mosolov S, Hranov L, Chen E, Habil H, Kongsakon R et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25(2): 60–67.
75. Dent R, Blackmore A, Peterson J, Habib R, Kay GP, Gervais A et al. Changes in body weight and psychotropic drugs: A systematic synthesis of the literature. *PLOS ONE* 2012; 7(6): e36889.
76. Morrell MJ, Isojarvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 54(2–3): 189–199.
77. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, Isojarvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8(3): 643–648.
78. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56(2): 172–177.
79. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596.
80. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. 2006; 1 (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien).
81. Stroup TS, McEvoy JB, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: Comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2017; 168(9): 947–956.
82. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 12.
83. Green CA et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172(1): 71–81.
84. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC, Stumbo SP, Perrin NA, Nichols GA et al. Weight maintenance following the STRIDE lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(10): 1995–2001.
85. Daumit GL et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013; 368(17): 1594–1602.
86. Gross C, Blasey CM, Roe RL, Belanoff JK. Mifepristone reduces weight gain and improves metabolic abnormalities associated with risperidone treatment in normal men. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(12): 2295–2300.
87. Gross C, Blasey CM, Roe RL, Allen K, Block TS, Belanoff JK. Mifepristone treatment of olanzapine-induced weight gain in healthy men. *Adv Ther* 2009; 26(10): 959–969.
88. Richards M, Chiba S, Ninomiya M, Wakabayasi C, Kunugi H. Inhibition of olanzapine-induced weight gain by the retinoid analog AM-80. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46(7): 267–273.
89. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Ellingrod VL, Haynes WG. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rev* 2012; 8(1): 25–36.
90. Tchoukhine E, Takala P, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, Rasanen P et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week open-label extension phase and both phases of a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(3): 326–330.
91. Wang M, Tong J, Zhu G, Liang G, Yan H, Wang X. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2012; 138(1): 54–57.
92. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2013; 170(9): 1032–1040.
93. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2011; 12(5): e338–47.
94. Mahmood S, Booker I, Huang J, Coleman CI. Effect of topiramate on weight gain in patients receiving atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33(1): 90–94.
95. Correll CU, Maayan L, Kane J, Hert MD, Cohen D. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(6): e746–56.
96. Zheng W et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 134(5): 385–398.