



Gewichtstoename bij schizofrene patiënten behandeld met klassieke en nieuwe antipsychotica

X Preud'homme, D Lecompte, A De Naeyer, L Mallet,
C Mertens, F Vanden Driessche, C Bervoets

(The Belgian Discussion Board on Activation in Antipsychotic Treatment)

Samenvatting

Gewichtstoename wordt allang als een bijwerking van antipsychotica beschreven. Tot op heden was de aandacht in de klinische gezondheidszorg vooral gericht op de extrapiramidale bijwerkingen (EPS). Met de invoering van nieuwe antipsychotica - bekend om hun lagere neiging EPS te veroorzaken - is de aandacht verschoven naar andere bijwerkingen en dan vooral naar gewichtstoename. Er is al veel gepubliceerd over gewichtstoename bij schizofrene patiënten, behandeld met klassieke of nieuwe antipsychotica. We hebben echter niet alleen de klinisch georiënteerde artikels bestudeerd, maar ook gegevens verzameld uit zowel studies met dierlijke als gekloonde menselijke receptoren. Met deze bronnen hopen wij te kunnen aanwijzen welke neurotransmittersystemen het meest waarschijnlijk betrokken kunnen zijn bij het proces van gewichtstoename. Ook is het de bedoeling op deze wijze een paar hypothesen voor te stellen betreffende de neurobiologische en endocriene basis, en tevens de verschillende storende variabelen, die zich in dit onderzoeksdomein kunnen manifesteren, te identificeren. De H_1 -histaminerge blokkade blijft de meest voor de hand liggende kandidaat voor gewichtstoename en de betrokkenheid ervan wordt belangrijker dan de verwachte rol van de $5HT_2$ -serotonerge blokkade.

Inleiding

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische aandoening met een lifetime-prevalentie van 1%. Gewoonlijk doet de eerste psychotische episode zich voor tijdens de late adolescentie of de jonge volwassenheid, een belangrijke fase in de sociale en professionele ontwikkeling. Tijdens het verloop van hun ziekte worden patiënten geconfronteerd met verdere belemmeringen om tot een succesvolle sociale integratie te komen, zoals restsymptomen en sociale en cognitieve deficits (1).

Antipsychotische farmacotherapie vormt de hoeksteen van de behandeling van acute psychotische aanvallen en van de preventie van nieuwe psychotische episodens. Tot voor kort was de aandacht vooral gericht op de extrapiramidale bijwerkingen (EPS) van antipsychotische medicatie.

Met de invoering van de nieuwe antipsychotica, die minder extrapiramidale bijwerkingen veroorzaken, hebben de niet-neurologische bijwerkingen, zoals gewichtstoename, meer belangstelling gekregen (2). Desondanks was gewichtstoename al meer dan 30 jaar bekend als neveneffect van antipsychotische medicatie (3). Er werd reeds melding van gemaakt in de vroege studies met fenothiazines en werd sedertdien gemeld bij inname van verschillende soorten antipsychotica (4). Wij zijn ervan overtuigd dat de aandacht voor gewichtstoename, veroorzaakt door de nieuwe antipsychotica, voornamelijk toe te schrijven is aan een verschuiving in de aandacht. Patiënten begonnen gewoon meer te klagen over gewichtstoename omdat ze zich minder zorgen hoefden te maken om EPS en omdat ze zich door de verbetering in hun cognitieve functioneren meer bewust werden van hun lichaam.

Gewichtstoename kan ernstig zijn met verdere invaliderende gevolgen voor de patiënt. In twee recente studies, gepubliceerd binnen de laatste 2 jaar, werd de belasting van bijwerkingen bestudeerd aan de hand van enquêtes bij schizofrene patiënten (5) en hun familie. Hieruit bleek dat ouders gewichtstoename, samen met sedatie, aanwezen als de belangrijkste negatieve bijwerkingen. Bijna 50% van de patiënten gaf aan dat ze frequent tot zeer frequent lijden onder de gewichtstoename die ze ervaren (6). Toch is gewichtstoename bij schizofrene patiënten een probleem dat

ingedijkt of zelfs vermeden kan worden. In dit artikel willen we ingaan op de methoden om overgewicht en obesitas te meten, de incidentie en mate van gewichtstoename geïnduceerd door psychotrope medicatie en antipsychotica in het bijzonder, de risicofactoren, de invloed ervan op het leven van de patiënt, alsook op de mechanismen en de therapeutische benaderingen.

Obesitas, overgewicht, gewichtsverandering: definitie en meting

Obesitas kan gedefinieerd worden als een excessieve toename in de hoeveelheid lichaamsvet. Dit kan de gezondheid negatief beïnvloeden (7). Wanneer men precies spreekt van overgewicht en obesitas is afhankelijk van de methode die gehanteerd wordt om deze te meten.

Een veelvuldig gebruikte maat is de *Body Mass Index* (BMI). Deze wordt gedefinieerd als het lichaamsgewicht (kg)/(lengte (m))². BMI is een goede maat voor de dagdagelijkse praktijk omdat lengte en gewicht op een betrouwbare manier gemeten kunnen worden en omdat de BMI rekening houdt met variatie in lichaamslengte. Er is een duidelijk verband tussen BMI en het lichaamsvetgehalte (8). De *International Obesity Task Force* en de Wereldgezondheidsorganisatie hebben een classificatie opgesteld van overgewicht en obesitas volgens de BMI (Tabel 1). Het "aanvaardbare" gemiddelde wordt gesteld op 21kg/m² (8).

Bijna 15 jaar geleden werd er een onderzoek uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, bij een steekproef van 190 chronisch mentaal gehandicapte patiënten, grotendeels ouder dan 40 jaar, van wie 101 als schizofreen werden gediagnosticeerd (9). Het lichaamsgewicht werd gemeten en de auteurs vonden dat 44,6% van de mannen en 66,6% van de vrouwen een BMI hadden van 25 of meer. Van de mannen had 15% en van de vrouwen had 36% te kampen met een overgewicht van 20% of meer en kon als zwaarlijvig gecategoriseerd worden. In vergelijking met de doorsnee-populatie van het Verenigd Koninkrijk waren deze resultaten uiterst significant ($p < 0,001$ voor vrouwen; $p < 0,005$ voor mannen). Een opmerkelijk gegeven is dat in deze studie klassieke neuroleptica toegediend werden. Er werden geen nieuwe antipsychotica bestudeerd. De auteurs vergeleken deze gegevens retrospectief met het gewicht bepaald bij de opname, gemiddeld 11 jaar vroeger gemeten ($SD = 5$). Alle patiënten die promazine innamen kwamen gemiddeld 8,4kg aan. Slechts 40% van de patiënten op haloperidol (Haldol®) kwam aan. Integendeel, gemiddeld verloren deze aan gewicht (0,5kg).

Dit toont aan dat het gevaarlijk kan zijn te spreken over "de klassieke neuroleptica" en "de nieuwe antipsychotica" wat gewichtstoename betreft. Zoals we verder zullen aantonen, heeft in dit opzicht een classificatie in termen van receptorbinding méér zin.

Tabel 1: Classificatie van obesitas volgens de *Body Mass Index* (IOTF, WGO).

Classificatie	BMI
Ondergewicht	< 18,5
Normale waarden	18,5-24,9
Overgewicht	25,0-29,9
Obesitas I (matig)	30,0-34,9
Obesitas II (ernstig)	35-39,9
Obesitas III (zeer ernstig, massaal of morbide)	> 40

Tabel 2: Bevordering van gewichtstoename door klassieke neuroleptica (Bernstein, 1988).

Chloorpromazine	+++++
Thioridazine	+++++
Perfenazine	+++
Flufenazine	+++
Loxapine	++
Haloperidol	+

Volgens een recente prospectieve studie van meer dan een miljoen volwassenen in de V.S., gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* (10), stijgt "het algemene sterftecijfer, voor zowel mannen en vrouwen in alle leeftijdsgroepen, bij gematigd tot ernstig overgewicht".

Zelfs binnen het normale bereik van de BMI, kan het proces van gewichtstoename de gezondheid in gevaar brengen (11).

De gewichtstoename tijdens de behandeling kan gekwantificeerd worden door de verandering in BMI (Δ BMI) aan te geven (12, 13), hoewel in de meeste studies gewichtstoename geduid wordt in termen van aangekomen kilo's of ponden (14, 15). Wanneer het percentage van gewichtstoename bekeken wordt, ziet men dat een gewichtstoename van 10% (16, 17) meestal beschouwd wordt als een ernstige gewichtstoename.

Andere meetmethoden kunnen interessanter zijn wanneer de gezondheidsrisico's van obesitas beschouwd worden omdat ze informatie verschaffen over de verdeling van het vetweefsel. De middel-heupverhouding en de middelomtrek (7, 8) kunnen hiervoor in de dagelijkse praktijk gebruikt worden.

Vaststellingen m.b.t. gewichtstoename veroorzaakt door antipsychotica

Verschillende geneesmiddelen vertonen de neiging, het gewicht te doen toenemen. In dit artikel concentreren we ons op de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden voor de behandeling van psychotische patiënten.

• Antipsychotica

Gewichtstoename is een bijwerking van de meeste antipsychotica.

Vanwege de methodologische verschillen en de verschillen in de voorstelling van studieresultaten, kunnen de verschillende studies zeer moeilijk vergeleken worden.

Voor een grondige bespreking van deze methodologische aspecten, verwijzen we de belangstellende lezers naar de hoofdartikels van de NEJM door Williamson (18).

Mate van gewichtstoename

Studies tonen aan dat de meeste klassieke neuroleptica geassocieerd worden met gewichtstoename, maar dat er een aanzienlijk verschil vast te stellen is in de mate van gewichtstoename (Tabel 2).

Minder krachtige neuroleptica (b.v. chloorpromazine (Largactil®), thioridazine (Melleril®)) worden consistent geassocieerd met meer gewichtstoename dan de krachtigere neuroleptica zoals haloperidol. Voor een overzicht van het begrip "kracht", verwijzen we belangstellenden naar het boek van Stahl (19). Kort gesteld: hoe krachtiger, hoe lager de vereiste dosis neurolepticum.

Amdisen (20) vergeleek gewichtstoename bij 294 schizofrene patiënten, 179 behandeld met chloorpromazine, 83 patiënten behandeld met perfenazine (Trilafon®) en 32 patiënten behandeld met clopenthixol (Clopixol®). Deze laatste twee benaderen meer de krachtigere neuroleptica. Patiënten behandeld met chloorpromazine vertoonden de hoogste gemiddelde gewichtstoename (15,9%) vergeleken met patiënten behandeld met perfenazine (8,0%) en clopenthixol (6,0%). Van de patiënten behandeld met

oraal chloorpromazine kwam 80% ten minste 5% in gewicht aan. Harris en Eth (21) vergeleken de gewichtstoename bij acute schizofrene patiënten na een behandeling van 14 tot 30 dagen: 13 patiënten werden behandeld met chloorpromazine, 11 met tiotixeen, 15 met haloperidol, 8 met trifluoperazine, 13 met flufenazine (Sevinol Repetabs®) en 2 met thioridazine. Het percentage van patiënten dat aankwam als de gemiddelde gewichtstoename (kg) vertoonden dezelfde rangorde: thioridazine (100%; 4,4kg) > chloorpromazine (85%; 2,3kg) > tiotixeen (82%; 2,0kg) > haloperidol (60%; 1,0kg) > trifluoperazine (50%; 0,5kg) > flufenazine (39%; 0kg).

Een interessant punt was dat de gewichtstoename geassocieerd met haloperidol kleiner was dan de gewichtstoename bij de meeste andere klassieke neuroleptica. Desondanks wordt haloperidol steeds gebruikt als standaardmiddel om nieuwe antipsychotica mee te vergelijken. Op deze wijze kan het lijken dat nieuwe antipsychotica meer gewichtstoename induceren. Wanneer men echter de nieuwe antipsychotica vergelijkt met thioridazine komt men tot de tegenovergestelde slotsom. Dit wordt bijzonder goed aangetoond door de meta-analyse van Allison et al (22) waarin we, als antipsychotica gerangschikt worden in termen van gewichtstoename, kunnen zien dat thioridazine de grootste gewichtstoename bewerkstelligt (3,19kg), gevolgd door sertindole (2,92kg), risperidone (2,10kg) en tenslotte ziprasidone (0,04kg).

Een eerste besluit is dus dat minder krachtige neuroleptica, zoals chloorpromazine en thioridazine, consistent geassocieerd worden met een grotere

Tabel 3: Vergelijking van gewichtsbevorderend vermogen van nieuwe antipsychotica met haloperidol (uit Wirshing et al 1999).

	Max. aangepaste ¹ gewichtstoename in kg (SD)	Max. aangepaste % gewichtstoename
Clozapine	6,9 (0,8)	8,8 (1,1)
Olanzapine	6,8 (1,0)	8,8 (1,3)
Risperidone	5,0 (0,6)	6,4 (0,8)
Haloperidol	3,7 (0,6)	4,4 (0,8)
Sertindole	3,1 (1,2)	4,1 (1,7)
Vergelijking per paar	C > S*; C > H** O > S*; O > H**	C > S*; C > H** O > S*; O > H**

1. Aangepast = gecontroleerd voor leeftijd, behandelingstijd en begingewicht

* p = 0,05

** p = 0,01

gewichtstoename dan neuroleptica zoals haloperidol. Zoals we verderop zullen zien, komt hier nog meer bij kijken.

Gewichtstoename werd ook geassocieerd met klassieke neuroleptische depotmedicatie, die nuttig is voor de therapietrouw van psychotische patiënten op lange termijn. Johnson en Breen (23) bestudeerden het effect van flufenazinedecanoaat en flupentixoldecanoaat (Fluanxol Depot[®]) gedurende 6 maanden bij 132 schizofrene patiënten. Vijfenvijftig percent van de patiënten kwam aan, 28% meer dan 3kg en 7% meer dan 7kg binnen 6 maanden. Er was geen significant verschil tussen beide geneesmiddelen. Marriot et al (24) stelden vast dat minder dan 15% van de 110 patiënten die ze bestudeerden ten minste 1,7kg of meer aankwam na een behandeling van ten minste 6 maanden met flufenazinedecanoaat. Niet-systematische wegingen aan het begin van de studie echter zouden deze resultaten kunnen verklaren. Naast het effect op gewichtstoename bestudeerden Silverstone et al (25) ook de prevalentie van obesitas bij patiënten die depot-flufenazine en/of -flupentixol kregen. Ze stelden vast dat 33% van 228 patiënten (bijna allen met een diagnose van schizofrenie) een BMI had tussen 30 en 40 terwijl slechts 4% van de mannen en 5% van de vrouwen van de werkende populatie aan deze criteria beantwoorden.

Met de invoering van de nieuwe antipsychotica kreeg gewichtstoename als bijwerking van antipsychotica meer aandacht. Omdat de nieuwe antipsychotica even doeltreffend zijn in de behandeling van psychose, maar minder extrapiramidale bijwerkingen vertonen, is de aandacht verschoven naar andere bijwerkingen zoals gewichtstoename.

In een retrospectieve studie vergeleken Wirshing et al (26) gewichtstoename met vier nieuwe antipsychotica [risperidone (Risperdal[®]), clozapine (Leponex[®]), olanzapine (Zyprexa[®]) en sertindole (Serdolect[®])] met haloperidol.

Tweënnegentig mannelijke patiënten met schizofrenie volgens DSM-III-R-criteria werden behandeld met clozapine (n = 20), olanzapine (n = 13), risperidone (n = 38), sertindole (n = 8) dan wel haloperidol (n = 43). De gemiddelde behandelingstijd bedroeg respectievelijk 27,2, 73,1, 25,8, 24,7 en 42,5 weken. Met leeftijd,

behandelingstijd en begingewicht als controlevariabelen veroorzaakten clozapine en olanzapine de hoogste absolute en relatieve gewichtstoename (Tabel 3). Clozapine en olanzapine veroorzaakten beduidend meer gewichtstoename dan haloperidol en sertindole en gingen ook gepaard met een grotere gewichtstoename dan risperidone.

Tot op heden werden er maar weinig studies gepubliceerd waarin gewichtstoename tussen verschillende nieuwe antipsychotica vergeleken werd. Naast Wirshing et al (26) kunnen we de studies van Ganguli (12) en Allison et al (22) vermelden. Ganguli et al (12) bestudeerden gewichtstoename bij 100 schizofrene patiënten behandeld met risperidone en olanzapine. Vier maanden na de behandeling vertoonden patiënten behandeld met olanzapine een significante gewichtstoename van 2,2kg (87,1 vs 84,9; $p < 0,001$) alsook een significante toename in BMI van 0,8 (30,3 vs 29,5; $p < 0,001$). Patiënten behandeld met risperidone daarentegen vertoonden geen statistisch significante veranderingen in gewicht (-0,3kg) en BMI (-0,1). In een reeds eerder genoemde studie, toonden Allison et al (22) aan dat gewichtstoename na 10 weken behandeling met ziprasidone beduidend lager ligt dan de gewichtstoename met clozapine, olanzapine, risperidone en sertindole. Ze vonden ook een significant grotere gewichtstoename met clozapine en olanzapine ten opzichte van risperidone. Ze bevestigden de grotere gewichtstoename met olanzapine vergeleken met sertindole.

De meeste resultaten van deze studies worden ondersteund door andere studies. Zo werd b.v. de aanzienlijke gewichtstoename geassocieerd met clozapine herhaaldelijk geconfirmeerd (13, 16, 27-30). De literatuur bevestigt ook het grotere gewichtsbevorderende vermogen van olanzapine (30) en clozapine (14) vergeleken met haloperidol.

Gewichtstoename met sertindole werd ondersteund door de studie van van Kammen et al (31) met een gemiddelde gewichtstoename van 3,3kg bij de groep op 20mg sertindole na 40 dagen, wat beduidend hoger was dan de toename van 0,8kg bij de patiënten uit de placeboconditie ($p < 0,05$). Sommige trends die aangegeven worden in de Wirshing-studie zijn statistisch significant in andere studies zoals deze van Peuskens (1) die

een significant grotere gewichtstoename vaststelde met risperidone (8, 12, 16mg) dan met haloperidol (10mg). Nochtans werd er voor lagere doses risperidone (1,4mg) in dezelfde studie geen statistisch significant verschil gevonden. Er werd evenwel geen onomstotelijk verband met dosis aangetoond. Bovendien stelden Tran et al (32) een significante ($p = 0,015$) gewichtstoename vast bij patiënten behandeld met 10 tot 20mg/dag olanzapine vergeleken met patiënten die 4 tot 12mg/dag risperidone innamen.

Tijdspanne van gewichtstoename

In een overzicht van de literatuur over gewichtstoename geassocieerd met hoofdzakelijk neuroleptische medicatie, stelde Stanton (3) vast dat de grootste toename in gewicht reeds vroeg in het verloop van behandeling kan opgetekend worden. Waar deze trend bij sommige patiënten persisteert, stabiliseert deze bij anderen na 1 of 2 jaar. Reeds in 1979 vermeldde Johnson en Breen al dat, hoewel de grootste gewichtstoename met flupentixol en flufenazinedecanoaat optrad gedurende de eerste 18 maanden, deze zelfs na een periode van 24 maanden aanhield.

Er zijn aanwijzingen uit de studie van Wirshing et al (26) dat gewichtstoename veroorzaakt door clozapine over een langere periode optreedt, vergeleken met de andere nieuwe antipsychotica. Ze toonden aan dat de clozapinegroep er het langst van deed om de maximale (aangepaste) gewichtstoename te bereiken (24,9 weken), gevolgd door olanzapine (21,2 weken), haloperidol (18,5 weken), risperidone (15,0 weken) en sertindole (8,3 weken). Statistisch significante verschillen werden vastgesteld tussen clozapine en risperidone; clozapine en sertindole; en olanzapine en sertindole ($p < 0,01, 0,01, 0,05$). Daarenboven hadden patiënten behandeld met sertindole, risperidone, haloperidol en olanzapine al wat van het aangekomen gewicht verloren tegen het einde van de respectievelijke studieperiode, terwijl de gewichtstoename in de clozapinegroep tegen het einde van de studieperiode nog steeds dezelfde was als de maximale gewichtstoename.

Verband tussen dosis en gewichtstoename

Johnson en Breen, in 1979, vonden geen verband tussen gewichtstoename en dosis, hoewel er een trend vast te stellen was

tussen de hoogste en de laagste dosis, die leek te wijzen op minder gewichtstoename voor patiënten die een zeer lage dosis van beide geneesmiddelen innamen (10mg flupentixol per week en 6,25mg flufenazine per week). In een overzichtsartikel uit 1980 stelde Kalucy (33) dat fenothiazines gewichtstoename bevorderen zelfs bij kleine doses. Hogere doses van b.v. chloorpromazine kunnen wat meer gewichtstoename veroorzaken. Toch werd er geen verband vastgesteld tussen dosis en gewichtstoename. Jalenques et al (15) behandelden 15 behandelingsresistente DSM-III-R-schizofrene patiënten met doses van 25mg/dag tot max. 500mg/dag clozapine. Ze vonden een significante correlatie tussen gewichtstoename en dosis ($r = 0,82$, $p = 0,02$), maar slechts voor de groep van wie de psychiatrische toestand onstabiel bleef. Aan deze laatste groep werden er hogere doses clozapine toegediend dan aan de groep die een duidelijke verbetering met clozapine vertoonde.

Frankenburg et al (13) stelden ook een significant verband vast tussen de dosis clozapine en verandering in BMI ($F = 114,13$, $r^2 = 0,42$, $p < 0,0001$). Er werden geen gegevens vermeld over de relevantie van de gewichtstoename geassocieerd met kleine doses clozapine. De resultaten uit de studies met risperidone zijn niet overtuigend. Marder en Meibach (34) behandelden 388 DSM-III-R-schizofrene patiënten hetzij met placebo, haloperidol, dan wel één van vier doses risperidone (2, 6, 10, 16mg). Ze vonden een positieve en significante correlatie tussen gewichtstoename en de dosis risperidone ($p < 0,05$). Ook in deze studie worden er geen gegevens verschaft over de precieze gewichtstoename geassocieerd met de verschillende doses en de significantie van de gewichtstoename bij kleine doses. Peuskens (1995) stelde een stijging vast in het percentage patiënten met gewichtstoename van de 1mg-risperidone-groep (26,1%) naar de 8mg-groep (33,8%), doch in de 12mg-groep (30,2%) was het percentage zelfs lager dan in de 4mg-groep. Hoewel ongeveer eenderde van de patiënten enige gewichtstoename meldde, was deze gemiddeld matig (de gemiddelde toename varieerde tussen 0,3kg in de 1mg-risperidonegroep en 1,6kg in de 8mg-risperidonegroep). Het percentage bleek het hoogste voor de groep op 16mg (38,8%).

In een studie met dieren vonden Baptista et al (35) een lineair verband tussen de dosis sulpiride (doses van 0,62mg/kg tot 10mg/kg) toegediend aan vrouwelijke ratten en de gemeten gewichtstoename. De gewichtstoename geassocieerd met de kleinste dosis sulpiride was al groter dan de gewichtstoename met fysiologisch water.

Concomitante psychotrope medicatie

Gewichtstoename door het gebruik van antidepressiva en lithium werd al respectievelijk 30 en 20 jaar overvloedig gedocumenteerd door Silverstone & Elmslie (36). Ze gaven een overzicht van studies met lithiumcarbonaat (Camcolit[®], Maniprex[®], Priadel[®], ...). In 6 studies kwam gemiddeld 34,6% van de patiënten behandeld met lithium in gewicht aan. De auteurs melden dat ten minste een deel van de gewichtstoename bij patiënten die lithium innemen, te wijten is aan een hogere consumptie van calorierijke dranken. Cheskin et al (37) geven aan dat valproïnezuur en carbamazepine gebruikt kunnen worden als alternatief of in combinatie met lithium. Ze worden echter ook geassocieerd met gewichtstoename, maar minder vaak dan lithium.

Tricyclische antidepressiva, waaronder vooral amitriptyline (Redomex[®], Tryptizol[®]) en imipramine (Tofranil[®]), werden over het algemeen geassocieerd met gewichtstoename. Dit is ook het geval, zij het in mindere mate, voor de monoamine-oxidase-inhibitoren zoals fenelzine (Nardelzine[®]). Als alternatieve antidepressieve geneesmiddelen worden door Cheskin et al (37) nortriptyline (Nortrilin[®]), desipramine (Pertofran[®]) en protriptyline of monoamine-oxidase-inhibitoren tranylcypromine en moclobemide (Aurorix[®]) aanbevolen. Anderzijds veronderstelde men dat serotonineheropname-inhibitoren de oorzaak konden zijn van matig gewichtsverlies op korte termijn, maar niet op lange termijn (36). Dit blijkt inderdaad het geval te zijn, zoals ook aangegeven wordt door een recente studie van Michelson et al (38). Hierin wordt aangetoond dat acute therapie met fluoxetine, een selectieve serotonineheropname-inhibitor, geassocieerd is met matig gewichtsverlies, hoewel het over langere periodes beschouwd niet meer gewichtstoename veroorzaakt dan de placebo die patiënten innemen.

Omwillen van de hierboven vermelde redenen is het duidelijk zinvol rekening te houden met het gewichtsverlies- of gewichtswinstprofiel van concomitante medicatie bij de behandeling van schizofrene patiënten.

Het is belangrijk aan deze effecten te denken bij schizofrene patiënten die een combinatie van antipsychotica en lithium of antidepressiva innemen.

Storende variabelen

• Nicotine

De meeste klinici weten zeer goed dat vele schizofrene patiënten zware rokers zijn (39, 40). Bovendien is het ook bekend dat mensen die stoppen met roken gemiddeld aankomen in gewicht (19). Dit zou verband kunnen houden met veranderingen in dopamine- en serotonineconcentraties in de hersenen. Miyata et al (41) stelden een vermindering van de voedsel-inname vast, gevolgd door gewichtsverlies, bij ratten tijdens een infusie van nicotine. Bovendien noteerde men een kleinere vermindering in het aantal maaltijden en een lichte daling in de omvang van de maaltijd. In het laterale hypothalamische gebied werden deze effecten omgezet in een stijging van de serotonine- en dopamineconcentraties. Nadat de infusie met nicotine stopte, steeg de voedsel-inname, terwijl de concentraties van dopamine en serotonine daalden. Frankenburg et al (13) vonden in hun studie van 42 patiënten, behandeld met clozapine gedurende ten minste één jaar, dat een vermindering in rookgedrag significant en positief gecorreleerd was met de BMI ($df = 3,38$; $r^2 = .42$; $F = 11,96$; $p < 0,0001$). In hun onderzoek stelden Gopolaswamy en Morgan (9) een BMI tussen 20,1 en 25 voor mannen en tussen 18,7 en 23,8 voor vrouwen, bij chronisch mentaal zieke patiënten, voorop als een aanvaardbaar gewichtsbereik. Zij vonden dat er significant meer rokers waren in de groep met "normale" BMI-waarden dan in de groep met overgewicht ($p < 0,02$).

Na vaststelling van de voorgaande correlatie kan de hypothese geponeerd worden dat patiënten die nieuwe antipsychotica gebruiken minder behoefte hebben om te roken dan patiënten met klassieke neuroleptica omwillen van de kleinere EPS met nieuwe antipsychotica, hetgeen leidt

tot een lager gebruik van anticholinerge medicatie. Men mag niet vergeten dat nicotine werkt als een cholinerge agonist. Zo kan een verminderd roken een storende variabele zijn voor het verschil in gewichtstoename tussen de nieuwe antipsychotica en de klassieke neuroleptica.

• Polydipsie

Patiënten met schizofrenie kunnen een verstoorde waterhuishouding hebben, die in verband gebracht kan worden met de aandoening zelf en/of geïnduceerd kan worden door medicatie (42). Tot 25% van de schizofrene patiënten drinkt zeer veel tengevolge van hun ziekte, terwijl andere schizofrene patiënten veel drinken vanwege een droge mond veroorzaakt door anticholinergisch werkende medicatie (antiparkinsonmiddelen en/of sommige neuroleptica, b.v. thioridazine). Bij sommige patiënten gaat de verhoogde waterinname gepaard met een verstoorde wateruitscheiding. Bij bepaalde patiënten leidt dit tot hyponatriëmie, verstoorde celwerking en oedeem (42).

Er werd ook aangetoond dat patiënten die overmatige hoeveelheden water drinken ernstige gewichtsfluctuaties meemaken gedurende de dag. Een gewichtstoename van meer dan 5% tijdens de dag wijst op een verhoogd risico op hyponatriëmie (42). Bijgevolg kan een overvloedige waterinname ook een storende variabele zijn voor de meting van gewichtstoename veroorzaakt door antipsychotica. Hieruit volgt de noodzaak om het gewicht 's morgens en 's avonds te meten, bij voorkeur steeds op hetzelfde uur.

Predisponerende factoren

Zijn er bestaande risicofactoren waarmee men rekening dient te houden wanneer men overweegt een behandeling met antipsychotica voor te schrijven?

In 1980 wees Kalucy (67) op de belangrijkheid patiënten te identificeren met een risico op gewichtstoename. Factoren die wijzen op een ongewone neiging tot gewichtstoename bij het nemen van psychotrope medicatie zijn:

- vrouwelijk geslacht,
- de neiging zich te overeten tijdens perioden van stress,
- gewichtsfluctuaties gedurende de volwassenheid,
- andere factoren zoals een familiale voorgeschiedenis van obesitas.

Tweelingstudies hebben aangetoond dat er een aanzienlijke genetische component is die voorbestemd tot gewichtstoename (8).

Hoewel dit tegenwoordig een belangrijke kwestie is, lijkt er geen duidelijk verband te zijn tussen het begingewicht en de gewichtstoename tijdens de behandeling. Frankenburg et al (13) vonden zelfs dat de BMI-basislijnwaarde een significante positieve predictor was van de follow-up-BMI als afhankelijke variabele ($p = 0,0001$) bij patiënten behandeld met clozapine. Patiënten met een hoger lichaamsgewicht bij het begin van de behandeling, lijken echter niet meer aan te komen tijdens de behandeling. Bij patiënten behandeld met olanzapine stelden Beasley et al (30) vast dat een groter aantal patiënten met een lagere BMI-basislijnwaarde (< 23) ten minste 7% van hun initieel lichaamsgewicht aankwam vergeleken met patiënten met een hogere BMI (23 of hoger). Nochtans bleek uit een recent voorgestelde poster op het *US Psychiatry en Mental Health Congress* in november 1999, dat gewichtstoename geassocieerd met olanzapine significant hoger is dan met risperidone. Numeriek kwam gewichtstoename ook duidelijk meer voor in de groepen met een gemiddelde tot hoge initiële BMI. Binnen de groep met een gemiddelde initiële BMI (BMI 23-27) bleek er voor olanzapinepatiënten een tendens te bestaan naar grootste gewichtstoename (43). Tijdens hun studie stelden Juul Povlsen et al (27) vast dat patiënten met overgewicht in het begin van de clozapinebehandeling niet meer aankwamen dan patiënten met een initieel normaal gewicht.

Waarom zou men zo'n belang moeten hechten aan gewichtstoename en overgewicht?

Gewichtstoename is belangrijk vanwege de bedreiging ervan voor de gezondheid van de patiënt en vanwege de mogelijke psychologische weerslag op het welzijn van de patiënt. Door dit alles kan de therapietrouw met antipsychotica in gevaar komen. Dit moet zeker vermeden worden bij elke chronische aandoening en in het bijzonder bij schizofrenie, waarbij bewezen is dat elk herval een negatieve weerslag heeft op het verdere verloop van de aandoening. Ieder herval gaat over het

algemeen gepaard met veel lijden (zowel voor de patiënt als voor zijn familie), onomkeerbare sociale gevolgen en zelfmoord bij ongeveer 10% van de schizofrene patiënten (44). Het voordeel dat opgeleverd wordt door het voorkomen van een nieuw herval overstijgt het risico op bijwerkingen. Bovendien is ernstige sociale achteruitgang gecorreleerd met het aantal acute hervalperioden.

De voornaamste reden van herval vormt de slechte therapietrouw van de patiënt (45). Als men bedenkt dat gewichtstoename de therapietrouw kan ondermijnen, moet men gewichtstoename beschouwen als een belangrijk aspect. Verbazingwekkend weinig werk is gewijd aan de weerslag van gewichtstoename op de therapietrouw (46). Wanneer patiënten een overmatige gewichtstoename meemaken tijdens de behandeling, wordt dat hun grootste onmiddellijke bekommernis, waarbij de gevolgen van het staken van de medicatie in de volgende weken/maanden geheel in het niet vallen (36).

• Gezondheidsrisico's

Verhoogd lichaamsvet, centrale vetafzettingen en gewichtstoename worden primair geassocieerd met verhoogde mortaliteit, voornamelijk door een verhoging van de bloeddruk en van cholesterol als oorzaken van cardiovasculaire aandoeningen (47, 8).

Naast een hogere mortaliteit, worden obesitas en verhoogd centraal vetgehalte geassocieerd met een hogere morbiditeit: zoals hoge bloeddruk, CVA, vetzuurspiegel in het bloed, coronaire hartaandoeningen, niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus, galblaasaandoeningen, slaapapnoe, obesitas-hypoventilatiesyndroom, kanker, osteoarthritis, lage-rugpijn, wervelschijfhernia, rekmarkeringen, acanthosis nigricans, hirsutisme, veneuze trombose, onregelmatige maandstonden en ovulatieloze cycli, ... (47, 8).

• Sociale en psychosociale problemen

Mensen met ernstig overgewicht worden gestigmatiseerd. De samenleving geeft hen het gevoel dat ze abnormaal zijn en zelf de schuld dragen voor hun probleem. Passende kleding zoeken, en vooral een bevredigende partner en werk, worden een pijnlijke en moeilijke opdracht (36). Ze aarzelen om aan activiteiten deel te nemen en raken vaak steeds meer geïsoleerd. Sociale effecten gaan samen

met psychosociale problemen: laag zelfrespect, depressie en angst en slecht slapen. Angermeyer en Matschinger (6) stelden vast dat familieleden van patiënten met schizofrenie gewichtstoename, naast sedatie, beschouwen als de meest onaangename bijwerking. Bijna de helft van de patiënten die aankwamen in de studie van Weiden en Mackell (5) zei dat ze vaak of zeer vaak leden omwille van deze bijwerking.

Slechts twee studies zijn bekend die in de algemene populatie het effect gemeten hebben van gewicht op het fysieke functioneren als een maat van levenskwaliteit (48, 49). Lean et al (49) vonden dat mensen met een grotere middelomtrek meer gehinderd worden bij krachtige en gematigde activiteiten. Stafford et al (48) stelden vast dat gewichtsfluctuatie, gestage gewichtsverandering en obesitas bij vrouwen onafhankelijk geassocieerd waren met slechte fysieke prestaties. Succesvol gewichtsverlies daarentegen kan het zelfvertrouwen versterken en uiteindelijk ook levenskwaliteit verbeteren (8).

• Financiële gevolgen

Voor de maatschappij is obesitas een duur probleem. Er zijn in de eerste plaats de directe kosten voor het behandelen van obesitas zelf en van de comorbide gezondheidsproblemen. In de tweede plaats zijn er de indirecte kosten te wijten aan de psychosociale problemen veroorzaakt door obesitas: depressie, huishoudelijke problemen en werkloosheid.

Behalve de kost voor de maatschappij, brengt overgewicht ook extra kosten voor de patiënt met zich mee.

Veronderstelde mechanismen van gewichtstoename bij psychotrope medicatie

Over het algemeen wordt beschouwd dat de mechanismen van gewichtstoename afhankelijk zijn van verschillende factoren (50).

• Neurotransmittersystemen

Farmacologische evidentie voor de implicatie van bepaalde neurotransmittersystemen

Bepaalde neurotransmitters staan bekend om hun rol in de regulatie van voedsel-

inname: dopamine (D) (35, 51, 52) en serotonine (5-HT), en dan vooral 5HT_{2C} (53), staan bekend als eetlustremmende neurotransmitters (54). Het blokkeren van deze receptoren door antipsychotica heeft een stimulerend effect op de eetlust. Maar men mag de moeilijkheid van extrapolatie over soorten niet uit het oog verliezen. Omdat het meeste onderzoek gedaan wordt aan de hand van dierlijke modellen, wordt onze kennis omtrent het mechanisme van de neurotransmitters in mensen tot op zekere hoogte beperkt; en *"ondanks de duidelijke vooruitgang in ons begrip... moet de relevantie van bepaalde neurotransmittersystemen, het mechanisme van gewichtstoename als bijwerking van antipsychotica nog steeds opgehelderd worden"* (55). De gegevens lijken erop te wijzen dat gewichtstoename door antipsychotica multifactorieel bepaald wordt; vooral de serotonerge (5HT), histaminerge (H₁) en adrenerge (α₁) receptoren lijken een belangrijke rol te spelen (55).

- Dopamine (D)

Blokkade van D-receptoren blijkt de inname van eiwitten te stimuleren (54). Parada et al (1988) toonden meer specifiek aan dat hypothalamische dopaminerge receptoren van het D₂-subtype betrokken zijn bij het verzadigingsgevoel, alsook bij het onderdrukken van de vochtinname. Nadien bevestigden Parada et al (52) deze rol van dopamine, alsook serotonine (zie verder), aan de hand van verschillende experimenten.

Baptista et al (35) injecteerden bromocriptine, een specifieke D₂-agonist, in ratten behandeld met sulpiride, een specifieke D₂-blokker. Ze stelden vast dat de injectie van bromocriptine de gewichtstoename geïnduceerd door sulpiride volkomen verhinderde. Bromocriptine zelf vermindert ook voedselinname en lichaamsgewicht. Meer recent toonden ze echter, nog aan de hand van het dierlijke model, aan dat voedselbeperking de gewichtstoename geïnduceerd door sulpiride verhinderde. Omwille van deze bevindingen stelde Baptista in zijn overzicht van 1999 de betrokkenheid van prolactine in plaats van dopamine zelf voorop. Er werd een verband gevonden tussen prolactine-adenoom en gewichtstoename (56).

- Serotonine (5HT_{2C})

Serotoninerceptorblokkade kan mogelijk een rol spelen in het feit dat chloorpromazine en thioridazine (krachtige blokkers van de perifere serotoninerceptor) veel meer gewichtstoename veroorzaken dan b.v. haloperidol dat de serotoninesites niet blokkeert (57). Met de vooruitgang in de moleculaire biologie werd echter een grote familie van 5HT-receptorsubtypes ontdekt. Hieronder lijkt 5HT_{2C} verband te houden met gewichtstoename. Er werd ook aangetoond dat blokkade van serotoninerceptoren inname van koolhydraten stimuleert (54).

In de studie van Tecott et al (58), gepubliceerd in *Nature*, nam het gewicht van muizen zonder 5HT_{2C}-receptoren met 13% toe vergeleken met hun soortgenoten zonder die specifieke mutatie. Bovendien bleek uit testen met een eetlustonderdrukker (mCPP, een krachtige 5HT_{2C}-agonist) dat er een grote vermindering was in het voedsel geconsumeerd door normale muizen (78%) terwijl gemuteerde muizen hun eetgedrag niet veranderden. De auteurs vergewisten zich er ook van dat de gewichtstoename veroorzaakt werd door overetgedrag en niet door metabolische defecten. Wanneer de voedselinname van de gemuteerde muizen beperkt werd, verschilde hun gewicht niet van het gewicht van normale muizen met onbeperkte toegang tot voedsel.

Sargent et al (59) testten ook het effect van m-chlorofenylpiperazine (mCPP), in een dubbelblind placebogecontroleerd experiment, met matig zwaarlijvige niet-psychiatrische patiënten. Na 2 weken, stelde men een kleine maar significante gewichtsvermindering (0,79kg vs 0,04kg, p = 0,016) vast bij proefpersonen behandeld met mCPP. Dit gewichtsverlies ging gepaard met een vermindering van het subjectief hongergevoel bij proefpersonen in de mCPP-groep (p = 0,028).

- Histamine (H₁)

Het is reeds lang geweten dat geneesmiddelen met antihistaminerge eigenschappen aanleiding kunnen geven tot gewichtstoename. Bovendien is het, vanuit dierproeven, al meer dan tien

Tabel 4: K_i-waarden – in vitro – dierlijke receptoren behalve voor de benzamides in een afzonderlijke subgroep.

	Ac Mu	D ₂	H ₁	5HT _{2c}	α ₁	Gem. Dagelijkse Dosis (mg)
Grote GT						
Chloorpromazine	162	18	7,2	?	0,67	400-600 (63)
Clozapine	34	150	2,1	13	23	300-600 (62)
Olanzapine	26	17	3,5	7,1	60	10-20 (62)
Promazine	178	99	4,0	?	3,0 (63)	
Thioridazine	80	16	41,6	?	500-700 (63)	
Amisulpiride	-	2,8	-	?	-	400-800 (64)
Sulpiride	9.920	31	9.920	?	992	700-1.000 (63)
Kleine GT						
Haloperidol	4.670	1,4	730	> 5.000	19	8-10 (62)
Risperidone	> 5.000	3,3	2,6	63	2,3	4-6 (62)
Sertindole	> 5.000	7,4	570	1,3	1,8	20-24 (62)
Ziprasidone	> 5.000	9,7	5,3	13	12	80-120 (62)

Dagelijkse dosis: om actieve psychose te controleren

jaar bekend dat intracerebrale infusie van histamine of zelfs consumptie van histidine de voedselinname vermindert. Van vele psychotrope geneesmiddelen werd aangetoond dat ze centrale histaminerge H₁-receptoren blokkeren. Mercer et al (60)

beschrijven uitvoerig de sterke betrokkenheid van histaminerge H₁-receptoren bij de voedselinname en besluiten dat blokkade van een dergelijke receptor de voedselinname verhoogt bij ratten gevoed met een proteïnearm dieet.

Wirshing et al (26) kwamen in hun studie over haloperidol, risperidone, clozapine, olanzapine en sertindole, tot het besluit dat gewichtstoename gecorreleerd is met de bindingsaffiniteit tot de histaminereceptor en niet tot de 5HT_{2c}-receptor. Tot op heden echter zijn de gegevens gebruikt voor 5HT_{2c}-receptorbindingsaffiniteiten afkomstig van studies bij dieren, terwijl er nog geen menselijke 5HT_{2c}-receptor geïsoleerd is.

Tabel 5: K_i – ex vivo – dierlijke cellen (64).

	Ac Mu	D ₂	H ₁	5HT _{2c}	α ₁
Grote GT					
Clozapine	9	7,1	0,15	2,6	0,67
Olanzapine	4,7	0,48	0,075	0,86	3,1
Kleine GT					
Haloperidol	-	0,14	> 10	-	0,41
Risperidone	> 10	1,2	0,44	> 10	1,6
Sertindole	-	0,78	-	> 10	0,12
Ziprasidone	-	> 10	> 10	> 10	> 10

> 10: Maximale bezetting bij de hoogste dosis < 25% van het totaal

- Acetylcholine/muscarine (AChM)
Blokkade van acetylcholinereceptoren kan indirect enige gewichtstoename induceren vanwege het mogelijk verband tussen xerostomia (één van de perifere anticholinergische effecten) en het drinken van calorierijke dranken. Psychiatrische patiënten, in ziekenhuizen of thuis, hebben gewoonlijk makkelijk toegang tot deze dranken en hebben veel tijd om ze te consumeren (61). Deze hypothese, hoewel intuïtief makkelijk te aanvaarden, wordt verbaasd weinig gesteund door farmacologisch onderzoek.

Tabel 6: K_i – in vitro – gekloonde menselijke receptoren (64).

	D ₂	H ₁
Grote GT		
Clozapine	150	0,23
Olanzapine	21	0,65
Kleine GT		
Haloperidol	1,8	790
Risperidone	6,2	27
Sertindole	5,8	130
Ziprasidone	4,2	15

Neurotransmitterprofielen van antipsychotica en hypothesen over hun verband met gewichtstoename

In dit hoofdstuk willen we nagaan of de hypothese die in het voorgaande hoofdstuk gesteld werd al of niet in verband gebracht kan worden met de

profielen van bepaalde antipsychotica en hun gepubliceerde neiging gewichtstoename te veroorzaken.

Vanwege het feit dat het meeste onderzoek uitgevoerd wordt aan de hand van het dierlijke model en de omwille van de eerderevernoemde moeilijkheid van extrapolatie, zouden we het zeer interessant vinden ook gegevens te presenteren (voor zover ze bestaan) uit ex-vivo- en zelfs gekloonde in-vitro-testen met menselijke receptoren. Al deze gegevens [in vitro – dierlijke receptoren (Tabel 4), ex vivo – dierlijke cellen (Tabel 5) en in vitro – gekloonde menselijke receptoren (Tabel 6)] worden hieronder weergegeven.

Hier toe hebben we enerzijds een groep geselecteerd van verbindingen bekend om hun mogelijke aanzet tot gewichtstoename: amisulpiride (Colonna, Colonna), chloorpromazine (Bernstein, Amdisen, Harris), clozapine (Wirshing, Bustillo), olanzapine (Wirshing, Tran, Ganguli), promazine (Gopaldaswamy), sulpiride (Baptista) en thioridazine (Bernstein, Harris, Allison). Hiertegenover stelden we een groep waarvoor deze neiging tot gewichtstoename laag blijkt te zijn: haloperidol (Gopaldaswamy, Bernstein, Wirshing), risperidone (Allison, Ganguli, Peuskens), ziprasidone (Allison).

Sertindole werd toegevoegd maar in de literatuur is het onduidelijk tot welke groep deze behoort: lage aanzet tot gewichtstoename (Allison, Wirshing) of matige aanzet tot gewichtstoename (van Kammen).

Bij het onderzoek van deze uitersten kunnen er een aantal hypothesen gesteld worden.

- Acetylcholine – muscarine

Wanneer we de in-vitrogegevens beschouwen voor dierlijke receptoren (Tabel 4) zien we dat er (behalve voor de benzamides sulpiride en amisulpiride, die een lage affiniteit hebben voor alle receptoren behalve voor de dopaminereceptoren), een verband blijkt te zijn tussen gewichtstoename en de blokkade van deze receptor: "Grote GT"-verbindingen interageren met deze receptor, "Kleine GT"-verbindingen niet. Met de beperkte reeks gegevens, betreffende ex vivo – dierlijke cellen (Tabel 5), kon de cholinerge hypothese duidelijk ondersteund worden.

Dat dit echter niet beschouwd kan worden als de enige oorzaak blijkt uit het feit dat anticholinergische anti-parkinsonmiddelen niet beschouwd worden als moleculen met hoge aanzet tot gewichtstoename, en dat een verbinding uit de haloperidolgroep, waaraan deze vaak toegevoegd worden, hierdoor niet verheven wordt tot de rang van gewichtsinducerende middelen.

- Dopamine D₂

Wat de D₂-receptor betreft, tonen de in-vitrogegevens voor dierlijke receptoren (Tabel 4) op het eerste gezicht geen duidelijk verband. Het is echter de enige receptor die kan uitleggen waarom de benzamides gewichtstoename veroorzaken, aangezien dit ongeveer de enige farmacologische activiteit is van deze verbindingen.

Gezien de dagelijkse doses vereist voor antipsychotische werkzaamheid, is het duidelijk dat selectiviteit, zelfs gecombineerd met kracht (affiniteit), niet het gehele beeld opleveren. Hoge doses van deze moleculen moeten toegediend worden omdat ze slecht door de bloed-hersenbarrière dringen. Het gewichtseffect kan waarschijnlijk verklaard worden door twee mechanismen:

- prolactinetoename te wijten aan perifere dopamineblokkade in de hypofyse (35, 4);
- uitgesteld verzadigingsgevoel door perifere dopamineblokkade in de maag (zoals domperidone), met als gevolg relatief overeten.

- Histamine H₁

Voordat we de gegevens bekijken van de in vitro – dierlijke receptoren (Tabel 4), herinneren we de lezer eraan dat het aan te raden is de aandacht zoveel mogelijk te richten op menselijke gegevens (voorlopig beperkt tot gegevens over gekloonde receptoren, zie tabel 6) omwille van hun klinische relevantie. Het kan misleidend zijn of zelfs wetenschappelijk irrelevant in vitro gegevens van dieren te extrapoleren naar de menselijke klinische ervaring. Als we b.v. tabel 4 en 6 vergelijken, zien we dat risperidone een unieke farmacologische eigenschap heeft, namelijk, dat de bindingsaffiniteit

voor H₁-receptoren in vitro 10 keer lager is voor de gekloonde menselijke H₁-receptoren dan voor de H₁-receptoren van dierlijke cellen (62). Als we hiermee rekening houden, wordt er een duidelijke correlatie zichtbaar tussen een hoge H₁-bindingsaffiniteit en grote gewichtstoename. Zo vallen clozapine en olanzapine, de krachtigste H₁-antagonisten, onder de nieuwe antipsychotica op als de sterkst gewichtstoename inducerende behandelingen.

De uitzondering zou ziprasidone zijn, waar de menselijke bindingsaffiniteit voor H₁ volgens de beschikbare klinische gegevens over lange termijn nog minder geassocieerd is met gewichtstoename als risperidone. Wanneer de bindingsaffiniteit van risperidone voor humane H₁-receptoren geschetst wordt (Tabel 6), wordt de H₁-hypothese evenwel duidelijk ondersteund. Ook lijkt de H₁-hypothese waarschijnlijker als we de relatief zwakke bindingsaffiniteit van risperidone voor dierlijke receptoren ex vivo (Tabel 5) in ogenschouw nemen.

- Serotonine 5HT_{2C}

Zelfs als we sertindole buiten beschouwing laten, lijkt er geen duidelijke correlatie te bestaan tussen de blokkade van deze receptor en de neiging gewichtstoename te induceren: ziprasidone heeft dezelfde bindingsaffiniteit als clozapine, met echter een lagere vereiste dagelijkse dosis, dus een lagere relatieve receptorbelasting.

De correlatie is mogelijk zwak maar kan andere factoren versterken. Daarbij komt dat ziprasidone het enige nieuwe antipsychoticum is dat serotonineheropname inhibeert. Wanneer we de gegevens beschouwen voor ex vivo dierlijke cellen, vertoont de 5HT_{2C}-hypothese geen enkele uitzondering meer.

- Adrenerge α₁

Er lijkt geen correlatie te zijn.

- Dosering

Met uitzondering van olanzapine, vereisen de "grote GT"-moleculen hoge doses (Tabel 4), terwijl het tegendeel waar is voor de "kleine GT"-moleculen met de mogelijk uitzondering van ziprasidone.

Een mogelijke hypothese is dat dit de relatieve invloed verhoogt van de gewichtaanzettende receptorinteracties, door de combinatie van pure bindingsaffiniteit met het aantal beschikbare antagonistische moleculen (relatieve in-vivo-receptorbelasting).

- Molindone & loxapine
Molindone & loxapine worden in de literatuur vermeld als geneesmiddelen die weinig gewichtstoename induceren (19, 65). Hoewel er geen precieze studies bekend zijn over receptorbinding uit vergelijkbare laboratoria, geven de relatieve receptorbindingsprofielen (66) aan dat molindone slechts bindt met dopamine, doch met een lage affiniteit, en dat loxapine, van de voorgaande "verdachte" receptoren, slechts met een relatieve kracht bindt met histamine. De gegevens over loxapine kunnen de hypothese ondersteunen dat een combinatie van factoren vereist is.

- Besluit
De "grote GT"-behandelingen die we voorgesteld hebben, verwezen naar een combinatie van factoren die kunnen voorbestemmen tot gewichtstoename, zoals, in veronderstelde dalende volgorde van relevantie: H₁-antagonisme, 5HT_{2C}-serotonerg antagonisme, perifere antidopaminerge activiteit, en anticholinergische indirecte activiteit, in de meeste gevallen gecombineerd met een hoge belasting door antagonistische door relatieve hoge doses. Bij een grondige analyse van de tabellen voor bindingsaffiniteit, lijkt het H₁-antagonisme de meest waarschijnlijke kandidaat voor gewichtstoename te zijn.

Als we alle hierboven genoemde punten beschouwen, zien we dat de "kleine GT"-moleculen niet zoveel van deze eigenschappen bezitten.

• Sedatie/passiviteit

In de studie van Leadbetter et al (16) met clozapine werd er geen aanwijzing gevonden voor de hypothese dat gewichtstoename veroorzaakt wordt door het sedatieve effect van antipsychotische medicatie. De patiënten die het meest aankwamen bleken zelfs degenen te zijn met een duidelijke verbetering van de psychomotorische vertraging. Ook hier kan

men intuïtief aanvaarden dat met meer sedatie, en daarom minder lichamelijke activiteit, patiënten zouden verdikken. Beide kunnen hun oorzaak vinden in H₁-antihistaminerge medicatie. Er is meer onderzoek nodig om dit verband te bewijzen of te ontcrachten.

• Metabolisch en hormonaal

Een reeks metabolische, hormonale veranderingen, zoals veranderingen in de cortisolconcentraties in het serum, prolactineconcentraties en glucosemetabolisme, kunnen optreden maar houden zelden aan (Bernstein, 1987). Er zijn weinig aanwijzingen die de hypothesen van gewichtstoename door veranderingen in cortisolconcentraties in het serum en in het glucosemetabolisme ondersteunen. De veranderingen in metabolisme die wel optreden, zijn vaak inconsistent en keren meestal terug naar normale waarden wanneer de behandeling voortgezet wordt (61).

Therapeutische benaderingen

Therapeutische benaderingen worden hier beknopt voorgesteld en besproken, en zouden als raadgevingen beschouwd moeten worden.

• Psycho-educatie

In de publieke opinie bestaan er twee overtuigingen die de behandeling van overgewicht kunnen belemmeren. Vooreerst heerst er de overtuiging dat zwaarlijvige mensen niet echt een probleem van overgewicht hebben, maar slechts een probleem hebben in het bereiken van het ideaalgewicht dat door de samenleving naar voren wordt geschoven. Anderzijds zegt de leek dat overgewicht in de eerste plaats toegeschreven moet worden aan een gebrek aan zelfdiscipline. Deze verwijtende houding heeft een effect op de raadgeving die gegeven wordt aan patiënten en op de kwaliteit van de verzorging (8).

Om deze redenen is het belangrijk dat patiënten en professionelen uit de mentale gezondheidssector geïnformeerd worden over de risico's van overgewicht, alsook over de mogelijke verbanden met psychotrope geneesmiddelen en de mogelijke mechanismen ervan.

Informatie geven aan patiënten over de voordelen van gewichtsverlies is een belangrijke motiverende factor, des te

meer omdat het niet noodzakelijk is een ideaal lichaamsgewicht te bereiken om een substantieel effect te zien op de lichamelijke gezondheid en het emotioneel welzijn. Een gewichtsverlies van 5% kan al voldoende zijn.

We moeten ook realistisch blijven omtrent de hoeveelheid gewichtsverlies die onze patiënten kunnen verwezenlijken.

De grootste verbetering voor de gezondheid wordt bereikt bij de eerste 5 tot 10kg gewichtsverlies (8).

• Dieet, voedingsadvies en lichaamsvoeding

Gewichtsverlies vereist een negatieve energiebalans. De componenten van de energiebalans die de patiënten zelf kunnen controleren zijn voedselinname en lichaamsvoeding. Een effectief programma zou met deze beide componenten moeten werken (8).

Het is belangrijk patiënten te adviseren omtrent gezonde dieetpatronen. Op deze wijze kunnen misvattingen omtrent de kenmerken van verschillende voedingsstoffen vermeden worden en gezonde eetgewoonten aangeleerd worden. Patiënten dienen tevens informatie te krijgen over het effect van calorierijke dranken.

Discipline is steeds een belangrijke factor bij diëten en dit des te meer voor chronische patiënten. Omdat in de samenleving steeds meer patiënten behandeld worden, wordt de controle over het dieet nog moeilijker.

Het is zeer moeilijk gewicht te verliezen enkel en alleen door lichaamsvoeding, maar het is wel bewezen dat regelmatig sporten zeer belangrijk is in het behouden van het bereikte gewichtsverlies (3). Daarom is het belangrijk om lichaamsbeweging aan te moedigen.

Aquila en Emanuel (67) melden een aantal positieve resultaten in verband met gewichtsmanagement bij patiënten behandeld met antipsychotica. In hun studie waren patiënten in staat om hun overgewicht te verminderen en laag te houden dankzij voedingsadviezen en veranderingen in hun dieet.

• Medicatie

Medische behandeling van overgewicht en obesitas heeft, waarschijnlijk gerechtvaardigd, een negatieve connotatie vanwege het gebruik van diuretica en thyroïdemedicatie, die negatieve effecten

kunnen hebben op het lichaam, en vanwege het gebruik van amfetamines die psychoses kunnen induceren en verslavend kunnen gaan werken.

Er zijn producten die de dopaminerge, serotonerge en adrenerge as stimuleren (zoals bromocriptine, amantadine, cyproheptadine, dextrofenfluramine, sibutramine). Deze producten zullen echter de werkzaamheid van de gebruikte antipsychotica beperken. Tenslotte is er een recent geïntroduceerd product, orlistat, dat de vetabsorptie verhindert, door een inhibitie van gastroïntestinale lipase, en weinig bijwerkingen vertoont. Orlistat zou echter altijd gecombineerd moeten worden met een caloriearm dieet en ingenomen moeten worden vóór elke maaltijd. Zoals eerder vermeld vereist dit een strikte discipline, zowel voor wat betreft de behandeling als voor wat betreft dieetmaatregelen. Dit is een mogelijke oorzaak van falen bij patiënten, in het bijzonder schizofrene patiënten. Net als bij andere producten toegediend aan schizofrene patiënten, zal therapietrouw ook hier waarschijnlijk een grote moeilijkheid zijn.

• Voorschrijven van antipsychotica

Zoals eerder beschreven bestaat er een groot verschil in de mate van gewichtstoename geïnduceerd door verschillende antipsychotica. Er zijn echter antipsychotica die doeltreffend zijn in het ondervangen van psychotische symptomen, doch niet zo veel gewichtstoename veroorzaken (36). Een ernstige gewichtstoename hoeft bijgevolg geen noodzakelijke kwaad te zijn om tot een succesvolle behandeling te komen. Vooral bij patiënten met een risico lopen om

zwaarlijvig te worden of waarvan bekend is dat ze bezorgd zijn omtrent hun gewicht, dient er bij de keuze van deze middelen rekening te worden gehouden met die eigenschappen van antipsychotica waarvan bekend is dat ze gewichtstoename induceren. Antipsychotica die sterke gewichtstoename geven als bijwerking dienen vermeden te worden. Omwille van de geringe motivatie bij schizofrene patiënten, is het vermijden van gewichtstoename waarschijnlijk de meest realistische doelstelling. Dit is beter dan van hen, binnen een sterk gestructureerd kader, een beduidend gewichtsverlies te verwachten. Dit impliceert dat men bij het selecteren van de meest geschikte antipsychoticum, een profylactische benadering kiest die met de noodzaak van therapietrouw en de hoge risico's geassocieerd met een mogelijk herval rekening houdt.

Pijl en Meinders (68) geven, in een artikel gepubliceerd in 1996, het volgende advies:

- geneesmiddelen die overgewicht als bijwerking geven zouden niet gegeven mogen worden aan patiënten die al zwaarlijvig zijn;
- een bepaalde medicatie die gewichtstoename veroorzaakt heeft bij een patiënt zou niet opnieuw voorgeschreven mogen worden aan die patiënt.

• Chirurgie

Abdominale chirurgie is een ernstige procedure die pas mag worden overwogen als alle andere alternatieven uitgeput zijn. Dit geldt uiteraard des meer voor schizofrene patiënten. Enkel gevallen met een BMI van meer dan 35 komen in aanmerking voor een dergelijke ingreep.

Richtlijnen

Eén van de taken van de clinicus is bij te dragen tot de gezondheidsopvoeding van zijn/haar patiënten. Omdat er een aantal gerechtvaardigde vragen zijn in verband met gewichtstoename, zoals b.v. het mogelijke schadelijke effect op de gezondheid niet slechts vanuit somatisch perspectief maar ook als men de menselijke psychosociale aard beschouwt, dient de clinicus duidelijke informatie te verschaffen over de kans op gewichtstoename geassocieerd met antipsychotische geneesmiddelen alsook een beheer aan te bieden van deze bijwerking tijdens de opvolging van de patiënten. Een makkelijke en efficiënte manier om gewichtstoename te monitoren, ligt erin regelmatig de BMI te berekenen na het wegen en zo mogelijk steeds op hetzelfde ogenblik van de dag.

- Aangezien gewichtstoename een belangrijke bijwerking is van antipsychotica, wordt er gesteld dat de BMI één van de belangrijkste op te volgen parameters zou moeten zijn tijdens de behandeling.
- Uitgaande van een gelijke werkzaamheid en een gelijkwaardig algemeen profiel voor bijwerkingen, is het optimale antipsychoticum dat met de kleinste gewichtstoename.
- Als een patiënt onder behandeling aankomt, zou men eerst moeten overwegen raad te geven over dieet en lichaamsvoeding, voordat men overschakelt naar een ander antipsychoticum.
- Bij de vergelijking van antipsychotica zullen degene met het zwakste antagonisme op de H₁-histaminerge receptoren (hoogste K_i voor H₁-affiniteit) het meest waarschijnlijk de kleinste gewichtstoename induceren.

Referenties

- Peuskens J. Risperidone in de behandeling van patiënten met chronische schizofrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-26.
- Goff DC, Shader RI. Non-neurological side effects of antipsychotic agents. In: Schizophrenia. SR Hirsh & DR Weinberger (Eds). Blackwell Science, Oxford 1995;566-84.
- Stanton JM. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophrenia Bulletin* 1995;21(3):463-72.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
- Weiden P, Mackell J. Differing side effect burdens with newer antipsychotics. ECNP, London, 21-25 september 1999.
- Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptika im Urteil der Angehörigen. *Schizophr Prax* 1999;26:171-4.
- Bray GA. Overweight is risking fate: definition, classification, prevalence, and risks. *Annals New York Academy of Sciences* 1987;449: 14-28.
- Lean MEJ. *Clinical handbook of weight management*. Martin Dunitz, 1998.
- Gopalaswamy AK, Morgan R. Too many chronic mentally disabled patients are too fat. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:254-8.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341(15):1097-105.
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. *JAMA* 1995;273(6):461-5.
- Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain associated with atypical antipsychotic medications. Paper presented at the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 30 – June 4 1998, Toronto, ONT, Canada.
- Frankenburg FR, Zanarini MC, Kando J, Centorrino F. Clozapine and body mass change. *Biol Psychiatry* 1998;43:520-4.
- Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996;153(6):817-9.
- Jalenges I, Tauveron I, Albuissou E, et al. Weight gain as a predictor of long term clozapine efficacy. *Clin Drug Invest* 1996;12(1):16-25.
- Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D, et al. Clozapine-induced weight gain: prevalence on clinical relevance. *Am J Psychiatry* 1992; 49 (1):68-72.
- John JP, Chengappa KNR, Baker RW, et al. Assessment of changes in both weight and frequency of use of medications for the treatment of gastrointestinal symptoms among clozapine-treated patients. *Annals of Clin Psychiatry* 1995;7 (3):119-25.
- Williamson DF. The prevention of obesity. *N Engl J Med* 1999;341(15):1140-41.
- Stahl SM. How to appease the appetite of psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):500-1.
- Amdisen A. Drug produced obesity: experiences with chlorpromazine, perphenazine and clopenthixol. *Danish Medical Bulletin* 1964;11:182-9.
- Harris E, Eth S (1981). Weight gain during neuroleptic treatment. *International J Nursing Studies* 1981;18:171-5.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Anti-psychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1686-96.
- Johnson DAW, Breen M. Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1979;59:525-8.
- Marriot P, Pansa M, Hiep A. Depot fluphenazine maintenance treatment and associated weight changes. *Comprehensive Psychiatry* 1981;22:320-5.
- Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *British Journal of Psychiatry* 1988;153:214-7.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):358-63.
- Juul Povlsen U, Noring U, Fog R, et al. Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:176-85.
- Cohen S, Chiles J, MacNaughton A. Weight gain associated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1990;147(7):503-4.
- Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1992;149 (5):689-90.
- Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (suppl. 10):13-7.
- Wiebe EJ. Weight gain with clozapine treatment. *Can J Psychiatry* 1993;38(1):70.
- van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996;124:168-75.
- Tran PV, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacology* 1997;17(5):407-18.
- Kalucy RS. Drug-induced weight gain. *Drugs* 1980;19:268-78.
- Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-35.
- Baptista T, Parada M, Hernandez L. Long term administration of some antipsychotic drugs increases body weight and feeding in rats. Are D2 dopamine receptors involved? *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1987;27:399-405.
- Silverstone T, Elmslie J. Body weight changes during treatment with psychotropic drugs. *Gardiner-Caldwell Communications*, 1995.
- Cheskin LJ, Bartlett SJ, Zayas R, et al. Prescription medications: a modifiable contributor to obesity. *Southern Medical J* 1999;92(9):898-904.
- Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1170-6.
- Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23(2):247-53.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1490-501.
- Miyata G, Meguid MM, Fetissov SO, et al. Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters en appetite regulation. *Surgery* 1999;126:255-63.
- Goldman MB. A rational approach to disorders of water balance in psychiatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42(5):488-94.
- Conley RR, Mahmoud R & the Risperidone Study Group. Risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Paper presented at the US Psychiatric and Mental Health Congress, November 11-14, 1999, Atlanta, GA.
- De Hert M. *Suicide bij jonge schizofrene patiënten*. Leuven University Press, 1995.
- Kisling, W (Ed.). *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Springer-Verlag, 1989.
- Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia: preliminary results from the Innsbruck Drug Monitoring Programme. In: *Weight gain – a growing problem in schizophrenia management*. Paper presented at the XI world congress of psychiatry, Hamburg, Germany, 6-11 August 1999, 10.
- Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(4):907-19.
- Stafford M, Hemingway H, Marmot M. Current obesity, steady weight change and weight fluctuation as predictors of physical functioning in middle aged office workers: the Whitehall II study. *Int J Obesity* 1998;22:23-31.
- Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *The Lancet* 1998;351:853-6.
- Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Southern Medical Journal* 1989;82 (5):611-7.
- Parada MA, Hernandez L, Hoebel BG. Sulpiride injections in the lateral hypothalamus induce feeding and drinking in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1988;30:917-23.
- Parada MA, Hernandez L, Degoma E. Serotonin may play a role in the anorexia induced by amphetamine injections into the lateral hypothalamus. *Brain Research* 1992;577:218-25.
- Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, et al. Receptor interactions of new antipsychotics: relation to pharmacodynamic and clinical effects. *Int J Psychiatry in Clin Practice* 1998;2 (suppl 1):S3-S17.
- Leibowitz SF. Hypothalamic neurotransmitters in relation to normal and disturbed eating patterns. *Annals New York Academy of Sciences* 1987;499:137-43.
- Zorn S (1999). Potential pharmacological mechanisms for weight gain with antipsychotics drugs. In: *Weight gain – a growing problem in schizophrenia management*, p. 6.
- Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinology* 1998;48:547-53.
- Bernstein JG. Psychotropic drug induced weight gain: mechanisms and management. *Clin Neuropharmacol* 1988;11 (suppl 1):S194-S206.
- Tecott LH, Sun LM, Akana S, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-6.
- Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, et al. 5-HT2C receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology* 1997;133:309-12.
- Mercer LP, Kelley DS, Humphries LL, Dunn JD. Manipulation of central nervous system histamine or histaminergic receptors (H1) affects food intake in rats. *J Nutr* 1994;124 (7):1029-36.
- Bernstein JG. Induction of obesity by psychotropic drugs. *Annals New York Academy of Sciences* 1987;499:203-15.
- Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124:57-73.
- Wielink PS, Leysen JE. Farmacologische keuzecriteria voor neuroleptica. *TGO Tijdschrift voor geneesmiddelenonderzoek* 1983;8 (8):1984-96.
- Scatton B, Claustra Y, Cudennec A, et al. Amisulpiride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(suppl 2):S29-S36.
- Doss FW. The effect of antipsychotic drugs on body weight: a retrospective review. *J Clin Psychiatry Monogr* 1979;40:528-30.
- Leysen JE, et al. *Psychopharmacology* 1993.
- Aquila R, Emanuel M. Weight gain and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):336.
- Pijl H, Meinders AE. Bodyweight changes as an adverse effect of drug. *Treatment: mechanisms and management*. *Drug safety* 1996;14(5):329-42.
- Baptista T, Contreras Q, Teneud L, et al. Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:187-98.
- Tuomisto L. Regulation of feeding behavior, with special reference to histamine. *J Physiol Pharmacol* 1994;45 (4):469-77.