

## Antidepressiva und Antipsychotika

# Behalten Sie das metabolische Risiko im Blick!

VON M. WITTMANN, B. HÜBNER-LIEBERMANN, K. WENZEL-SEIFERT, H. HAUSNER

**Psychisch Erkrankte haben ein besonders hohes Risiko, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken, u. a. wegen der oft mit einer medikamentösen Therapie verbundenen Gewichtszunahme. Welche substanzspezifischen Unterschiede Sie bei den am häufigsten verordneten Psychopharmaka, den Antidepressiva und Antipsychotika, beachten müssen, erfahren Sie im nachfolgenden Beitrag.**



### MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der  
MMW-Fortschritte der Medizin

#### Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –  
Landesverband der Deutschen Diabetes-  
Gesellschaft,  
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)  
Cosimastr. 2  
D-81927 München

#### Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);  
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche  
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.  
M. Haslbeck; alle München.

— Psychisch Erkrankte haben ein besonders hohes Risiko, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken. Schon das bloße Vorhandensein bestimmter psychischer Erkrankungen stellt anscheinend ein Risiko für ein späteres metabolisches Syndrom dar. Dabei werden verschiedene Zusammenhänge diskutiert:

- die häufig mit der medikamentösen Behandlung verbundene Gewichtszunahme,
- genetische Risikofaktoren,
- durch die psychischen Erkrankungen ausgelöste physiologische Veränderungen und

■ der mit psychischen Erkrankungen häufig verbundene veränderte Lebensstil [1].

Obwohl die Zusammenhänge zwischen psychischen und somatischen Erkrankungen noch nicht vollständig geklärt sind, scheint sich aus wissenschaftlicher Sicht immer mehr zu bestätigen: „Mens sana in corpore sano“. Sog. Neurotrophine, z. B. NGF (Nerve Growth Factor) oder BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) sind für die zielgerichtete Verbindung von Nervenzellen verantwortlich. Jüngste Studien konnten zeigen, dass diese Signalstoffe zusätzlich auch für immunologische und metabolische Vorgänge verantwortlich sind. Bei Erkrankungen wie Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom findet man erniedrigte Konzentrationen von NGF und BDNF [2]. Auch bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder depressiven Erkrankungen konnte eine Veränderung in der Synthese dieser Stoffe festgestellt werden.

#### Veränderung der „Stressachse“

Ebenso kommt es bei Depressionen zu einer Veränderung der sog. Stressachse. Dabei wird über die Nebennierenrinde vermehrt Cortisol gebildet (Hypercortisolismus). Die kontrainsulinerge Wirkung von Cortisol ist bekannt.



**Dr. med. Markus Wittmann**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Univ. Regensburg am Bezirksklinikum

Typ-2-Diabetiker haben ein doppelt so hohes Risiko, an einer Depression zu erkranken [3], und auch die Depression für sich ist mit einem veränderten Glukosemetabolismus assoziiert [4]. Hier werden gemeinsame pathophysiologische Vorgänge und Entstehungsmechanismen diskutiert [5]. Neben den oft zusätzlich vorhandenen Veränderungen im Lebensstil wie Nikotinabusus, Bewegungsmangel und schlechten Ernährungsgewohnheiten führen auch viele Psychopharmaka – meist unverzichtbar in der Therapie psychischer Erkrankungen – vor allem bei längerfristiger Einnahme zu Gewichtszunahme und/oder Verschlechterung metabolischer Parameter wie z. B. einer gestörten Glukosetoleranz. Bei den am häufigsten verordneten Psychopharmaka, den Antidepressiva und Antipsychotika, gibt es jedoch deutliche substanzspezifische Unterschiede.



© Weme/phototake/Mauritius-images

**Typ-2-Diabetiker haben ein doppelt so hohes Risiko, an einer Depression zu erkranken, wie Nichtdiabetiker.**

Auch gibt es verschiedene pharmakologische Mechanismen, die zu einer Gewichtszunahme führen können wie z. B. die antagonistische Wirkung an Histaminrezeptoren (sedierende Substanzen) oder die Beeinflussung des Fettstoffwechsels über ein verändertes Gleichgewicht von Leptin und Ghrelin (z. B. durch einige Antipsychotika).

Das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) hinsichtlich des Stoffwechsels sollte, wenn möglich, vor Beginn einer Pharmakotherapie bedacht werden. Auch die Leitlinien für die Behandlung depressiver und psychotischer Erkrankungen berücksichtigen dies [6, 7].

**Therapie mit Antidepressiva**

Für die Gewichtszunahme unter Antidepressiva sollte zwischen einem Ersteffekt und einem Effekt unter längerer Einnahme unterschieden werden. Allerdings scheinen sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie v. a. sedierende trizyklische Substanzen wie Amitriptylin oder tetrazyklische wie Mirtazapin mit dem größten Effekt verbunden zu sein. Für das trizyklische nicht sedierende Imipramin dagegen scheint das Risiko geringer zu sein, auch längerfristig. Es wird zudem vermutet, dass trizyklische Antidepressiva das Infarktisiko erhöhen, was besonders bei KHK-Patienten von Bedeutung ist [8].

Auch bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), den am häufigsten verordneten Antidepressiva, gibt es substanzbedingte Unterschiede: Zur tendenziell größten Gewichtszunahme scheint es unter Paroxetin zu kommen. Sertralin und Fluoxetin dagegen führen in beiden Behandlungsphasen zu keinem signifikanten Effekt. Für Citalopram hingegen konnte gezeigt werden, dass es bei längerer Behandlung zu einem ungünstigen Effekt auf das Gewicht kommen kann. Dieser Effekt ist vermutlich bei Escitalopram geringer ausgeprägt [9] (s. Tab. 1). In Langzeitbeobachtungen zeigte nur Bupropion, ein Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, einen Effekt im Sinne einer Gewichtsabnahme. Das neueste Antidepressivum, Agomelatin, ein mela-

tonerges und spezifisch-serotonerges Antidepressivum, scheint auch bei längerfristiger Anwendung nicht zu einer Gewichtszunahme beizutragen [10].

**Praktisches Vorgehen**

Den aktuellen S3-Leitlinien zur Behandlung der Depression folgend sollten bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und Depression, wenn eine Therapie mit Antidepressiva indiziert ist, SSRI angeboten werden. Dabei sollten im Allgemeinen substanzspezifische Effekte auf den Diabetes beachtet werden, z. B. der mögliche reduzierte Insulinbedarf bei SSRI sowie eine Gewichtszunahme unter Mirtazapin, Mianserin und anderen trizyklischen Antidepressiva [11].

Bei einer Komorbidität von Diabetes mit schmerzhafter Neuropathie und depressiver Störung kann eine Pharmakotherapie mit einem trizyklischen Anti-

depressivum, z. B. Amitriptylin oder Duloxetin angeboten werden, da diese auch eine analgetische Wirkung haben. Es sollte dabei aber die mögliche Verschlechterung des glykämischen Index beachtet werden. Eine Psychotherapie hat sich bei Komorbidität und Depression als wirksam gezeigt und sollte empfohlen werden.

**Therapie mit Antipsychotika**

Bei Antipsychotika wird zwischen klassischen Antipsychotika und so genannten neueren Atypika unterschieden, bei klassischen Antipsychotika zusätzlich zwischen hoch- und niedrigpotenten Substanzen. Sowohl klassische als auch neuere Antipsychotika sind häufig mit einer Gewichtszunahme assoziiert [12]. Zwar sind die sog. Atypika mit einem deutlich geringeren Risiko behaftet, Früh- und/oder Spätdyskinesien zu in-

**Tabelle 1**

<b>Antidepressiva (Auswahl)</b>			
<b>Risiko einer Gewichtszunahme bei längerfristiger Einnahme</b>	<b>Kein bzw. geringes Risiko</b>	<b>Moderates Risiko</b>	<b>Hohes Risiko</b>
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA, TETZA)	z. B. Imipramin	z. B. Nortriptylin	z. B. Amitriptylin, Mirtazapin*
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	z. B. Fluoxetin, Sertralin, Escitalopram	z. B. Citalopram	z. B. Paroxetin
Selektive Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)		Duloxetin, Venlafaxin	
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI)	Bupropion		
Melatonerges Antidepressivum	Agomelatin		

\* Das tetrazyklische Mirtazapin wird auch als NaSSA (= noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum) bezeichnet

**Tabelle 2**

<b>Antipsychotika (Auswahl)</b>			
<b>Risiko einer Gewichtszunahme und/oder Verschlechterung metabolischer Parameter</b>	<b>Geringes Risiko</b>	<b>Moderates Risiko</b>	<b>Hohes Risiko</b>
Substanz	z. B. Aripiprazol, Ziprasidon	z. B. Quetiapin, Risperidon, Haloperidol	z. B. Clozapin, Olanzapin

Tabelle 3

Metabolische Untersuchungen unter Antipsychotikatherapie					
Bestimmung	Beginn	In den ersten 4 Wochen	In den ersten 3 Monaten	Alle 3 Monate	jährlich
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

duzieren. Sie stellen jedoch bezüglich anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine sehr heterogene Gruppe dar. Vor allem bezüglich ihres metabolischen Risikos unterscheiden sie sich deutlich (s. Tab. 2).

Unter den atypischen Antipsychotika besitzen Clozapin und Olanzapin das höchste metabolische Risiko, Risperidon und Quetiapin ein mäßiges Risiko [13]. Für Ziprasidon und Aripiprazol besteht nur ein geringes Risiko [14]. Bei den klassischen Antipsychotika scheint die Gewichtszunahme z. B. unter Thioridazin oder Chlorpromazin höher zu sein als unter Fluphenazin oder Haloperidol. Die stärksten Effekte auf Gewicht und metabolische Parameter findet man bei Clozapin und Olanzapin. Auch der Anstieg des Serumglukosespiegels ist unter Olanzapin und Clozapin am größten. Das Serumcholesterin scheint unter Olanzapin, Clozapin und Quetiapin eher anzusteigen als z. B. unter Risperidon und Ziprasidon [15, 16].

#### Praktisches Vorgehen

Die S3-Leitlinien zur Behandlung der Schizophrenie empfehlen regelmäßige Kontrollen, u. a. auch metabolischer Parameter (s. Tab. 3). Falls eine Gewichtszunahme, ein Anstieg der Serumglukose oder eine Hyperlipidämie eintritt, sollte eine Umstellung des Präparates erwogen und weitere Maßnahmen wie eine Veränderung des Lebensstils mit dem Patienten besprochen werden.

Die Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum gestaltet sich in der Praxis oft schwierig, vor allem in zugelassener Indikation, also bei Patienten mit einer Schizophrenie, und für einige Substan-

zen bei bipolaren Patienten. Vor allem der Wechsel von Clozapin, das ohnehin ein Reserveantipsychotikum mit allerdings hoher Wirksamkeit auch bei schwierig zu behandelnden Verläufen darstellt, auf ein anderes Antipsychotikum sollte engmaschig begleitet werden, am besten unter fachärztlicher Aufsicht.

Im Behandlungsverlauf sollte die individuelle Wirkung der eingesetzten Substanz mit den metabolischen Veränderungen im Einzelfall abgewogen werden. Pauschale Empfehlungen können nicht gegeben werden. Viele Patienten mit psychotischen Erkrankungen können erst nach mehreren medikamentösen Veränderungen und Umstellungen in einem für die ambulante Therapie ausreichend stabilem Maß aus der stationären Therapie entlassen werden, was bei einem Wechsel der antipsychotischen Therapie in der ambulanten Behandlung berücksichtigt werden sollte.

Unter Clozapin oder Olanzapin ist ein regelmäßiges Diabetesscreening obligat. Bei den Therapiekontrollen sollte vor allem bei der Behandlung mit einem sog. atypischen Antipsychotikum in regelmäßigen Abständen von maximal einem Jahr, insbesondere jedoch während des ersten halben Jahres ein Diabetesscreening erfolgen.

#### Metformin oder Topiramate präventiv?

Ist ein Wechsel des Präparates nicht möglich, da z. B. die verwendete Substanz sich als am besten wirksam zeigte, könnten Substanzen wie Metformin oder Topiramate zur Prävention oder Behandlung einer durch Antipsychotika induzierten Gewichtszunahme verordnet werden. Die Datenlage zum Einsatz

in dieser Indikation ist aber beschränkt, sodass keine konkreten Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Zum Einsatz sollten diese Optionen erst kommen, wenn diätetische Maßnahmen versagen [17]. Diese orientieren sich im Wesentlichen an den allgemeinen Ernährungsempfehlungen zur Verbesserung einer prä-/diabetischen Stoffwechsellaage. Doch gerade psychisch Erkrankte haben oft große Schwierigkeiten, diese Empfehlungen umzusetzen, wodurch mögliche Erfolge limitiert sind.

#### Literatur unter mmw.de

##### Für die Verfasser:

Dr. med. Markus Wittmann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum, E-Mail: markus.wittmann@medbo.de

**Koautoren:** Dr. rer. medic., Dipl.-Psych.

Bettina Hübner-Liebermann, Dr. med. Dr. jur. Helmut Hausner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum; Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert, Medizinische Hochschule, Hannover

#### Fazit für die Praxis

Metabolische Effekte unter Antidepressiva und Antipsychotika sind sowohl ein klassen- als auch ein substanzspezifisches Phänomen. Somit kann schon in der Therapieplanung das zu erwartende metabolische Risiko einer längerfristigen Therapie abgewogen werden.

Unter den Antidepressiva sind vor allem tri- und tetrazyklische Substanzen mit einem metabolischen Risiko behaftet, unter den Antipsychotika vor allem Clozapin und Olanzapin. Dabei ist das Risiko bei den beiden Letztgenannten besonders hoch.

SSRI stellen bei Diabetikern mit Depression die Mittel der ersten Wahl dar. Es sollte berücksichtigt werden, dass aufgrund der möglichen Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellaage eine Anpassung der antidiabetischen Therapie nötig sein kann.

#### Keywords

##### Antidepressants, Antipsychotics and Metabolic risks

Antidepressants – Antipsychotics – Weight gain