

© OFPS

## Diabetes durch Psychopharmaka

Bei der Behandlung mit Antidepressiva oder Antipsychotika nehmen Patienten häufig stark an Gewicht zu und das Risiko, an Diabetes zu erkranken, ist bei einigen Klassen von Antipsychotika deutlich erhöht.

von Dr. Alexander Tschoner und Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler

Zahlreiche psychotrope Medikamente wie Antidepressiva und Antipsychotika werden mit Störungen des Stoffwechsels, insbesondere mit einer Gewichtszunahme, in Zusammenhang gebracht. Übergewicht (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) stellen ein schwerwiegendes Gesundheitsrisiko dar, das mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Übergewicht und Adipositas sind die wichtigsten veränderbaren Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes mellitus (T2DM) – 80 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose eines T2DM übergewichtig. Für die meisten Patienten stellen die psychosozialen Folgen einer Gewichtszunahme eine zusätzliche Belastung dar, sodass in vielen Fällen eine antipsychotische oder antidepressive Therapie trotz Wirksamkeit vor-

zeitig abgebrochen wird. Dies kann einen Rückfall in der Erkrankung oder eine Hospitalisierung zur Folge haben. Deshalb ist es von besonderer Wichtigkeit, die Patienten bereits vor Therapiebeginn über eine mögliche Gewichtszunahme aufzuklären, eine Lebensstilberatung durchzuführen und gegebenenfalls therapeutisch zu intervenieren.

Insbesondere Antipsychotika sind mit einer deutlichen Gewichtszunahme, der Entstehung einer Insulinresistenz und einem atherogenen Lipidprofil assoziiert. Die klinische Bedeutung einer Gewichtszunahme bei mit Antipsychotika behandelten Patienten wird besonders dadurch unterstrichen, dass die Häufigkeit von Übergewicht bei an Schizophrenie Erkrankten vor Therapiebeginn bereits zwei- bis dreimal so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung.

Die Prävalenz von T2DM und dem metabolischen Syndrom ist bei Patienten mit chronischen psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Schizophrenie und affektiven Störungen wie der Depression, deutlich erhöht. In einer großen Studie war unter Behand-

lung mit Antipsychotika der ersten Generation (FGAs) das Risiko, an Diabetes zu erkranken, dreimal höher als in der Normalbevölkerung. Hingegen werden für die einzelnen Substanzen aus der Klasse der Antipsychotika der zweiten Generation (SGAs) unterschiedliche Risiken angegeben. Clozapin und Olanzapin besitzen ein gegenüber FGAs deutlich höheres Risiko für die Entwicklung eines T2DM, während Quetiapin und Risperidon mit einem etwas geringeren Risiko behaftet sind. Für Amisulprid, Ziprasidon und Aripiprazol, ein Antipsychotikum der neuen Generation, konnte bisher kein erhöhtes Diabetesrisiko nachgewiesen werden. Seit ihrer Einführung wurde in zahlreichen Fällen von der Entwicklung eines T2DM und diabetischer Ketoazidosen im Rahmen einer Behandlung mit SGAs berichtet. In den meisten Fällen trat die Hyperglykämie innerhalb von sechs Wochen nach Behandlungsbeginn auf, vereinzelt sogar innerhalb einer Woche. In der überwiegenden Zahl der Fälle waren die Störungen der Glukosehomöostase nach Absetzen der antipsychotischen Medikation reversibel.

Verschiedene Mechanismen werden als Ursache dieser Störungen diskutiert. Änderungen in der Insulinsensitivität der peripheren Gewebe und/oder der Leber, vermittelt durch humorale und/oder zelluläre Signaltransduktionskaskaden, könnten die Entwicklung einer Insulinresi-



Dr. Alexander Tschoner

Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck



Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler

stanz und damit die Störungen des Glukosemetabolismus erklären. Rezente Untersuchungen konnten einen Anstieg des HbA1c unter Therapie mit Olanzapin aufzeigen. Die Gewichtszunahme, die Entwicklung einer

Glykogensynthese und die Glukoseoxidation hemmen sowie die hepatische Glukoseproduktion und VLDL-Triglyzeridproduktion steigern, sind bei insulinresistenten Individuen erhöht. Die molekularen Mecha-

Therapie für die Entwicklung eines T2DM verantwortlich ist, sondern auch ein direkter diabetogener Effekt der antipsychotischen Substanzen, vor allem von Clozapin und Olanzapin. In vorklinischen Studien wurde

gehend bestätigen. Unter Behandlung mit Amitryptilin wurde trotz Gewichtszunahme eine Verschlechterung der Insulinsensitivität durch ein gleichzeitiges Absinken des Cortisol-Spiegels verhindert. Zahlreiche Stu-

*Eine Lebensstilmodifikation stellt weiterhin die Behandlung der Wahl einer Gewichtszunahme durch psychotrope Substanzen dar und kann bei Bedarf durch eine medikamentöse Therapie ergänzt werden.*

peripheren Insulinresistenz, Änderungen in der Insulinsekretion und im zellulären Glukoseuptake zählen zu den möglichen Ursachen.

Zahlreiche insulinresistenzinduzierende Faktoren sind seit Längerem bekannt. Freie Fettsäuren, die die Glukoseaufnahme, die

nismen von Adiponectin, Leptin und Resistin, die potenzielle insulinresistenzverstärkende oder auch -protektive Eigenschaften besitzen, konnten bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Gewichtszunahme während der

für adrenerge Antidepressiva ein hyperglykämie- und insulinresistenzinduzierender Effekt beschrieben, während Antidepressiva, die vorwiegend über das Serotonin-System wirken, einen gegenteiligen Effekt zu haben schienen. Klinische Studien konnten diese Ergebnisse weit-

dien untersuchten die metabolischen Effekte von Antidepressiva bei adipösen Diabetikern. Bei Vorliegen von Diabetes und Depression zeigte sich Fluoxetine als Medikament der Wahl in der glykämischen Kontrolle, da positive Effekte auf die Nüchtern-glukose, den HbA1c, die hepati-

**Feedback zu den Fragen der Autoren**

**Halten Sie die metabolischen Nebenwirkungen von Antipsychotika der zweiten Generation für klinisch relevant?**

**PRIM. UNIV.-DOZ. DR. BERNHARD FÖGER:** Schizophrene Zustandsbilder scheinen per se einen Risikofaktor für die Ausbildung von Komponenten des metabolischen Syndroms darzustellen. Aus diesem Grund sollte der behandelnde Psychiater Antipsychotika mit möglichst geringen ungünstigen Effekten auf Gewicht und Stoffwechsel generell bevorzugen, insbesondere jedoch dann, wenn bereits Adipositas oder Typ-II-Diabetes bestehen.

**PRIM. DR. GERHARD FRUHWÜRTH:** Gewichtszunahme unter psychotroper Medikation ist seit langem bekannt, fand aber kaum Eingang in die systematische Erforschung. Erst durch die Entwicklung neuer, in Bezug auf extrapyramidal motorische Störungen weit besser verträglicher Antipsychotika, gerieten metabolische wie auch kardiale Nebenwirkungen in den Mittelpunkt des Interesses. Gerade bei affektiven Störungen wie auch Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, wo per se das Risiko eines metabolischen Syndroms erhöht ist, besteht die Notwendigkeit, Medikamenten sorgfältig auf ihr Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil auszuwählen und in ihrer individuellen

Verträglichkeit engmaschig zu kontrollieren.

**AO. UNIV.-PROF. DR. CHRISTIAN SIMHANDL:** Die metabolischen Nebenwirkungen der Antipsychotika sind klinisch relevant, da Patienten bekanntlich Gewichtszunahmen von bis zu 20 kg aufweisen können. Die Gefährdung der Gesundheit aber natürlich auch der Adherence ist groß.

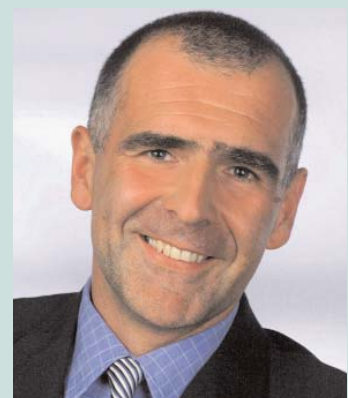
**Welche Optionen sehen Sie, um die metabolischen Nebenwirkungen von Antipsychotika der zweiten Generation zu therapieren?**

**PRIM. FÖGER:** In der Prophylaxe der Gewichtszunahme stehen neben dem Wechsel auf ein »stoffwechselneutrales« Antipsychotikum Lebensstilmaßnahmen im Vordergrund. In der Diabetesprophylaxe wäre Metformin eine gute Option, die Studiendaten dazu stammen allerdings von nicht-psychiatrisch Kranken (DPP). In der Diabetes-therapie sind gewichtsneutrale Pharmaka (Metformin, Gliptine, GLP-1 Analoga) bzw. Pharmaka mit direkter Reduktion der Insulinresistenz (Glitazone) wohl am attraktivsten.

**PRIM. FRUHWÜRTH:** Insbesondere die Gewichtszunahme im Rahmen möglicher metabolischer Nebenwirkungen ist oftmals Ursache eines Behandlungsabbruchs. Um dies zu verhindern und die Adhärenz zu verbessern, bedarf es einer umfangreichen



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Bernhard Föger**  
Abteilung für Innere Medizin,  
Landeskrankenhaus Bregenz



**Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth**  
Sozialpsychiatrische Abteilung,  
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder,  
Eisenstadt

Aufklärung des Patienten wie auch eines »partnerschaftlich« erstellten Therapieziels. Empfehlungen hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten und körperlicher Betätigung sind zu betonen, sollten den Patienten aber nicht in seinen Möglichkeiten überfordern. Von ärztlicher Seite sind regelmäßige Kontrollen von Gewicht, Bauchumfang, Blutzucker und Blutfetten durchzuführen.

**PROF. SIMHANDL:** Der wichtigste Ansatz ist meines Erachtens das sofortige Ansprechen der Essgewohnheiten. Nicht nach der ersten Gewichtszunahme, sondern bevor ich den Rezeptblock in die Hand nehme, da dieser Effekt zwar unterschiedlich häufig, aber prinzipiell bei allen Antipsychotika auftreten kann! Der Wechsel von einem zum anderen Antipsychotikum mit weni-



**Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl**  
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Psychotherapeut,  
ÖÄK Psy III, Lehrpraxis,  
BIPOLAR ZENTRUM Wiener Neustadt

ger Potenz zur Gewichtszunahme ist nämlich nicht immer von Erfolg im Sinne einer Gewichtsabnahme und gleicher Wirksamkeit gekrönt.

sche und periphere Insulinresistenz, den Insulinbedarf sowie das Gewicht beobachtet wurden. Trizyklische Antidepressiva wurden mit geringeren Glukose- und Insulinspiegeln und einer verbesserten Insulinsensitivität assoziiert. Reversible Monoaminoxidaseinhibitoren führen zu keiner nachweislichen

Behandlung sollte als Langzeittherapie angesehen werden, da es nach Absetzen des Medikaments meist wieder zur Gewichtszunahme kommt. Eine Dosisreduktion der psychotropen Medikation wird in der Literatur nicht empfohlen, da nur für einzelne Wirkstoffe eine positive Beziehung zwischen Dosis

*In Studien konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Gewichtszunahme während der Therapie für die Entwicklung eines T2DM verantwortlich ist, sondern auch ein direkter diabetogener Effekt der antipsychotischen Substanzen, vor allem von Clozapin und Olanzapin.*

Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels, während Monoaminoxidaseinhibitoren, speziell Tranylcypromin, Hypoglykämien induzieren bzw. verstärken können. Obwohl Mirtazapine zu einer deutlichen Gewichtszunahme führt, gibt es keinen Nachweis einer Störung der Glukosehomöostase.

Eine Lebensstilmodifikation stellt weiterhin die Behandlung der Wahl einer Gewichtszunahme durch psychotrope Substanzen dar, da die medikamentöse Therapie keinen nachweislichen Vorteil bringt. Falls Diät, Steigerung der körperlichen Aktivität in Kombination mit verhaltensmodifizierenden Maßnahmen keinen Erfolg zeigen, insbesondere aufgrund einer möglichen schlechten Compliance und Motivation des psychiatrischen Patienten, sollte der Einsatz eines Medikaments jedoch in Betracht gezogen werden. Gemäß den Consensus-Empfehlungen sollten gewichtsreduzierende Medikamente allerdings nur bei Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> bzw. über 27 kg/m<sup>2</sup> mit Komorbidität, wie Dyslipidämie, Bluthochdruck oder Diabetes, eingesetzt werden. Bei Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup> ohne zusätzliche Risikofaktoren sollte das Verhindern einer weiteren Gewichtszunahme im Vordergrund stehen. Mittel der Wahl sind Topiramate, Histamin-Antagonisten, dopaminerge oder serotonerge Substanzen. Die medikamentöse

und Gewichtszunahme beschrieben wurde. Der Wechsel zu einer anderen Substanz zeigte nachweislich den besten Erfolg und sollte deshalb so früh wie möglich im Behandlungsverlauf in Betracht gezogen werden, da das Gewicht ohne Intervention stetig zunimmt. Allerdings wird von einigen Autoren empfohlen, dass die aktive Behandlung von Nebenwirkungen eines Medikaments, auf das der Patient ansonsten ein gutes Ansprechen zeigt, deutliche Vorteile gegenüber einem alternativen Wirkstoff hat, dessen Wirksamkeit und Toleranz ungewiss sind.

Das Antidiabetikum Metformin ist eine Behandlungsoption zur Verbesserung der Glukosehomöostase und der Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie, obwohl bisher nur beschränkte Daten zur Effektivität bei gleichzeitigem Einsatz mit antipsychotischen oder antidepressiven Medikamenten vorliegen. Für den Insulinsensitizer Pioglitazone konnte in preliminären Versuchen ein antihyperglykämischer Effekt nachgewiesen werden.

Weitere Studien werden jedoch noch benötigt, um optimale therapeutische Strategien zur Prophylaxe und Behandlung von Gewichtszunahme und Störungen des Glukosestoffwechsels unter Behandlung mit psychotropen Substanzen entwickeln zu können.

[christoph.ebenbichler@i-med.ac.at](mailto:christoph.ebenbichler@i-med.ac.at)  
[alexander.tschner@i-med.ac.at](mailto:alexander.tschner@i-med.ac.at)