

Gewichtstoename en antipsychotica

J.M. VAN BRUGGEN, D.H. LINSZEN, P.M.A.J. DINGEMANS,
B.P.R. GERSONS

ACHTERGROND Gewichtstoename is een bijwerking van antipsychotica die kan leiden tot medicatieontrouw. Deze kan daardoor het beloop van schizofrenie negatief beïnvloeden.

DOEL In dit overzichtsartikel worden theorieën besproken die deze gewichtstoename verklaren. Daarnaast worden onderzoeken besproken die gewichtstoename als variabele hebben gemeten. Ten slotte worden adviezen gegeven om gewichtstoename bij patiënten te beperken.

METHODE Literatuuronderzoek werd verricht met behulp van Medline, de Cochrane Library en referenties van artikelen.

RESULTATEN Met name de serotonine-, histamine-, noradrenaline- en muscarinereceptorbezetting speelt een rol bij gewichtstoename als bijwerking van antipsychotica. Daarnaast spelen andere factoren een rol. Van de atypische antipsychotica geeft clozapine de meeste gewichtstoename, in afnemende mate gevolgd door olanzapine, sertindol, quetiapine en risperidon. Van de klassieke antipsychotica geven met name thioridazine en chloorpromazine gewichtstoename.

CONCLUSIES De oorzaak van gewichtstoename als bijwerking van antipsychotica is multifactorieel. Met name controle van het gewicht en voorlichting aan patiënten zijn belangrijk om de gewichtstoename te beperken en de therapietrouw te handhaven. Eventueel kan een medicatieverandering overwogen worden naar een middel dat minder gewichtstoename als bijwerking geeft.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 2, 95-104]

TREFWOORDEN antipsychotica, bijwerkingen, gewichtstoename, receptorbindingsprofiel, schizofrenie

Het bijwerkingenprofiel van antipsychotica speelt een belangrijke rol bij de keuze van een middel door de behandelend arts en de patiënt (Collaborative working group on clinical trial evaluations 1998), omdat de effectiviteit van de meeste antipsychotica vergelijkbaar is (Fleischhacker 1999). Gewichtstoename is een bekende bijwerking van antipsychotica. Onderzoeken wijzen erop dat gewichtstoename een negatief effect heeft op de medicatietrouw van patiënten met schizofrenie (Collaborative working group on clinical trial evaluations 1998), en daardoor het beloop van schizofrenie negatief beïnvloedt (Robinson e.a. 1999). Gewichtstoename als bij-

werking van antipsychotica heeft ook een negatieve invloed op de algehele gezondheid van patiënten. Zo is er een verhoogde mortaliteit als gevolg van hart- en vaatziekten, diabetes, hypertensie, galblaasaandoeningen en sommige vormen van kanker (Pi-Sunyer 1993; Bjorntorp 1985; Willett e.a. 1995; Lee e.a. 1993; Garrison & Kannel 1993). Ook kan de gewichtstoename een negatieve invloed hebben op de lichaamsbeleving van patiënten, en op het gevoel van zelfwaardering, dat mogelijk door schizofrenie toch al aangetast is. Daarom is het belangrijk deze gewichtstoename te controleren en te beperken.

Dit artikel geeft een literatuuroverzicht

over gewichtstoename als bijwerking van anti-psychoptica, waarbij achtereenvolgens aan de orde komen: de manier waarop dit literatuuroverzicht tot stand kwam, de verschillende theorieën over het mechanisme van gewichtstoename als bijwerking van anti-psychoptica, het receptorbindingsprofiel van anti-psychoptica, onderzoeken waarbij gewichtstoename als bijwerking van atypische anti-psychoptica als variabele onderzocht is, en een recente meta-analyse over gewichtstoename als bijwerking van zowel klassieke als atypische anti-psychoptica.

DE MANIER WAAROP DIT LITERATUUROVERZICHT TOT STAND KWAM

Met behulp van trefwoorden werd in Medline en de Cochrane Library gezocht naar relevante literatuur. Trefwoorden voor literatuur over gewichtstoename als bijwerking van anti-psychoptica waren: *schizophrenia, schizophrenic psychology, psychotic disorders, schizophrenia and disorders with psychotic features, body weight, weight gain, obesity, weight loss, thinness, emaciation, body weight changes, antipsychotic agent, dopamine antagonist, patient compliance, patient dropout, treatment refusal, serotonin, histamine, receptors (histamine, serotonin, adrenergic beta, neuropeptide, neuropeptide Y, muscarinic), hallucinations en delusions*. Daarnaast werden relevante referenties uit gevonden artikelen gebruikt.

Er werd een onderscheid gemaakt tussen literatuur over gewichtstoename (Medline 1966-1999) en literatuur over onderzoeken naar anti-psychoptica waarin ook de gewichtstoename is onderzocht (Medline 1991-1999). Voor de onderzoeken naar anti-psychoptica waarin ook gewichtstoename is onderzocht, werden dubbelblind gerandomiseerde studies naar atypische anti-psychoptica gebruikt die gewichtstoename in aantal kilogrammen als variabele beschreven of studies die retrospectief een berekening weergaven van een of meerdere onderzoeken. Tijdens deze literatuuranalyse werd een recente meta-analyse

gevonden over gewichtstoename als bijwerking van zowel atypische als klassieke anti-psychoptica. Deze meta-analyse bevat naast onderzoeken naar klassieke anti-psychoptica ook bovengenoemde onderzoeken, maar om de variatie in gewichtstoename en de variatie in de duur van de onderzoeken inzichtelijker te maken, is ervoor gekozen de gevonden onderzoeken in twee figuren (figuur 1 en 2) toe te voegen.

BEVINDINGEN VAN DE LITERATUURANALYSE

Uit de analyse van de literatuur naar gewichtstoename als bijwerking van anti-psychoptica komt naar voren dat de mate waarin de anti-psychoptica aan verschillende receptoren binden, de belangrijkste rol speelt bij gewichtstoename als bijwerking van de anti-psychoptica. Er zijn vier groepen receptoren die een rol lijken te spelen bij gewichtstoename veroorzaakt door anti-psychoptica: de serotonine-, histamine-, anticholinerge en de neuropeptidereceptoren (Leysen e.a. 1998; Pijl & Meinders 1996). Adrenerge receptoren lijken, mogelijk via de neuropeptidereceptoren, ook een rol te spelen en worden daarom ook vermeld, hoewel wij geen literatuur vonden over de relatie tussen adrenerge receptoren en anti-psychoptica. Het mechanisme van gewichtstoename door binding aan verschillende receptoren wordt hier verder gebruikt voor ordening van de onderzoeksgegevens.

Serotoninereceptoren Medicijnen die de serotoninetransmissie beïnvloeden, hebben een effect op de voedselinname. Stimulering van de serotoninetransmissie geeft een afname van voedselinname; blokkering van de serotoninetransmissie geeft een toename van voedselinname. Onbekend is welke van de serotoninereceptorsubtypen hiervoor verantwoordelijk zijn. Volgens een onderzoek van Leysen e.a. (1998) zou dit de $5HT_{2C}$ -receptor zijn. In een onderzoek van Aulakh e.a. (1992) stimuleerde blokkade van de $5HT_{1C}$ -, de $5HT_{2A}$ - en $5HT_{2C}$ -receptoren de voed-

selinname. Tecott e.a. (1995) vonden dat bij muizen, met een door mutatie veroorzaakte $5HT_{2C}$ -receptordeficiëntie, overgewicht ontstond door gedragsstoornissen met als gevolg een toegenomen voedselinname. Garattini e.a. (1989) vonden dat fenfluramine, een medicijn dat een $5HT_{2C}$ -agonist is, de eetlust onderdrukt bij mensen. Walsh e.a. (1994) vonden dat *m-CPP*, ook een serotonineagonist, bij mensen de voedselinname verminderde.

Histaminereceptoren Blokkade van de histamine- H_1 -receptor lijkt gerelateerd te zijn aan gewichtstoename bij mensen. Volgens een onderzoek van Leysen e.a. (1998) zou de blokkade van de H_1 -receptor kunnen bijdragen aan gewichtstoename. Onderzoeken van Bernstein (1988), Tuomisto (1994), Brady (1989) en Howarth e.a. (1984) tonen aan dat er bij mensen een verband is tussen blokkade van de H_1 -receptor en een verhoogde eetlust met als gevolg gewichtstoename. Antihistaminica, oudere antipsychotica als thioridazine en chloorpromazine, en het atypische antipsychoticum clozapine blokkeren de H_1 -receptor en zijn geassocieerd met gewichtstoename.

Muscarinereceptoren De anticholinerge effecten van antipsychotica, door binding aan de muscarinereceptoren, zijn onder andere een droge mond en dorst. Bernstein (1988) beschrijft de mogelijkheid dat als de vochtinname van patiënten sterk toeneemt en gekoppeld is aan het drinken van calorische dranken, zoals koffie en thee met suiker of frisdranken, dit een gewichtstoename geeft.

Neuropeptidereceptoren In het centrale en perifere zenuwstelsel zijn minstens drie peptiden te vinden die betrokken zijn bij de regulatie van de voedselinname bij mensen (Stahl 1998b). Dit zijn: galanine, neuropeptide-Y en leptine. Over de werking van galanine en neuropeptide-Y is minder bekend dan over leptine. Stahl (1998b) beschrijft het volgende: perifeer leptine reguleert

de insulinesecretie en het energiemetabolisme in vetcellen en skeletspieren; cortisol en insuline stimuleren leptine, en β -adrenerge agonisten reduceren leptine. Dieren en mensen met een leptinedeficiëntie lijden aan obesitas. Paradoxaal is echter volgens Stahl (1998b) het volgende: mensen die lijden aan obesitas, hebben een hoge leptinespiegel en mensen met anorexia nervosa hebben een lage leptinespiegel; na leptinetoediening aan obese muizen, en dus stijging van de leptinespiegel, neemt hun voedselinname echter af en verliezen ze gewicht. Omdat bij mensen die lijden aan obesitas de leptinespiegel langdurig verhoogd is, denkt men dat er een leptineresistentie is met niet goed functionerende leptinereceptoren (Ogawa 1999). Daarnaast bestaat het idee dat de hoogte van de leptinespiegel een maat is voor de hoeveelheid vetweefsel in de hersenen (Bromel e.a. 1998). Bromel e.a. (1998) vonden dat na aanvang van behandeling met clozapine de leptinespiegel snel steeg. Kraus e.a. (1999) hebben een onderzoek gedaan naar de samenhang tussen de leptinespiegel en behandeling met clozapine of olanzapine: twee antipsychotica die gewichtstoename kunnen geven. Zij vonden dat zowel clozapine ($p = 0.004$) als olanzapine ($p = 0.006$) een significante stijging gaven van de leptinespiegel na een behandeling gedurende vier weken, en haloperidol niet ($p = 0.54$).

Adrenerge receptoren Er zijn drie subtypen van β -adrenerge receptoren: de β_1 -receptor, die voornamelijk een cardiaal effect heeft (bètablokkers), de β_2 -receptor, die voornamelijk een pulmonaal effect heeft (bronchodilaterende bèta-agonisten), en de β_3 -receptor, die voorkomt in perifeer vetweefsel, waar hij de warmteregulatie en het energiemetabolisme reguleert. Deze β_3 -receptoren zorgen ervoor dat, in respons op noradrenaline, vet omgezet wordt in energie en warmte. Volgens de onderzoeken van Strosberg (1997) en Strosberg & Pietri-Rouxel (1996) speelt de β_3 -receptor een actieve rol in de gewichtsregulatie bij mensen, omdat deze receptor geassocieerd is met erfelijke obesitas en niet-insulineaf-

hankelijke diabetes. De stof sibutramine (een afgeleide stof van amfetamine), die adrenerge receptoren stimuleert, veroorzaakt een verhoging van perifeer noradrenaline door stimulatie van de β_3 -receptor. Deze verhoging van noradrenaline stimuleert de thermogenese en verhoging van de zuurstofconsumptie, hetgeen leidt tot gewichtsverlies. Wij vonden geen literatuur over de betekenis van deze theorie voor de gewichtstoename veroorzaakt door antipsychotica. Dit is mogelijk te verklaren door het feit dat antipsychotica niet direct binden aan de β_3 -receptor, maar via leptine de gewichtsregulatie beïnvloeden (Stahl 1998b).

Receptorbindingsprofiel van antipsychotica Om over gewichtstoename als bijwerking van de verschillende antipsychotica iets te kunnen zeggen, moet het receptorbindingsprofiel van deze medicijnen bekend zijn. Naar de receptorbinding van antipsychotica is onderzoek gedaan in vivo en in vitro door Leysen e.a. (1998) en Bymaster e.a. (1997).

In tabel 1 is de met PET-onderzoek (Photon-

TABEL 1 Affiniteit van antipsychotica voor dopamine-, serotonine-, histamine- en muscarinereceptoren

	D ₂	5HT _{2A}	5HT _{2C}	H ₁	M ₁
clozapine	2+	3+	3+	4+	3+
olanzapine	2+	3+	3+	4+	3+
thioridazine	1+	2+	-	3+	3+
sertindol	3+	4+	4+	2+	1+
chloorpromazine	2+	3+	-	4+	2+
quetiapine	2+	2+	1+	3+	2+
risperidon	3+	4+	2+	3+	1+
haloperidol	4+	2+	0	1+	1+
flufenazine	3+	2+	-	3+	1+

0-4+: geen affiniteit tot sterke affiniteit voor de betreffende receptor

Bronnen: Leysen e.a. (1998), Richelson (1996) en Bylund (1981)

Emission-Tomography) gemeten affiniteit van medicatie voor de verschillende receptoren weergegeven. In deze tabel zijn alleen antipsychotica opgenomen die behalve aan de dopaminereceptor, ook aan bovengenoemde receptoren binden die een rol spelen bij gewichtstoename.

Onderzoeken naar antipsychotica in relatie met gewichtstoename De onderzoeken die gewichtstoename als bijwerking beschreven, bleken verschillend in dosering, duur van het onderzoek en de uitkomstmaten. Een overzicht van de gevonden gewichtstoename bij deze recente onderzoeken van de nieuwere antipsychotica is te zien in figuur 1 en 2. In verband met de uiteenlopende onderzoeksduur van de gevonden onderzoeken (3 weken tot 2 jaar) is gekozen voor uitsplitsing daarvan in twee figuren. Figuur 1 toont de onderzoeken naar nieuwe antipsychotica met een duur van 6-8 weken. Er is hier gekozen voor 6-8 weken omdat die duur bij klinische trials meestal gehanteerd wordt.

Figuur 2 toont de onderzoeken met een duur van meer dan 24 weken. Daarmee wordt zichtbaar hoe de gewichtstoename over langere tijd verloopt.

Recent is een meta-analyse gepubliceerd over gewichtstoename als bijwerking van zowel atypische als klassieke antipsychotica (Allison e.a. 1999b). De uitkomsten van deze meta-analyse zijn vermeld in tabel 2. Omdat de doseringen van de antipsychotica die gebruikt worden bij onderzoek, niet altijd overeenkomen met de in de praktijk gebruikte doseringen, is er in de meta-analyse een omrekening gemaakt naar gewichtstoename passend bij de in de praktijk veel gebruikte doseringen. De getallen van deze berekening staan ook in tabel 2.

DISCUSSIE

Na bestudering van de meta-analyse over gewichtstoename als bijwerking van antipsychotica (tabel 2) kan een gradatie worden aangegeven in antipsychotica die veel of weinig gewichtstoe-

name geven; clozapine geeft de meeste gewichtstoename, daarna volgt olanzapine, dan sertindol en quetiapine. Risperidon geeft de minste gewichtstoename. Van de klassieke antipsychotica geven met name thioridazine en chloorpro-

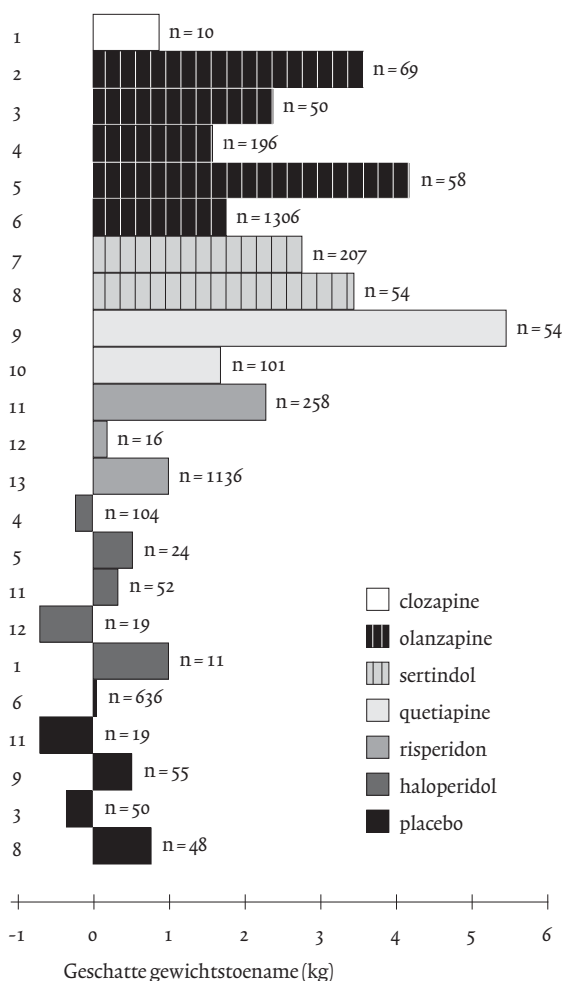
mazine gewichtstoename als bijwerking. Figuur 2 wordt door deze meta-analyse ondersteund, met een overeenkomende gradatie in antipsychotica die gewichtstoename geven. Figuur 1 wordt niet door de meta-analyse ondersteund; volgens deze figuur zou clozapine minder gewichtstoename geven dan olanzapine, sertindol en quetiapine. Een verklaring hiervoor is waarschijnlijk dat er maar één onderzoek naar clozapine in zit met een kleine steekproef (n = 10).

Tabel 1, het receptorbindingsprofiel van de antipsychotica, wordt ondersteund door de resultaten van de meta-analyse. Gelet op de binding van de antipsychotica aan de receptoren die gewichtstoename geven, is er een gradatie in de antipsychotica aan te geven overeenkomstig de gradatie in de meta-analyse.

Uit figuur 1 en 2 blijkt dat er mogelijk kleine verschillen zijn in de mate van gewichtstoename die afhankelijk zijn van de duur van het antipsychoticagebruik. Of de gewichtstoename blijft bestaan als een antipsychoticum gedurende langere tijd gebruikt wordt, is niet onderzocht. Allison e.a. (1999b) hebben in hun meta-analyse geprobeerd een schatting van de gewichtstoename over langere tijd te maken, maar door onvoldoende data werden deze schattingen te onnauwkeurig. In de toekomst zal met prospectief onderzoek het beloop van de gewichtstoename door antipsychoticagebruik op langere termijn onderzocht moeten worden.

In een onderzoek van Frankenburg e.a. (1998) komt naar voren dat er ook een verschil is tussen mannen en vrouwen in de mate van gewichtstoename bij clozapinegebruik. Er wordt echter in dit artikel niet verder op dit geslachtsverschil ingegaan.

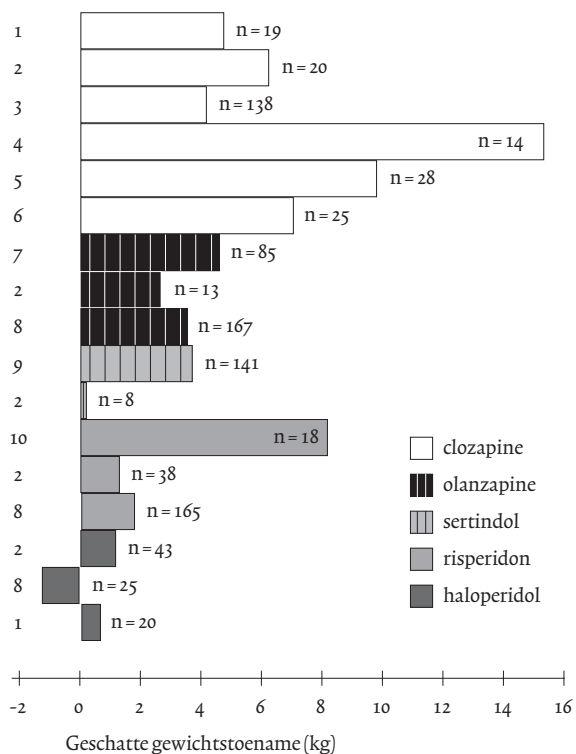
FIGUUR 1 Geschatte gewichtstoename in onderzoeken van zes tot acht weken



- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1. Kumra e.a. 1996 | 8. Van Kammen e.a. 1996 |
| 2. Beasley e.a. 1996a | 9. Borison e.a. 1996 |
| 3. Beasley e.a. 1996b | 10. Peuskens & Link 1997 |
| 4. Tran e.a. 1999 | 11. Arvanitis & Miller 1997 |
| 5. Sanger e.a. 1999 | 12. Min e.a. 1993 |
| 6. Tollefson e.a. 1997 | 13. Peuskens e.a. 1995 |
| 7. Zimbroff e.a. 1997 | |

Uit de bovengenoemde resultaten van de literatuuranalyse over het mechanisme van gewichtstoename blijkt dat de oorzaak van de gewichtstoename multifactorieel is, en onder meer te verklaren is door een toegenomen eetlust en dorst, resulterend in een toegenomen inname van calorieën, en veranderingen van het metabo-

FIGUUR 2 Geschatte gewichtstoename in onderzoeken langer dan 24 weken



- | | |
|---------------------------------------|---------------------|
| 1. Bustillo e.a. 1996 | 6. Briffa e.a. 1997 |
| 2. Wirshing e.a. 1999 | 7. Tran e.a. 1997 |
| 3. Essock e.a. 1996 | 8. Tran e.a. 1996 |
| 4. Frankenburg e.a. 1999
(vrouwen) | 9. Daniel e.a. 1996 |
| 5. Frankenburg e.a. 1998
(mannen) | 10. Kelly 1997 |

lisme onder invloed van neuro-endocriene processen. Behalve aan antipsychotica kan het toegenomen gewicht ook worden toegeschreven aan de toename van negatieve symptomen van schizofrenie met initiatiefverlies en apathie die na het verbleken van de positieve symptomen meer op de voorgrond komen. Daarnaast kan ook de klinische opname van de patiënten, met verandering van het dieet en afname van dagelijkse bezigheden, de gewichtstoename beïnvloeden. Ook de bij een psychose voorkomende zelfver-

waarlozing, die na aanvang van antipsychotische behandeling verdwijnt, kan gewichtstoename bevorderen. Sommige farmaceutische bedrijven stellen dat de patiënten bij aanvang van de antipsychotische behandeling een ondergewicht hadden (Tollefson 1997; Wirshing 1999). Om de gewichtstoename door antipsychotica bij schizofrenie in een context te plaatsen, hebben Allison e.a. (1999a) onderzocht of bij patiënten met schizofrenie meer ondergewicht voorkomt dan bij controlepersonen zonder schizofrenie. De gewichtstoename door antipsychotica zou dan een ‘gewenste’ bijwerking zijn. Zij vonden dat de patiënten met schizofrenie over het algemeen net zo veel of meer wegen als controlepersonen zonder schizofrenie. Hun conclusie is dan ook dat de gewichtstoename geen gewenst effect is van antipsychotica. De stelling van de farmaceutische bedrijven, dat bij aanvang van antipsychotische behandeling patiënten een ondergewicht hebben, wordt door deze conclusie dus niet ondersteund.

Adviezen om de gewichtstoename te beperken en te controleren zijn moeilijk te geven. Er zullen, door de veranderingen in het metabolisme door de antipsychotische medicatie, patiënten zijn die ondanks een strikt dieet en voldoende lichaamsbeweging in gewicht toenemen. Bij deze patiënten is te overwegen over te stappen op een antipsychoticum dat minder sterk gewichtstoename geeft als bijwerking, als de patiënt dit preferert. Een mogelijkheid is ook een serotonineheropnameremmer voor te schrijven die de 5HT₂- en 5HT₃-receptoren stimuleert, zoals fluoxetine, en daardoor de eetlust vermindert (Stahl 1998a). Deze mogelijkheid is echter niet ideaal, omdat men dan een extra middel geeft met weer eigen nadelige effecten en bijwerkingen, waardoor de therapietrouw van patiënten niet wordt bevorderd.

Momenteel is het beste alternatief de patiënt, voor de start van de antipsychotische behandeling, voor te lichten over de te verwachten toegenomen eetlust en dorst. Daarnaast kan men de patiënt begeleiden en actief onder-

TABEL 2 Geschatte gewichtstoename als bijwerking van antipsychotica na gebruiksduur van tien weken¹

Antipsychoticum	Geschatte gewichtstoename (kg) ²	Gemiddeld klinisch gebruikte dosering (mg) ³	Gewichtstoename (kg) bij gem. klinisch gebruikte dosering ⁴
clozapine	4,45	468,00	4,28
olanzapine	4,15	13,20	4,15
thioridazine	3,19	-	-
sertindol	2,92	-	-
chloorpromazine	2,58	-	-
quetiapine	± 2,5 ⁵	-	-
risperidon	2,10	5,90	2,00
haloperidol	1,08	9,00	1,09
flufenazine	0,43	-	-
placebo	-0,74	-	-

1. Naar Allison e.a. 1999b.

2. Resultaten van de meta-analyse zijn gecontroleerd voor onderzoeksduur en gebruikte doseringen; volgens Allison e.a. is dit de meest redelijke schatting.

3. In literatuur gevonden gemiddelde doseringen die klinisch gebruikt worden.

4. Gewichtstoename gestandaardiseerd voor de gemiddelde klinisch gebruikte doseringen.

5. Volgens minder redelijke schatting van de meta-analyse weergegeven.

steunen met betrekking tot de toegenomen eetlust en lichaamsbeweging. Men kan de patiënt bijvoorbeeld verwijzen naar een diëtist en motiveren om te gaan sporten. De effectiviteit van deze maatregelen zal in de toekomst met gecontroleerde onderzoeken onderzocht moeten worden.

Medicijnen die overgewicht bestrijden, zoals fenfluramine en sibutramine, zijn momenteel nog in ontwikkeling. Deze middelen zijn in Nederland niet beschikbaar vanwege ernstige bijwerkingen. In Nederland is alleen orlistat geregistreerd voor de behandeling van obesitas. Het effect op langere termijn (langer dan twee jaar) is onbekend. Patiënten met schizofrenie die langdurig antipsychotica moeten gebruiken en hierdoor overgewicht ontwikkelen, zullen in de toekomst mogelijk baat hebben bij deze medicijnen als effecten op langere termijn bekend worden.

Met dank aan drs. J. Lavalaye, arts-onderzoeker adolescentenkliniek AMC/De Meren, en drs. H.B. van Engelsdorp Gastelaars, psycholoog-onderzoeker AMC/De Meren, voor hun commentaar bij het tot stand komen van dit manuscript.

LITERATUUR

- Allison, D.B., Fontaine, K.R., Heo, M., e.a. (1999a). The distribution of Body Mass Index among individuals with and without schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 215-220.
- Allison, D.B., Mentore, J.L., Moonseong, H., e.a. (1999b). Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1686-1696.
- Arvanitis, L.A., & Miller, B.G. (1997). Multiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biological Psychiatry*, 42, 233-246.
- Aulakh, C.S., Hill, J.L., Yoney, H.T., e.a. (1992). Evidence for involvement of 5-HT_{1C} and 5-HT₂ receptors in the food intake sup-

- pressant effects of 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane (DOI). *Psychopharmacology*, 109, 444-448.
- Beasley, C.M.J., Sanger, T., Satterlee, W., e.a. (1996a). Olanzapine versus placebo: Results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology*, 124, 159-167.
- Beasley, C.M.J., Tollefson, G., Tran, P., e.a. (1996b). Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, 14, 111-123.
- Bernstein, J.G. (1988). Psychotropic drug induced weight gain: Mechanisms and management. *Clinical Neuropharmacology*, 11 (suppl. 1), S194-S206.
- Bjorntorp, P. (1985). Obesity and the risk of cardiovascular disease. *Annals of Clinical Research*, 17, 3-9.
- Borison, R.L., Arvanitis, L.A., & Miller, B.G. (1996). ICI 204,636, an atypical antipsychotic: Efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. Seroquel Study Group. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 158-169.
- Brady, K.T. (1989). Weight gain associated with psychotropic drugs. *Southern Medical Journal*, 82, 611-617.
- Briffa, D., & Meehan, T. (1998). Weight changes during clozapine treatment. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 32, 718-721.
- Bromel, T., Blum, W.F., Ziegler, A., e.a. (1998). Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Molecular Psychiatry*, 3, 76-80.
- Bustillo, J.R., Buchanan, R.W., Irish, D., e.a. (1996). Differential effect of clozapine on weight: A controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 153, 817-819.
- Bylund, D.B. (1981). Interactions of neuroleptic metabolites with dopaminergic, alpha adrenergic and muscarinic cholinergic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 217, 81-86.
- Bymaster, F.P., Rasmussen, K., Calligaro, D.O., e.a. (1997). In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: A novel, atypical antipsychotic drug. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (suppl. 10), 28-36.
- Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations (1998). Adverse effects of the atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (suppl. 12), 17-22.
- Daniel, D.G., Wozniak, P., Mack, R.J., e.a. (1998). Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacology Bulletin*, 34, 61-69.
- Essock, S.M., Hargreaves, W.A., Covell, N.H., e.a. (1996). Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: Results from a randomized trial. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 683-697.
- Fleischhacker, W.W. (1999). The psychopharmacology of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 12, 53-59.
- Frankenburg, F.R., Zanarini, M.C., Kando, J., e.a. (1998). Clozapine and body mass change. *Biological Psychiatry*, 43, 520-524.
- Garattini, S., Mennini, T., & Samanin, R. (1989). Reduction of food intake by manipulation of central serotonin. Current experimental results. *British Journal of Psychiatry*, 155 (suppl. 8), 41-51.
- Garrison, R.J., & Kannel, W.B. (1993). A new approach for estimating healthy body weights. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders*, 17, 417-423.
- Howarth, P.H., Emanuel, M.B., & Holgate, S.T. (1984). Astemizole, a potent histamine H₁-receptor antagonist: Effect in allergic rhinoconjunctivitis, on antigen and histamine induced skin weal responses and relationship to serum levels. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 18, 1-8.
- Kammen, D.P. van, McEvoy, J.P., Targum, S.D., e.a. (1996). A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 124, 168-175.
- Kelly, D.L., Conley, R.R., Love, R.C., e.a. (1998). Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 8, 151-159.
- Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., e.a. (1999). Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 156, 312-314.
- Kumra, S., Frazier, J.A., Jacobsen, L.K., e.a. (1996). Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1090-1097.
- Lee, I.M., Manson, J.E., Hennekens, C.H., e.a. (1993). Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *Journal of the American Medical Association*, 270, 2823-2828.
- Leysen, J.E., Janssen, P.M., Heylen, L., e.a. (1998). Receptor interactions of new antipsychotics: Relation to pharmacodynamic and clinical effects. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2, S3-S17.
- Min, S.K., Rhee, C.S., Kim, C.E., e.a. (1993). Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients: A parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Medical Journal*, 34, 179-190.
- Ogawa, Y., Masuzaki, H., & Nakao, K. (1999). Clinical implication of leptin, the obese gene product. *Internal Medicine*, 38, 210-212.
- Peuskens, J. (1995). Risperidone in the treatment of patients with

- chronic schizophrenia: A multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *British Journal of Psychiatry*, 166, 712-726.
- Peuskens, J., & Link, C.G. (1997). A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 265-273.
- Pi-Sunyer, F.X. (1993). Medical hazards of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 119, 655-660.
- Pijl, H., & Meinders, A.E. (1996). Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Safety*, 14, 329-342.
- Richelson, E. (1996). Preclinical pharmacology of neuroleptics: Focus on new generation compounds. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (suppl. 11), 4-11.
- Robinson, D., Woerner, M.G., Alvir, J.M., e.a. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 241-247.
- Sanger, T.M., Lieberman, J.A., Tohen, M., e.a. (1999). Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 79-87.
- Stahl, S.M. (1998a). How to appease the appetite of psychotropic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 500-501.
- Stahl, S.M. (1998b). Neuropharmacology of obesity: My receptors made me eat it. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 447-448.
- Strosberg, A.D. (1997). Association of beta 3-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: Current status. *Trends in Pharmacological Sciences*, 18, 449-454.
- Strosberg, A.D., & Pietri-Rouxel, F. (1996). Function and regulation of the beta 3-adrenoceptor. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17, 373-381.
- Tecott, L.H., Sun, L.M., Akana, S.F., e.a. (1995). Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature*, 374, 542-546.
- Tollefson, G.D., Beasley, C.M.J., Tran, P.V., e.a. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry*, 154, 457-465.
- Tran, P.V., Hamilton, S.H., Kuntz, A.J., e.a. (1997). Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, 407-418.
- Tran, P.V., Tollefson, G.D., Sanger, T.M., e.a. (1999). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy. *British Journal of Psychiatry*, 174, 15-22.
- Tuomisto, L. (1994). Regulation of feeding behavior, with special reference to histamine. *Journal of Physiology & Pharmacology*, 45, 469-477.
- Walsh, A.E., Smith, K.A., Oldman, A.D., e.a. (1994). m-Chlorophenyl piperazine decreases food intake in a test meal. *Psychopharmacology*, 116, 120-122.
- Willett, W.C., Manson, J.E., Stampfer, M.J., e.a. (1995). Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *Journal of the American Medical Association*, 273, 461-465.
- Wirshing, D.A., Wirshing, W.C., Kysar, L., e.a. (1999). Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 358-363.
- Zimbroff, D.L., Kane, J.M., Tamminga, C.A., e.a. (1997). Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *American Journal of Psychiatry*, 154, 782-791.

AUTEURS

J.M. VAN BRUGGEN, arts-onderzoeker adolescentenkliniek AMC/De Meren, deelonderzoek farmacotherapie van het onderzoek 'Risico- en beschermende factoren bij schizofrenie in de vroege fase'.

D.H. LINSZEN, psychiater, chef de clinique adolescentenkliniek AMC/De Meren, projectleider onderzoek 'Risico- en beschermende factoren bij schizofrenie in de vroege fase'.

P.M.A.J. DINGEMANS, klinisch psycholoog AMC/De Meren, projectleider onderzoek 'Risico- en beschermende factoren bij schizofrenie in de vroege fase'.

B.P.R. GERSONS, hoogleraar psychiatrie, AMC/De Meren, Universiteit van Amsterdam.

Correspondentieadres: drs. J.M. van Bruggen, Psychiatrisch Centrum AMC/De Meren, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam, telefoon: (020) 5667269.

E-mail: j.m.vanbruggen@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-1-2000.

SUMMARY

Weight gain and antipsychotic drugs – J.M. van Bruggen, D.H. Linszen, P.M.A.J. Dingemans, B.P.R. Gersons –

BACKGROUND Weight gain is a side effect of antipsychotic drugs. It can lead to non-compliance, which has a negative influence on the course of schizophrenia.

AIMS In this review article various theories about the mechanisms to explain this weight gain are discussed. Studies, examining weight gain as a variable, are also discussed. Finally, advise to minimize weight gain in patients is given.

METHOD Literature search was performed using Medline, the Cochrane Library and references of articles.

RESULTS Serotonin, histamine, adrenergic and muscarinic receptor binding plays a role in the mechanism of weight gain as a side effect of antipsychotic drugs. Also other factors play a role. Clozapine causes most weight gain of the atypical antipsychotic drugs, followed in descending order by olanzapine, sertindole, quetiapine and risperidone. Of the conventional antipsychotic drugs, chlorpromazine and thioridazine cause most weight gain.

CONCLUSIONS Weight gain as side effect of antipsychotic drugs is caused by multiple factors. To limit the amount of weight gain and to maintain compliance, monitoring weight and informing patients about the possibility of weight gain is important. A medication-switch to a drug with less weight gain as a side effect might be considered.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 2, 95-104]

KEYWORDS antipsychotic agents, receptor-binding profile, schizophrenia, side effects, weight gain