

Preventie en behandeling van gewichtstoename bij antipsychotica

S.R.T. Veerman, D. Cohen

Achtergrond	Metformine is het best onderzochte geneesmiddel voor de medicamenteuze behandeling van door antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename (AGG). Recent verscheen een eerste, op basis van systematisch literatuuronderzoek samengestelde richtlijn voor deze vorm van behandeling van AGG.
Doel	Presenteren van een stappenplan, gebaseerd op recente literatuur en klinische ervaring, om AGG te monitoren, te voorkómen en te behandelen.
Methode	Literatuur werd verzameld om concrete adviezen te bieden over de keuze van een antipsychoticum, over stoppen, verlagen of switchen van antipsychoticum, screening, niet-medicamenteuze en medicamenteuze interventies voor de preventie en behandeling van AGG.
Resultaten	Vooraf in het eerste jaar is tijdige signalering van AGG door regelmatige controle van belang om AGG terug te dringen. AGG kan het beste zo veel mogelijk worden beperkt door de keuze van een antipsychoticum met een gunstig metabool bijwerkingenprofiel en een zo laag mogelijke dosering. Investeren in een gezonde leefstijl levert slechts een beperkt rendement op. Metformine, topiramaat en aripiprazol bevorderen afvallen bij AGG. Van topiramaat en aripiprazol wordt een gunstig effect op positieve en negatieve restsymptomen beschreven. Liraglutide is zeer beperkt onderzocht. Nadelen van additietherapieën zijn de mogelijke bijwerkingen. Daarnaast dient men bij uitblijvend effect de additie te stoppen om onnodige polyfarmacie te voorkómen.
Conclusie	Bij herziening van de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn voor schizofrenie verdienen het opsporen, voorkómen en behandelen van AGG meer aandacht.

Zoals bekend kunnen antipsychotica leiden tot gewichtstoename. Jarenlange voortzetting van hoge doseringen antipsychotica of antipsychotische combinatiebehandelingen resulteren regelmatig in maligne obesitas met een *body-mass index* (BMI) van meer dan 35. Minder bekend zijn vier nadelige gevolgen van door antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename (AGG).^{1,2} Deze zijn:

- verminderde kwaliteit van leven door stress over gewichtstoename en een laag zelfbeeld;
- een verhoogd risico op cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen, verantwoordelijk voor 60% oversterfte bij mensen met schizofrenie;
- verkorte levensverwachting door vroegtijdig overlijden;
- verminderde medicatietrouw, wat bij meer dan de helft van mensen met schizofrenie voorkomt.

Het antidiabeticum metformine is het meest onderzochte geneesmiddel voor de medicamenteuze behandeling – preventief en therapeutisch – van AGG. Tot op heden ontbrak hiervoor een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn. In deze lacune is inmiddels voorzien: Fitzgerald e.a. (2022) stelden, op basis van systematisch

literatuuronderzoek (2008-2020) en weging van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs, een dergelijke richtlijn op.²

Preventie en vermindering van AGG bij volwassenen, jeugdigen en kinderen verdienen meer aandacht dan ze nu krijgen in de richtlijnen. Mede daardoor ontbreekt parate kennis over de indeling van antipsychotica met een gunstig en een ongunstig effect op het gewicht, het verband tussen antipsychoticumdosering en mate van gewichtstoename, én de mogelijkheid om van antipsychoticum te veranderen om AGG te voorkómen of terug te dringen.

De laatste jaren wordt vanuit de geestelijke gezondheidszorg nadruk gelegd op de gunstige psychiatrische effecten van leefstijlinterventies, die onlosmakelijk verbonden zijn met de lichamelijke gezondheid. Bovendien zijn psychiaters begrijpelijkerwijs terughoudend om medicijnen tegen bijwerkingen toe te voegen. Dat alles laat onverlet dat het van belang is om te weten wanneer men metformine wél dient voor te schrijven en hoe men dit het beste kan aanpakken. De richtlijn van Fitzgerald e.a. biedt de clinicus onvoldoende praktische handvaten over de mogelijkheden, de beperkingen bij het voor-

AUTEURS

Selene R.T. Veerman, psychiater, GGZ-team Alkmaar Centrum, GGZ Noord-Holland-Noord, en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Dan Cohen, psychiater, GGZ-team Heerhugowaard Centrum, GGZ Noord-Holland-Noord, en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Correspondentie

Dr. Selene Veerman (s.veerman@ggz-nhn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-11-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(4):259-265

schrijven van metformine en de bijbehorende controles. De alternatieven voor metformine komen evenmin aan bod. Tot slot ontbreken adviezen voor adequaat toezicht op AGG.

In dit overzichtsartikel bespreken we de meest recente literatuuroverzichten over gewichtstoename per anti-psychoticum en de effectiviteit van de verschillende strategieën om AGG te voorkómen en te behandelen. Daarnaast vullen we de richtlijn van Fitzgerald e.a. aan op het punt van de controles bij het voorschrijven van metformine en de voor- en nadelen van alternatieven voor metformine bij AGG. Op basis van onlangs verschenen literatuur en klinische ervaring besluiten we met aanbevelingen voor screening en een stappenplan voor het voorkómen en behandelen van AGG, die men bij herziening van Nederlandse multidisciplinaire richtlijnen eventueel kan benutten.

Gewichtstoename per antipsychoticum

Hoewel de meeste antipsychotica gewichtstoename veroorzaken, verschilt de gewichtstoename aanzienlijk per antipsychoticum (zie **tabel 1**). De gewichtstoename is het sterkst bij olanzapine en clozapine, gevolgd door paliperidon, risperidon en quetiapine.³⁻⁵ Daarentegen zijn er 6 middelen waarbij dit risico kleiner is: aripiprazol, amisulpride, lurasidon, cariprazine, haloperidol en brexpiprazol. Een recente meta-analyse van 18 onderzoeken met 12 antipsychotica (n = 5492) toonde aan dat gewichtstoename na 12 of meer weken behandeling met aripiprazol (oraal en langwerkend intramusculair), cariprazine of lurasidon vergelijkbaar is met die bij placebo.⁵

Voor paliperidon en risperidon vond men een gewichtstoename van krap 2 kg (1,95 kg resp. 1,82 kg).³ De korte behandelduur van gemiddeld 6 weken vormt een belangrijke beperking van de uitkomst van deze meta-analyse. Precies om die reden zijn de uitkomsten van het prospectieve cohortonderzoek gedurende 12 maanden bij 438 patiënten, behandeld met risperidon of paliperidon, van praktisch belang.⁶ Hierbij waren er drie bevindingen. Ten eerste had ruim een kwart (26,5%) van de patiënten een gewichtstoename van meer dan

5% binnen een maand. Ten tweede vlakke de initieel sterke gewichtstoename – 1,58% na 1 maand en 1,2% na 3 maanden – in de rest van het jaar af – naar 0,8% na 6 maanden en 0,57% na 12 maanden. Tegelijkertijd vonden deze onderzoekers juist een grotere gewichtstoename bij een hogere dosis in de loop van 12 maanden: per mg hogere dosis steeg de gewichtstoename van 0,16% na 1 maand tot 0,25% in maand 12. Tot slot had 37,9% van de patiënten een gewichtstoename van meer dan 7% (ongeacht het moment van meting, na 1, 3, 6 of na 12 maanden).

Relatie dosis antipsychoticum en gewichtstoename

Ook vergeleek men de gewichtstoename na 4-26 weken (gemiddeld 6 weken) behandeling (met een nieuw antipsychoticum of haloperidol) met placebo.³ Omdat deze onderzoekers het grootste aantal patiënten (n = 36.326) includeerden, gebruiken wij de gegevens van deze meta-analyse (**tabel 1**). Bij 5 middelen - risperidon, brexpiprazol, haloperidol, cariprazine en lurasidon - was er een lineaire, dosisgerelateerde gewichtstoename, met een plateau bij hogere dosering. Bij 3 middelen - olanzapine, paliperidon en aripiprazol - was er een lineaire relatie tussen dosis en gewichtstoename zonder plateau-fase in de onderzochte behandelperiode. Ook bij clozapine was er een dosisgerelateerde lineaire toename, maar het aantal patiënten was te klein voor een conclusie. Quetiapine gaf bij 600 mg de maximale gewichtstoename en juist weer minder bij hogere doses.

BEHANDELINGEN VAN AGG

Niet-medicamenteuze interventies

Fitzgerald e.a. stellen als eerste en belangrijkste algemene regel dat niet-medicamenteuze interventies de voorkeur genieten boven medicamenteuze interventies.² Hiermee benadrukken zij het belang van meer en intensiever bewegen en gezond, gevarieerd en minder calorierijk eten.

Tabel 1. Overzicht van onderzoeken van in Nederland verkrijgbare antipsychotica³

	Kenmerken van onderzoeken				Resultaten	
	Aantal studies	Aantal patiënten	Duur (week)	Dagdosing (mg)	Gewichtsverandering (kg)	Dosis-responsrelatie
Amisulpride	1	241	4	100-1200	-0,14	Vlakke curve
Cariprazine	4	1874	6	1,5-9	0,62	Plateau op 4 mg
Haloperidol	12	2044	4-8	4-20	0,73	Plateau op 8 mg
Aripiprazol	10	2694	4-12	2-30	0,97	Lineair
Brexpiprazol	4	2069	6	0,25-5	1,06	Plateau op 2 mg
Quetiapine	7	2336	6-8	75-1200	1,48	Klokvormig*
Risperidon	17	5244	4-12	2-16	1,82	Plateau op 5 mg
Paliperidon	10	3577	6-13	1,5-15	1,95	Lineair
Olanzapine	16	3575	4-8	1-40	3,62	Lineair
Clozapine	1	43	16	100-600	3,75	Lineair

* piek bij 600 mg quetiapine

Leefstijlverbetering

Hoewel leefstijlinterventies de voorkeur genieten boven polyfarmacie met een verhoogde kans op bijwerkingen, is het resultaat teleurstellend. De uitkomsten van twee meta-analyses van het effect van leefstijlverandering op het lichaamsgewicht verschillen. In een meta-analyse van 19 onderzoeken - het aantal geïncludeerde patiënten wordt niet vermeld - vond men een statistisch significant en klinisch relevante gewichtsdaaling van 2,7 kg en een daaling van de BMI met 0,87.⁷ Dit hoopvolle resultaat werd helaas niet bevestigd in een uitgebreidere meta-analyse van 41 gerandomiseerde onderzoeken (n = 4267), waarbij individuele leefstijlinterventies bij patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening slechts een kleine, klinisch niet relevante gewichtsdaaling van 0,67 kg opleverden.⁸

Deze uitkomst ondersteunt het advies van Fitzgerald e.a. om vroegtijdig metformine voor te schrijven en spreekt de eerder aangehaalde opvatting van dezelfde Fitzgerald e.a. over de algemene voorkeur voor niet-medicamenteuze interventies tegen als onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd.

Medicamenteuze interventies

Stoppen, minderen of switchen van antipsychoticum

Een meta-analyse van 40 gerandomiseerde onderzoeken liet een significante gewichtsdaaling van 1,51 kg zien na staken, verminderen van de dosis en switchen van het voorgeschreven antipsychoticum.⁹ Bij subanalyse leek overstappen naar een partiële agonist effectiever (2 onderzoeken: -3,19 kg; $p < 0,001$) dan stoppen met het antipsychoticum (31 onderzoeken: -1,57 kg; $p < 0,001$). Dosisverlaging liet geen significant verschil zien (7 onderzoeken: -0,46 kg; $p = 0,55$).

In een tweede meta-analyse van in totaal 59 onderzoeken onderscheidde men twee soorten onderzoeken.¹⁰ Ten eerste die waarbij men dóórgaan met de lopende

behandeling met eerste- of tweedegeneratieantipsychoticum vergeleek met omzetten naar aripiprazol of olanzapine. Omzetten naar aripiprazol (n = 305) gaf een gewichtsdaaling van 5,52 kg; omzetten naar olanzapine (n = 353) gaf een gewichtstoename van 2,46 kg.

Ten tweede onderscheidde men onderzoeken naar omzetten naar een ander antipsychoticum, met vóór en nameting. Overstappen naar aripiprazol (n = 488) of ziprasidon (n = 815) liet vergelijkbare gewichtsdaalingen - 1,96 kg resp. 2,22 kg - zien, terwijl omzetting naar olanzapine (n = 1424) of clozapine (n = 17) leidde tot vergelijkbare gewichtsstijgingen: 2,71 kg resp. 2,80 kg. In deze meta-analyse ontbraken de partiële agonisten brexpiprazol en cariprazine.

Additie van metformine

Indicatie. De richtlijn van Fitzgerald e.a. is uitdrukkelijk bedoeld voor situaties waarin niet-medicamenteuze interventies niet uitvoerbaar zijn en/of onvoldoende effect sorteren.² Daarnaast is vroege interventie met metformine geïndiceerd wanneer binnen één maand na het begin van een antipsychoticum $\geq 7\%$ gewichtstoename optreedt. Remming van de eetlust en verminderde productie van glucose in de lever door metformine is bij mensen met aanleg voor overgewicht vooral in de 'kritieke periode' van de eerste weken na aanvang van een antipsychoticum, wanneer de meeste bijwerkingen optreden, aangewezen om gewichtstoename te voorkomen.

Vanwege de aanzienlijke gewichtstoename - 3,62 kg resp. 3,75 kg - bij olanzapine en clozapine³ zijn deze twee middelen bij uitstek van belang om het effect van metformineadditie te onderzoeken. In twee onderzoeken was sprake van een gunstig effect van metformineadditie vergeleken met placebo in de instelfase van olanzapine: 0,8 kg resp. 5,0 kg minder gewichtstoename in twee even kleine onderzoeken (tabel 2).^{11,12} In één onderzoek naar het effect van metformineadditie in de behandelfase zag men, vergeleken met placebo, een

significant verschil in gewichtsdaling van 1,22 kg (tabel 2).¹³ Twee retrospectieve onderzoeken naar het effect van 1 jaar metformineadditie vanaf het instellen op clozapine, lieten duidelijk minder gewichtstoename - 3,9 resp. 5,4 kg - zien in de metforminegroep (tabel 3).^{14,15}

Interactie metformine, alcohol en lactaacidose. De combinatie van metformine en overmatig alcoholgebruik kan, in zeer zeldzame gevallen (schatting: 3/100.000 patiënt-jaren), leiden tot lactaacidose. Dit komt met name voor bij patiënten met één of meer contra-indicaties voor het gebruik van metformine. Hoe dat ook zij: het advies luidt om metformine alleen voor te schrijven aan geheel-onthouders of aan patiënten met incidenteel of matig alcoholgebruik: mannen: ≤ 2 eenheden/dag, vrouwen: ≤ 1 eenheid/dag.

Samenwerking eerste lijn. Voor een soepele samenwerking met de eerste lijn is het raadzaam om de huisarts op de hoogte te stellen van de indicatiestelling, het voorschrift én de bijbehorende controles, alle uitgevoerd door en onder verantwoordelijkheid van de ggz.

Bekwaamheid t.a.v. voorschrift. Wanneer geïndiceerd, dienen psychiaters en verpleegkundig specialisten zich te bekwaamen om metformine zorgvuldig voor te schrijven. Het volgende schema kan hierbij behulpzaam zijn.

CONTROLES

Nierfunctiecontrole en dosisaanpassing. Bij metformine-additie dient men de nierfunctie te controleren en zo nodig de dosis aan te passen.

- Bij verhoogd risico op nierfunctiestoornissen (bijv. ouderen): 2-4 controles/jaar.
- Bij matig gestoorde nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR): 30-60 ml/min): maximaal 2 dd 500 mg.
- Bij ernstig gestoorde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min): maximaal 1 dd 500 mg.

Vitamine B₁₂. Er bestaat een zeer kleine (< 0,0001%) kans op vitamine B₁₂-malabsorptie. Om die reden bevat de diabetesrichtlijn van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) geen vitamine B₁₂-controle. Er

zijn twee redenen om bij mensen met een psychose een regelmatige of jaarlijkse meting van de vitamine B₁₂-plasma-spiegel te overwegen:

- Er bestaan aanwijzingen voor een verhoogd risico op vitamine B₁₂-deficiëntie bij patiënten met een psychotische stoornis, zowel bij medicatienaïeve eerste psychose als bij gebruik van nieuwe antipsychotica, zoals olanzapine.¹⁶
- Het dieet van mensen met een psychotische stoornis is dikwijls ongezond en bevat vaak onvoldoende vitamine B₁₂-houdende voedingsmiddelen, zoals vlees, vis, zuivel en eieren.

Evaluatie. In de praktijk wordt medicatie (te) vaak niet gestopt bij onvoldoende effect. De richtlijn voor AGG adviseert om alleen in twee situaties de metformine te continueren.² Ten eerste bij 5% gewichtsverlies binnen 6 maanden. Ten tweede wanneer bij vroege interventie met metformine – bij ≥ 7% AGG binnen 1 maand – de gewichtstoename ook na zes maanden succesvol is afgevlakt of gestopt. Als geen van beide situaties zich voordoet, dan adviseren de auteurs om metformine na 6 maanden vanwege onvoldoende effect te staken.

Bijwerkingen. De meest vóórkomende – bij meer dan 10% van de patiënten – dosisafhankelijke bijwerkingen van metformine zijn maag-darmklachten: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en/of verminderde eetlust. Daarnaast heeft 1-10% van de patiënten last van hoofdpijn, duizeligheid en/of vermoeidheid. Nog afgezien van de subjectieve last en hinder die deze bijwerkingen veroorzaken, kunnen ze ook nog eens belemmerend werken op de beoogde gezondere leefstijl, met name meer lichaamsbeweging.

Additie van andere middelen

Topiramaat. Voor de behandeling van AGG heeft topiramaat een dosis-responsrelatie, waarbij in één onderzoek (n = 66) 200 mg als additie na 12 weken een significante gewichtsdaling gaf vergeleken met 100 mg en placebo.¹ Bij therapieresistente schizofrenie heeft additie van topiramaat het bijkomend voordeel dat het gunstig werkt op positieve en negatieve (rest)sympto-

Tabel 2. Dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van metformine op gewichtstoename door olanzapine

Eerste auteur, publicatiejaar	Opzet onderzoek		Verandering in lichaamsgewicht na 12-14 weken		
	Bij instellen op OLZ		OLZ+PBO	OLZ+MET	Verschil
	PBO	MET			
	N	N	(kg)	(kg)	(kg)
Baptista, 2006 ¹¹	20	20	+6,3	+5,5	0,8
Wu, 2008 ¹²	20	20	+6,9	+1,9	5,0
	Bij lopende OLZ-behandeling				
Baptista, 2007 ¹³	40	40	-0,18	-1,4	1,22

OLZ: olanzapine; PBO: placebo; MET: metformine; N: aantal.

Vetgedrukt: significant gunstig effect van metformine t.o.v. placebo.

Tabel 3. Retrospectief, naturalistisch onderzoek naar het preventieve effect van metformine bij het instellen op clozapine

Eerste auteur, publicatiejaar	Bij instellen op CLZ		Verandering in lichaamsgewicht					
	Opzet onderzoek		Na 6 maanden			Na 12 maanden		
	CLZ N	CLZ+MET N	CLZ (kg)	CLZ+MET (kg)	Verschil (kg)	CLZ (kg)	CLZ+MET (kg)	Verschil (kg)
Spokes, 2021 ^{14*}	42	48	nv	+6,3	0,8	+4,98	+1,11	3,87
Stogios, 2022 ¹⁵	327	69	+2,99	-0,15	3,14	+4,72	-0,67	5,38

CLZ: clozapine; MET: metformine; N: aantal; nv: niet vermeld.

*Voor de vergelijkbaarheid van de uitkomsten werden de vermelde gewichtstoenames in percentages omgerekend naar kilogrammen. Daarbij werd gebruikgemaakt van de door de auteurs vermelde formule: 'de gemiddelde gewichtstoename was 3,5%, wat overeenkomt met 2,93 kg', hetgeen omgerekend neerkomt op 0,837 kg per 1% gewichtstoename.

Vetgedrukt: gunstig effect van metformine.

men, ongeacht of patiënten met clozapine of andere antipsychotica gebruiken.¹⁷ Veelvoorkomende bijwerkingen van topiramaat zijn: paresthesieën, psychomotorische retardatie, obstipatie en vermindering van aandacht en concentratie.

Aripiprazol. Additie van aripiprazol (5-15 mg/dag) heeft na een korte behandelduur van 4 tot 24 weken een gunstig effect op het lichaamsgewicht én op totaal en *low density lipoprotein* (LDL-)cholesterol.^{1,18,19} In één meta-analyse van 9 onderzoeken (n = 505) vond men geen dosis-responsrelatie.¹⁸ Deze additiestrategie vermindert negatieve symptomen bij gebruikers van clozapine en bij andere antipsychotica dan clozapine^{19,20} en heeft een gunstig effect op clozapineresistente positieve symptomen.²⁰ Aripiprazol verlaagt de prolactineplasma-spiegel, wat de seksuele bijwerkingen door antipsychotica kan verminderen.¹⁹ Angst, acathisie of slapeloosheid zijn ongunstige bijwerkingen van aripiprazoladditie.¹⁸

Liraglutide. Toediening van injecties van deze glucagonachtige peptide (GLP)-1-agonist geeft vermindering van de eetlust en stimulatie van insulinesecretie.²¹ Het effect van liraglutide op AGG is heel beperkt onderzocht (zie **tabel 4**) (hetzelfde geldt overigens voor het neuroprotectieve effect). Onderhoudsbehandeling voor AGG lijkt noodzakelijk, omdat bij vervolgonderzoek na staken opnieuw gewichtstoename optrad. Bijwerkingen zijn vaak maag-darmstoornissen, slapeloosheid of juist vermoeidheid, duizeligheid en een reactie op de injectieplaats. Bovendien zijn de kosten hoog (bij 0,6 tot 3 mg variërend van 10 tot 52 euro per dag) en deze worden niet vergoed zolang nog geen diabetes mellitus of obesitas is opgetreden.

AANBEVELINGEN BIJ AGG

Qua diagnostiek bieden drie toongevende richtlijnen geen eenduidig advies om AGG vroegtijdig te signaleren en te monitoren:

- Jaarlijkse meting (GGZ-standaard/multidisciplinaire richtlijn 'Somatische screening bij patiënten met een ernstige psychische aandoening').²²

- Eerste jaar: meting na 4 maanden. Nadien: jaarlijkse meting (Amerikaanse vereniging voor psychiatrie).²³
- Eerste jaar: voorafgaande aan instelling op het antipsychoticum; na 6 en 12 weken antipsychoticabehandeling. Nadien: jaarlijkse meting (Nederlandse Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie).²⁴

Screening

De snelste toename in gewicht (en verstoring van het lipidspectrum) vindt plaats in het eerste jaar van de antipsychotische behandeling, waarna deze metabole veranderingen geleidelijk stabiliseren.²

Om die reden is diagnostiek van gewichtstoename met name in het eerste jaar van groot belang.

Wij adviseren twee metingen in bijbehorende frequenties:

- gewicht (omdat deze noodzakelijk is voor de berekening van de BMI);
- buikomtrek (omdat buikomvang 1 van de 5 kenmerken is van het metabool syndroom).

Daarbij dient men de volgende frequentie aan te houden:

- Nulmeting: voorafgaand aan gebruik van antipsychoticum, om uitgangswaarden vast te leggen.
- Maandelijks: gedurende de eerste 3 maanden, de periode met het hoogste risico op gewichtstoename.
- Halfjaarlijks: evaluatie na 6 maanden behandeling.
- Jaarlijks: in het tweede jaar en de daaropvolgende jaren, om de vinger aan de pols te houden.

Preventie

- Informeer vooraf elke patiënt over mogelijke gewichtstoename.
- Kies zoveel mogelijk een antipsychoticum met een lage kans op gewichtstoename: aripiprazol, amisulpride, lurasidon, cariprazine, haloperidol en brexpiprazol.³⁻⁵ Bij de gezamenlijke besluitvorming over de keuze van het middel kan de Persoonlijke Antipsychotica Keuzewijzer (de PAKwijzer) nuttig zijn (www.pakwijzer.nl).
- Voorafgaande aan de behandeling met een antipsychoticum, met name bij olanzapine, clozapine,

Tabel 4. Blind, placebogecontroleerd onderzoek naar liraglutide als behandeling van AGG bij schizofreniespectrumstoornissen²¹

Eerste auteur, publicatiejaar	Duur (weken)	Dagdosing (mg)	Inclusie		Analyse		Gewichtsverandering	
			Liraglutide N	Placebo N	Liraglutide N	Placebo N	Liraglutide (kg)	Placebo (kg)
Larsen, 2017	16	1,8	47	50	47	50	-4,7	+0,5
Whicher, 2021	26	3,0	24	23	15	19	-5,7	+0,3

N: aantal.

paliperidon, risperidon en quetiapine: zorg voor de ontwikkeling of uitbreiding van een gezonde leefstijl.¹ Adviseer gezonde voeding (de Schijf van Vijf van het Voedingscentrum) en leefregels met ten minste 5 dagen per week 30 minuten intensieve lichaamsbeweging (sporten, fietsen, schoonmaken, traplopen of tuinieren).

- Stel bij clozapine, olanzapine, paliperidon en risperidon het antipsychoticum in een zo laag mogelijke dosering in vanwege de lineaire, dosisgerelateerde gewichtstoename (clozapine, olanzapine en paliperidon) en de plateaufase bij de hoge dosis van 5 mg risperidon.³

Therapie

Niet-medicamenteuze behandeling

- Leefstijlbegeleiding en -training met een leefstijlplan (dagelijks 30 minuten bewegen, waarbij plezier en laagdrempeligheid vooropstaan, voorkeur voor combinatie van cardio- en krachttraining) en gedragsactivatie met een goede balans tussen bewegen en sport versus rust en ontspanning.^{1,25}
- Aandacht voor gezonde voeding en eetpatroon, middelengebruik en slaaphygiëne. Overweeg – evt. preventief – consultatie en/of behandeling door een gespecialiseerde diëtist psychiatrie.²⁵

Stappenplan voor medicatie

- Schakel over op een antipsychoticum met een gunstig metabool bijwerkingenprofiel, zoals aripiprazol, amisulpride of lurasidon, mits deze switch weloverwogen is met oog op het risico op terugval.^{3-5,9,10}
- Indien omzetting naar ander antipsychoticum niet uitvoerbaar is: zoek de laagst mogelijke dosering.³
- Indien AGG aanhoudt, overweeg additie van metformine: begin dosering 2 dd 500 mg.² Elke één tot twee weken verhogen met 500 mg tot 2000 mg per dag op geleide van het gewicht. Bepaal voorafgaande aan de instelling de nierfunctie (creatinine en ureum (eGFR)) en de vitamine B₁₂-plasma-spiegel en herhaal deze metingen bij de jaarlijkse metabole screening.
- Bij onvoldoende effect van metformine, kies topiramaat of aripiprazol:
- Overweeg additie van topiramaat met als streefdosering 100 tot 200 mg per dag (met name wanneer

ook therapieresistente positieve en/of negatieve symptomen bestaan).^{1,17}

- Overweeg additie van 5-15 mg aripiprazol, met name bij therapieresistente positieve en/of negatieve symptomen en/of bij seksuele bijwerkingen van antipsychotica.^{1,18-20}

Evalueer altijd na zes maanden het effect van de gevolgde (medicatie)strategie op het lichaamsgewicht.²

DISCUSSIE

De huidige richtlijnen bieden te weinig concrete handvatten om AGG te voorkomen, te behandelen en te monitoren. Hoewel gewichtstoename door antipsychotica een groot gezondheidsprobleem is, is gedegen onderzoek naar reversibiliteit van AGG beperkt. Zo zijn voedingsinterventies nog nooit apart van andere leefstijlinterventies onderzocht. Bovendien is de dosis-responsrelatie van clozapine en amisulpride, maar ook van additietherapieën weinig onderzocht. Verder ontbreekt dikwijls informatie over veel variabelen die een rol zouden kunnen spelen – langetermijneffecten van antipsychotica en additiestrategieën, mate van gewichtstoename, geslacht, leeftijd, ras, andere medicatiewijzingen (psychiatrisch en/of somatisch) en veranderingen in leefstijl. Gewichtstoename kan worden voorkómen of beperkt door het gebruik van i.h.a. meer gewichtsnutrale antipsychotica: aripiprazol, amisulpride, lurasidon, cariprazine, haloperidol en brexpiprazol. Vanwege de dosisafhankelijkheid van gewichtstoename, adviseren we bij instelling op antipsychotica die i.h.a. gewichtstoename veroorzaken – clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine en risperidon – om de laagst mogelijke dosis voor te schrijven.

Het voorkómen van gewichtstoename wint aan belang, gezien de teleurstellende resultaten van de gedegen onderzoeken naar de effecten van leefstijlverandering op het lichaamsgewicht. Leefstijlbegeleiding - leefregels met gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging - en leefstijltraining met gedragsactivatie verdienen de voorkeur boven het preventief voorschrijven van medicijnen als metformine, topiramaat of aripiprazol. Een gezonde en actieve leefstijl is immers beter voor zowel de psychische als de lichamelijke gezondheid dan polyfarmacie met potentiële bijwerkingen. Omdat leef-

stijlinterventies vaak niet voldoende zijn om obesitas te voorkómen of terug te draaien, is kennis over verschillende medicamenteuze opties essentieel.

Bij het terugdraaien van gewichtstoename blijkt overstappen naar aripiprazol of een ander meer gewicht-neutraal antipsychoticum meer effect te hebben dan stoppen of dosisverlaging van een antipsychoticum. Bij een duidelijke indicatie voor een antipsychoticum met een ongunstig bijwerkingenprofiel én $\geq 7\%$ gewichtstoename binnen een maand bij de laagst mogelijke dosering, is behandeling met metformine geïndiceerd. Liraglutide-injecties zijn voor de medicamenteuze behandeling van AGG nog onvoldoende onderzocht. De onderzoeksresultaten laten tot op heden geen meerwaarde zien t.o.v. metformine. De huidige regels voor de vergoeding van liraglutide belemmeren vooralsnog het voorschrijven ervan. Bij gewichtstoename en therapiere-sistente positieve en/of negatieve symptomen zijn topi-ramaat en aripiprazol een weloverwogen keuze. Wanneer een additiestrategie onvoldoende effect sorteert, dient men deze behandeling na een half jaar te stoppen.

CONCLUSIE

Omdat de meeste gewichtstoename in het eerste jaar van antipsychoticabehandeling plaatsvindt, adviseren we regelmatige controle van het lichaamsgewicht: voorafgaande aan de behandeling, na 1 maand, na 2, 3, 6 maanden en hierna jaarlijks. Kortom, om gezondheidsproblemen door antipsychotica zoveel mogelijk te voorkómen, dienen behandelaar en patiënt zich maximaal in te spannen om obesitas te voorkomen, te behandelen en te monitoren.

LITERATUUR

- Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, e.a. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2231-41.
- Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, e.a. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evid Based Ment Health* 2022; 25(1): 15-22.
- Wu H, Sifis S, Hamza T, e.a. Antipsychotic-induced weight gain: dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2022; 48: 643-54.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
- Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022; 399: 824-36.
- Piras M, Dubath C, Gholam M, e.a. Daily dose effects of risperidone on weight and other metabolic parameters. *J Clin Psychiatry* 2022; 83: 21m14110.
- Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, e.a. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition intervention in severe mental illness. *Br J Psych* 2017; 210: 110-8.
- Speyer H, Jakobsen AS, Westergaard C, e.a. Lifestyle interventions for weight management in people with serious mental illness: a systematic review with meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression analysis exploring the mediators and moderators of treatment effects. *Psychother Psychosom* 2019; 88: 350-62.
- Speyer H, Westergaard C, Albert N, e.a. Reversibility of antipsychotic-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 577919.
- Siskind D, Gallagher E, Winckel K, e.a. Does switching antipsychotics ameliorate weight gain in patients with severe mental illness? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2021; 47: 948-58.
- Baptista T, Martínez J, Lacruz A, e.a. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 192-6.
- Wu R-R, Zhao J-P, Guo X-F, e.a. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 352-8.
- Baptista T, Rangel N, Fernández V, e.a. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 93: 99-108.
- Spokes J, Hollingworth S, Winckel K, e.a. Metformin reduces 12-month change in body weight among people newly commenced on clozapine: a retrospective naturalistic cohort study. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 11: 20451253211000609.
- Stogios N, Maksyutynska K, Navagnanavel J, e.a. Metformine for the prevention of clozapine-induced weight gain: a retrospective naturalistic cohort. *Acta Psych Scand* 2022; doi: 10.1111/acps.13462.
- Misiak B, Frydecka D, Łaczmański Ł, e.a. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1433-41.
- Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ, e.a. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 134: 385-98.
- Zheng W, Zheng YJ, Li XB, e.a. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 628-36.
- Galling B, Roldán A, Hagi K, e.a. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017; 16: 77-89.
- Wagner E, Kane JM, Correll CU, e.a. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia – recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull* 2020; 46: 1459-70.
- Boer N de, Cahn W. Antipsychotic-induced weight gain: Is the weight over? New guidelines needed. *Acta Psychiatr Scand* 2022; 146: 185-9

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.