

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210333

Håndtering af metaboliske bivirkninger af antipsykotika

Jonathan Mathias Baier¹, Simon Bøggild Hansen¹, Sune Puggaard Vogt Straszek², Steen Bønløkke Pedersen³ & Lars Peter Nielsen¹

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Enhed for Bipolar Lidelse, Psykiatrien, Aalborg Universitetshospital, 3) Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V04210333

HOVEDBUDSKABER

- Alle antipsykotika kan medføre metaboliske bivirkninger, men risikoen varierer betydeligt mellem de forskellige præparater og fra patient til patient.
- Farmakologisk intervention mod antipsykotikainduceret vægtøgning bør overvejes ved utilstrækkelig effekt af nonfarmakologiske tiltag.
- Bivirkningsprofilen bør inddrages i overvejelserne om præparatvalg.

Skizofreni er en almindeligt forekommende og invaliderende sindslidelse, som rammer omkring 1% af befolkningen og udgør en enorm sygdomsbyrde for den enkelte og samfundet [1]. Antipsykotika er hjørnestenen i behandlingen, men er samtidig associeret med en betydelig vægtøgning og en række andre metaboliske bivirkninger [2, 3]. Dette er særdeles u hensigtsmæssigt for patienter med skizofreni, idet prævalensen af overvægt, type 2-diabetes og hyperkolesterolemie er 3-5 gange højere hos denne patientgruppe end i baggrundsbefolkningen [4]. Endvidere er den forventede levealder for patienter med skizofreni 15-25 år kortere end for baggrundsbefolkningen, hvilket hovedsageligt skyldes somatiske lidelser, herunder hjerte-kar-sygdom [5]. Selvom langtidsbehandling med antipsykotika er associeret med reduceret morbiditet og mortalitet [6], bør bivirkningsprofilen for det enkelte antipsykotikum spille en rolle for præparatvalg [3]. Formålet med denne artikel er at belyse de betydelige forskelle, der er imellem de tilgængelige præparater, og beskrive baggrunden for metaboliske bivirkninger af antipsykotika. Således kan artiklen være en støtte for klinikerne med hensyn til et præparatvalg, der medregner risikoen for metaboliske bivirkninger. Derudover vil der i artiklen komme praktiske forslag til håndtering af metaboliske bivirkninger af antipsykotika i klinikken.

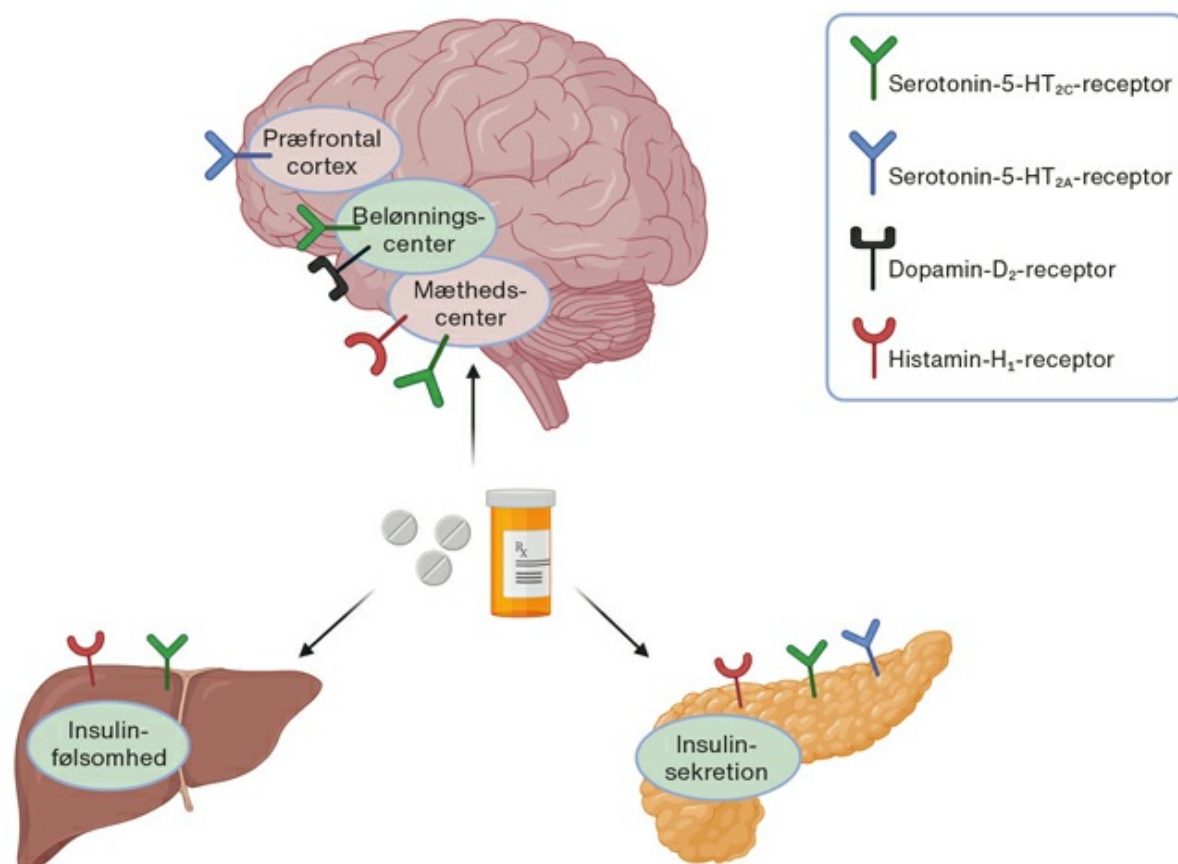
MEKANISMER

Antipsykotika inddeles traditionelt i første og andengeneration baseret på risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger. Der er imidlertid et stort overlap mellem de to grupper, hvorfor inddelingen har mindre klinisk betydning [7]. Fælles for de fleste antipsykotika er en antagonistisk effekt på dopamin-D₂-receptorer i hjernen [8]. Derudover binder antipsykotika til en bred vifte af receptorer med varierende affinitet, herunder serotonerge, histaminerge og muskarinerge receptorer [9]. Mens flere andengenerationsantipsykotikas lavere affinitet for dopamin-D₂-receptorer medfører en mindre risiko for ekstrapyramidale symptomer, øger den

højere affinitet for andre receptorer risikoen for sedation, autonome bivirkninger og ikke mindst metaboliske forstyrrelser [10].

Antipsykotikainduceret vægtøgning skyldes grundlæggende en ubalance mellem fødeindtag og energiforbrug [11]. Mekanismerne bag denne ubalance er særdeles komplekse og ufuldstændigt belyst. Såvel prækliniske som kliniske data tyder imidlertid på, at effekter, der er relateret til de enkelte præparaters receptorbindingsprofiler er associeret med metaboliske bivirkninger [8]. Således har man påvist, at en antagonistisk effekt på dopamin-D₂-receptorer, serotonin-5-HT_{2A}-receptorer, serotonin-5-HT_{2C}-receptorer og histamin-H₁-receptorer er associeret med forstyrrelser i belønnings- og mæthedscentre i hjernen og derigennem øget fødeindtag, (Figur 1) [8]. Ligeledes menes anvendelse af antipsykotika at mindske fysisk aktivitet og dermed energiforbruget, om end dette er utilstrækkeligt belyst [11]. Type 2-diabetes og dyslipidæmi forekommer ofte sekundært til vægtøgning. Særligt visse andengenerationsantipsykotika synes imidlertid at kunne påvirke fedt- og glukosemetabolismen uafhængigt af vægtøgning [10]. Således menes præparaterne i kraft af deres receptorbindingsprofiler at have en lang række perifere effekter, der bl.a. kan medføre opregulering af kolesterolsyntese, påvirkning af insulinsignaling og derigennem nedsat insulinfølsomhed [8, 10].

FIGUR 1 Antipsykotika påvirker den metaboliske regulering gennem såvel centrale som perifere mekanismer. Gennem deres effekt på receptorer i hjernen antages antipsykotika at stimulere belønningscentret, mens mæthedsfølelsen hæmmes. Perifert kan antipsykotika mindske insulinfølsomhed og påvirke insulinsekretion. Modificeret efter [8].



KLINISKE DATA

De fleste antipsykotika indebærer en risiko for metaboliske bivirkninger [3]. Der er imidlertid store forskelle mellem de enkelte præparater. I en netværksmetaanalyse sammenlignede man data om vægtøgning og ændring i koncentrationen af blodlipider og blodsukker fra 100 randomiserede kontrollerede studier (n = 25.952), hvori der indgik 18 forskellige antipsykotika, som blev sammenlignet med enten placebo eller et andet antipsykotikum [2]. Her fandt man stor variation i risikoen for metaboliske bivirkninger mellem de enkelte præparater (Figur 2). På næsten alle parametre viste clozapin og olanzapin størst uønsket effekt. I løbet af en gennemsnitlig behandlingsperiode på seks uger medførte behandling med clozapin og olanzapin den højeste gennemsnitlige vægtøgning på hhv. 3 kg (95%-konfidens-interval (KI): 1,8-4,2 kg) og 2,7 kg (95% KI: 2,4-3,1 kg). Ligeledes forårsagede særligt clozapin en betydelig stigning af fastebloodsukkerniveauet på 1,06 mmol/l (95% KI: 0,4-1,7 mmol/l) og af total kolesterolniveauet på 0,56 mmol/l (95% KI: 0,26-0,86 mmol/l). Omvendt synes enkelte præparater, bl.a. haloperidol, aripiprazol og ziprasidon, kun at indebære en lille risiko for metaboliske bivirkninger [2, 3]. Dette er i overensstemmelse med de enkelte præparaters receptorbindingsprofiler, idet clozapin og olanzapin har høj affinitet for bl.a. histamin-H1- og serotonin-5-HT_{2C}-receptorer, som mistænkes for at mediere metaboliske bivirkninger. Derimod har haloperidol ingen affinitet for serotonin-HT_{2C}-receptorer, mens partiel dopaminagonisme (bl.a. aripiprazol) synes at være associeret med mindre metabolisk risiko [8].

Data om antipsykotikas effekt på kropsvægt stammer langt overvejende fra randomiserede kontrollerede forsøg af kort varighed med voksne patienter, og effekten ved længere tids behandling er mindre belyst [12]. Dog tyder flere studier på, at den største vægtøgning finder sted i perioden umiddelbart efter behandlingens påbegyndelse [12, 13]. En mindre andel af patienterne oplever endog meget store vægtøgninger (> 7% af kropsvægten) tidligt i behandlingsforløbet, hvilket har vist sig at være prædiktivt for størrelsen af den samlede vægtøgning [13]. Endvidere har de fleste af de inkluderede patienter i de store metaanalyser kronisk sygdom, hvilket begrænser den eksterne validitet til antipsykotikanaive patienter [14]. Netop denne gruppe af patienter synes at opleve større vægtøgning end patienter, der tidligere er behandlet med antipsykotika [14]. Effekten af antipsykotika på kropsvægt er ligeledes mindre velundersøgt blandt børn og unge, men også denne patientgruppe er særdeles udsat for vægtøgning [15].

Hvorvidt anvendelse af antipsykotika bidrager til udvikling af diabetes uafhængigt af ovenstående metaboliske forstyrrelser har vist sig at være svært at afgøre. De foreliggende randomiserede kontrollerede forsøg er af for kort varighed til, at man kan afgøre, om der er en sådan sammenhæng. Man må derfor også vurdere observationelle data, hvor justering for alle potentielle konfoundere imidlertid er vanskeligt, idet skizofreni i sig selv udgør en risikofaktor [16, 17]. Samlet set tyder de foreliggende data på en 2-4 fold øget risiko. Igen ses betydelig variation mellem de enkelte præparater, idet clozapin er stærkest associeret med udvikling af type 2-diabetes [17].

FIGUR 2 Antipsykotika rangeret efter deres risiko for metaboliske bivirkninger. Farverne repræsenterer risiko for metaboliske bivirkninger. Modifieret efter [2].

Antipsykotikum	Vægt	Glukose	LDL-kolesterol
Haloperidol	Grøn	Rød	Grå
Ziprasidon	Grøn	Orange	Gul
Aripiprazol	Gul	Rød	Orange
Lurasidon	Gul	Grøn	Gul
Cariprazin	Orange	Rød	Grøn
Amisulprid	Orange	Gul	Grå
Flupentixol	Orange	Grå	Grå
Brexipiprazol	Orange	Orange	Rød
Asenapin	Rød	Gul	Grå
Risperidon og paliperidon	Rød	Orange	Rød
Quetiapin	Rød	Orange	Mørkerød
Sertindol	Rød	Orange	Grå
Clozapin	Mørkerød	Mørkerød	Grå
Olanzapin	Mørkerød	Rød	Mørkerød

LDL = lavdensitetslipoprotein.

Grøn: lav risiko.

Gul, orange, rød og mørkerød: stigende risiko for en negativ effekt på den metaboliske parameter.

Grå: utilstrækkelige data til risikovurdering.

HÅNDBLING I KLINIKKEN

På baggrund af den øgede kardiovaskulære risiko blandt patienter med skizofreni har Sundhedsstyrelsen (2014) og The British Association of Psychopharmacology (2016) formuleret retningslinjer til monitorering og håndtering af metaboliske bivirkninger af antipsykotika [18, 19]. Her anbefales det at monitorere patienterne særligt tæt i forbindelse med påbegyndelse af behandling med antipsykotika (Tabel 1). Der gøres opmærksom på, at evidensniveauet for anbefalingerne er lavt iht. standard of good practice [19]. Dog synes skærpet opmærksomhed på metaboliske bivirkninger, navnlig i begyndelsen af behandlingsforløbet, at være fornuftigt,

idet en mindre gruppe oplever meget hurtigt indsættende vægtøgning.

TABEL 1 Anbefalet monitoreringshyppighed af kardiovaskulære risikofaktorer i forbindelse med opstart af antipsykotika. Modificeret efter [18, 19].

Risikofaktor	Monitoreringshyppighed				
	inden opstart	efter opstart	efter 12 uger	efter 6 mdr.	årligt
BMI	X	Hyppigt ^a	X	X	X
Blodtryk	X	-	X	X	X
HbA _{1c}	X	-	X	X	X
Lipidprofil	X	2 uger	X	X	X
Ekg	X	2 uger	X	-	X
Rygeanamnese	Hyppigt	Hyppigt	Hyppigt	Hyppigt	Hyppigt

HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin.

a) Hvis muligt hver uge i de første 4-6 uger, herefter hver 2.-4. uge indtil 12 uger, dog min. hver 4. uge i de første 12 uger.

Livsstilsintervention spiller normalt en central rolle ved behandling af overvægt og anses som førstelinjebehandling [20]. Ved behandling af antipsykotikaindiceret vægtøgning har en sådan intervention også vist effekt i flere randomiserede kontrollerede forsøg [21]. Effekttørrelsen er i et systematisk review estimeret til 3,1 kg (95% KI: 2,2-4,0 kg), men denne type intervention kan være særdeles omkostningstung og har en usikker effekt på kardiovaskulære risikofaktorer [22].

Mens livsstilsintervention således altid bør forsøges, synes det ligeledes rationelt at gå efter den udløsende årsag til vægtøgningen. Med de store forskelle i den metaboliske risiko præparaterne imellem kan der være rationale i at skifte præparat, hvis patienten oplever metaboliske bivirkninger [19]. Evidensen på området er dog sparsom. I et randomiseret kontrolleret studie, hvor deltagerne blev randomiseret til deres igangværende behandling med olanzapin/quetiapin/risperidon eller et skift til aripiprazol observerede man størst vægttab i præparatskiftarmen (3,6 kg) med en gennemsnitlig forskel på 2,9 kg (95% KI: 1,6-4,2 kg) mellem de to grupper [23]. Med et skift følger dog en risiko for forværring af den psykiske lidelse, hvilket altid bør inddrages i overvejelserne. Desuden er den potentielle gevinst, jf. Figur 2, afhængig af den igangværende behandling, hvilket der også må tages højde for [2, 19]. I tilfælde af utilstrækkelig effekt af livsstilsintervention og evt. præparatskift bør farmakologisk intervention overvejes [20]. Jf. Dansk Endokrinologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning bør forudsætningerne for farmakologisk intervention være: 1) utilstrækkelig effekt af minimum tre måneders livsstilsintervention og 2) body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² eller ≥ 27 kg/m² og samtidig overvægtsrelateret komorbiditet [24]. I Danmark er udvalget af godkendte farmakologiske behandlingsmuligheder begrænset [25].

Anvendelse af metformin til vægttab er off label, men er den bedst undersøgte behandling til antipsykotikaindiceret overvægt [26]. I en metaanalyse af 12 randomiserede kontrollerede studier fandt man et gennemsnitligt vægttab på 3,3 kg (95% KI: 1,9-4,7 kg) ved tillæg af metformin sammenlignet med placebo [27]. Behandling med glukagonlignende peptid (GLP)-1-receptoragonister (GLP-1-RA) synes at være en lovende modalitet til behandling af overvægt [28]. Effekten af GLP-1-RA hos patienter med skizofreni er imidlertid sparsomt belyst. I et systematisk review fandt man tre randomiserede kliniske studier (n = 168), hvor man har undersøgt effekten af GLP-1-RA (exenatid og liraglutid) over for placebo på vægttab blandt patienter i behandling med antipsykotika [29]. Det gennemsnitlige vægttab var 3,6 kg (95% KI: 2,4-5,0 kg) højere i interventionsgruppen efter en behandlingstid på 16 uger, og man fandt størst effekt blandt patienter, der var i behandling med clozapin

eller olanzapin [29]. Øvrige farmakologiske behandlingsmuligheder er orlistat og naltrexon-bupropion, som imidlertid har vist beskeden, hvis nogen, effekt på vægttab hos patienter med skizofreni [20]. Deres anvendelse begrænses desuden af hyppige bivirkninger [19, 20].

KONKLUSION

Nyere studier har bidraget til at belyse betydelige forskelle i risikoen for metaboliske bivirkninger af antipsykotika [2, 3]. Clozapin og olanzapin er associeret med den største negative effekt på stort set alle metaboliske parametre [2]. Omfanget af bivirkninger kan være betragteligt og medfører en betydelig øget risiko for metaboliske komplikationer [19]. Et særligt paradoks, som er observeret i flere studier, er, at omfanget af vægtøgning synes at være associeret med klinisk effekt på den psykiske lidelse [30]. Dette komplicerer beslutningen om et eventuelt præparatskifte ud over bekymringen for potentielt behandlingssvigt hos en ellers velbehandlet patient. Omvendt har et systematisk review og en netværksanalyse vist, at forskellene i klinisk effekt mellem 32 antipsykotika var beskedne [3]. Derimod var der betydelige forskelle i bivirkningsprofil for de enkelte præparater.

Således bør de markante forskelle i risikoen for bivirkninger spille en stor rolle for valget af præparat – ikke mindst hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer. Området kræver yderligere studier, da det er vigtigt at kunne intervenere tidligt med sigte på at reducere den betydeligt øgede morbiditet og mortalitet, der ses i denne patientgruppe. Klinikerne bør være opmærksom på risikoen for metaboliske bivirkninger af antipsykotika og monitorere patienterne tæt, særligt i forbindelse med påbegyndelse af behandling [18, 19]. Dette giver mulighed for at overveje præparatskifte eller anden intervention tidligt i forløbet, hvis patienterne oplever negative metaboliske konsekvenser af den iværksatte behandling.

Korrespondance Jonathan Mathias Baier. E-mail: baier@clin.au.dk

Antaget 20. juli 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 13. september 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V04210333

SUMMARY

Management of antipsychotic-induced metabolic side effects

Jonathan Mathias Baier, Simon Bøggild Hansen, Sune Puggaard Vogt Straszek, Steen Bønløkke Pedersen & Lars Peter Nielsen

Ugeskr Læger 2021;183:V04210333

Antipsychotics are associated with significant weight gain and other metabolic side effects. There are, however, substantial differences in their propensity for causing metabolic side effects as summarised in this review. These differences are important to consider when deciding which antipsychotic to use. Given the risk of metabolic side effects, patients should be closely monitored regarding anthropometric measures and metabolic parameters. Moreover, both non-pharmacological and pharmacological interventions should be considered for treatment of antipsychotic-induced weight gain.

REFERENCER

1. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603-58.
2. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64-77.
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. 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.
4. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
5. Kugathasan P, Nielsen RE. Somatik og overdødelighed hos patienter med skizofreni. *Ugeskr Læger* 2018;180:V07170573.
6. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020;19:61-8.
7. Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E et al. Typical and atypical antipsychotics--the misleading dichotomy. *Neuropsychobiology* 2008;57:80-7.
8. Sifakis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic drugs: from receptor-binding profiles to metabolic side effects. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:1210-23.
9. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10:79-104.
10. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain. *Cells* 2019;8:1336.
11. Cuerda C, Velasco C, Merchán-Naranjo J et al. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:146-52.
12. Bazo-Alvarez JC, Morris TP, Carpenter JR et al. Effects of long-term antipsychotics treatment on body weight: a population-based cohort study. *J Psychopharmacol* 2020;34:79-85.
13. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S et al. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:255-8.
14. Bak M, Drukker M, Cortenraad S et al. Antipsychotics result in more weight gain in antipsychotic naive patients than in patients after antipsychotic switch and weight gain is irrespective of psychiatric diagnosis: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2021;16:e0244944.
15. Libowitz MR, Nurmi EL. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children. *Front Psychiatry* 2021;12:623681.
16. Holt RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;19:96.
17. Rajkumar AP, Horsdal HT, Wimberley T et al. Endogenous and antipsychotic-related risks for diabetes mellitus in young people with schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Am J Psychiatry* 2017;174:686-94.
18. Vejledning nr. 9276 af 6. maj 2014 om behandling med antipsykotiks lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser. 2014. [https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276_\(23._mar_2021\)](https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276_(23._mar_2021))
19. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes T et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol* 2016;30:717-48.
20. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines. The Role of mental health in obesity management, 2020. <https://obesitycanada.ca/guidelines/mentalhealth>.(23. mar 2021).
21. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2012;140:159-68.
22. Speyer H, Nørgaard CBH, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with

- schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World psychiatry* 2016;15:155-65.
23. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168:947-56.
 24. National Behandlingsvejledning. Non-kirurgisk behandling af svær overvægt, 2020. <https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/non-kirurgisk-behandling-af-svaer-overvaegt/> (13. maj 2021)
 25. Den nationale rekommandationsliste. Farmakologisk behandling af overvægt. Sundhedsstyrelsen, 2018.
 26. Marteene W, Winckel K, Hollingworth S et al. Strategies to counter antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:1149-60.
 27. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2016;16:341.
 28. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.
 29. Siskind D, Hahn M, Correll CU et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:293-302.
 30. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A et al. The complex relationship between antipsychotic-induced weight gain and therapeutic benefits: a systematic review and implications for treatment. *Front neurosci* 2017;11:741.