

Gewichtstoename door geneesmiddelen

Lareb ontvangt regelmatig meldingen van gewichtstoename tijdens gebruik van geneesmiddelen. Gewichtstoename kan verschillende oorzaken hebben, waaronder geneesmiddelgebruik. De belangrijkste geneesmiddelgroepen die gewichtstoename kunnen veroorzaken zijn de psychofarmaca en de orale bloedsuikerverlagende medicatie [1].

Om een causale relatie tussen het geneesmiddelgebruik en de gewichtstoename aannemelijk te maken is het nodig andere oorzaken zo veel mogelijk uit te sluiten. Indien het gewicht weer afneemt na staken van het geneesmiddel is dit een aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Wel dient rekening gehouden te worden met een grote inter-individuele spreiding in het effect van geneesmiddelen op het gewicht.

Gewichtstoename

Gewichtstoename kan het gevolg zijn van toename van het vetweefsel maar ook van vochtretentie. Gewichtstoename door een toename van het vetweefsel ontstaat doorgaans geleidelijk (weken tot maanden). Gewichtstoename door vochtretentie daarentegen, ontstaat vaak relatief snel (binnen enkele dagen) en gaat meestal gepaard met het ontstaan van perifeer oedeem en soms hartfalen.

Regulatie lichaamsgewicht

De regulatie van het lichaamsgewicht is complex en wordt bepaald door het evenwicht tussen voedselinname en energieverbruik. De regulatie van dit evenwicht vindt voornamelijk plaats in de hypothalamus.

De voedselinname wordt beïnvloed door het zien, ruiken en proeven van voedsel, sociale en emotionele factoren, prikkels vanuit het maag-darmstelsel, circulerende voedingsstoffen (bloedglucose en vrije vetzuren) en energiebehoefte. Het energieverbruik wordt bepaald door het basaalmetabolisme en lichamelijke activiteit[1,2,3].

Verschillende neurotransmitters, neuromodulators en hormonen kunnen de regulatie in de hypothalamus beïnvloeden, waaronder GABA, neuropeptide Y, serotonine, noradrenaline, dopamine, leptine en glycerol [1,2,3]. Leptine, dat wordt aangemaakt in vetweefsel, speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van overgewicht, het stimuleert onder ander het verzadigingsgevoel en leidt tot inname van minder en kleinere maaltijden [2].

Geneesmiddel-geïnduceerde gewichtstoename

Antipsychotica

Zowel klassieke antipsychotica, zoals bijvoorbeeld haloperidol, als de nieuwere atypische antipsychotica kunnen gewichtstoename veroorzaken [4].

Van de atypische antipsychotica zijn vooral clozapine en olanzapine geassocieerd met gewichtstoename, maar ook bij quetiapine en risperidon is het wel beschreven.[1, 4].

Het exacte mechanisme van de gewichtstoename bij antipsychotica is onbekend. Met clozapine is vrij veel onderzoek gedaan, mogelijke verklaringen zijn beïnvloeding van de leptine spiegel en polymorfisme [1].

Orale bloedsuikerverlagende middelen.

Orale bloedsuikerverlagende middelen, waaronder sulfonylureum-derivaten en thiazolidine-derivaten, kunnen gewichtstoename veroorzaken[1,5]. Er zijn hiervoor diverse verklaringen te geven: Eén daarvan is een stimulatie van de eetlust door hypoglycaemie [1]. Daarnaast leidt een verhoogde insulinegevoeligheid en/of een hogere productie van insuline tot een meer stabiele glucosespiegel en daarmee verminderde glycosurie en een efficiënter energieverbruik [1].

Thiazolidinederivaten kunnen verder de aanmaak van vetweefsel stimuleren en vochtretentie veroorzaken[1].

Naast het gebruik van orale antidiabetica kan ook intensief gebruik van insuline (≥ 3 injecties per dag) leiden tot gewichtstoename, zowel bij diabetes mellitus type I als bij type II [1]. Insuline stimuleert namelijk de lipogenese en remt de lipolyse en de afgifte van vrije vetzuren uit vetweefsel [5]. Daarnaast geldt ook hier dat bij een betere bloedsuikerregulatie minder energie verloren gaat.

Antidepressiva

Gewichtstoename is een frequent gerapporteerde klacht bij patiënten die behandeld worden met antidepressiva, zowel bij de tricyclische antidepressiva als bij selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs). De gewichtstoename kan het gevolg zijn van de depressie zelf, maar ook het herstel van een depressie kan gepaard gaan met gewichtstoename, doordat een afgenomen eetlust zich weer normaliseert [6,7].

Daarnaast zijn verschillende mogelijke mechanismen gesuggereerd in de literatuur. Tricyclische antidepressiva zouden de smaakbeleving veranderen en het basaalmetabolisme vertragen [6,7]. SSRIs zouden de eetlust stimuleren, met een voorkeur voor koolhydraatrijk voedsel. Het risico op gewichtstoename neemt toe met de duur van de behandeling en wordt vaker gezien bij vrouwen dan bij mannen [1,6,7]. Er lijken subtiele verschillen te zijn in de mate waarin de individuele SSRIs gewichtstoename veroorzaken maar deze zijn niet significant [8]. Naast gewichtstoename wordt ook gewichtsafname beschreven bij gebruik van SSRIs.

Lithium

Bij langdurige behandeling met lithium wordt regelmatig aanzienlijke gewichtstoename gezien. Mogelijke oorzaken zijn een verminderde schildklierfunctie, een toegenomen dorstgevoel (consumptie van veel calorierijke

dranken kan leiden tot gewichtstoename), effecten op het koolhydraat- en lipidenmetabolisme en stabilisatie van de stemmingsstoornis met normalisering van een verminderde eetlust [6,10]

Anti-epileptica

Gewichtstoename is een frequent optredende bijwerking van gebruik van anti-epileptica. Vooral bij valproïnezuur, vigabatrine en gabapentine zou gewichtstoename een probleem zijn [3]. In tegenstelling tot deze anti-epileptica geeft topiramaat juist gewichtsverlies. Het mechanisme achter deze gewichtstoename is niet geheel duidelijk en verschilt per anti-epilepticum.

Er zijn verschillende hypothesen over het ontstaan van gewichtstoename bij gebruik van valproïnezuur. In verschillende studies werd een verlaagde glucosespiegel gevonden tijdens gebruik van valproïnezuur. Dit zou tot een toename van de eetlust leiden, met gewichtstoename ten gevolg. Daarnaast stimuleert valproïnezuur de werking van gamma-aminoboterzuur (GABA), wat een toename van de koolhydraatconsumptie veroorzaakt en het energieverbruik vermindert [3]. Ook gabapentine en vigabatrine stimuleren de werking van GABA[3].

Bij gebruik van carbamazepine is gewichtstoename niet altijd het gevolg van toename van het vetweefsel. Ook vochtretentie is namelijk een bekende bijwerking van carbamazepine[3,6].

Orale glucocorticoïden

Als gevolg van de glucocorticoïde eigenschappen wordt enerzijds de lipolyse gestimuleerd wat mogelijk leidt tot gewichtsafname, anderzijds verandert de vetverdeling over het lichaam. In de nek, de romp en het gezicht vindt vetstapeling plaats, terwijl aan de extremiteiten sprake is van vetverlies (syndroom van Cushing) [5]. Hierbij worden echter ook andere klinische verschijnselen gezien zoals veranderingen in de haargroei, een verhoogde bloeddruk, huidafwijkingen en bloedingen. Daarnaast hebben orale glucocorticoïden ook een mineralocorticoïde werking, waardoor zout en waterretentie kan optreden.

Anticonceptiva en hormoonsuppletie

Hormonale anticonceptie en hormoonsuppletie kan vochtretentie tot gevolg hebben, wat kan resulteren in een toename van het gewicht. Daarnaast ontstaat soms gewichtstoename, doordat sommige progestagenen een mild androgene werking hebben, wat kan leiden tot enige toename van de eetlust en het gewicht [5,6,10]. In onderzoek naar gewichtsveranderingen bij gebruik van orale anticonceptie (20µg ethinylestradiol/ 100 µg levonorgestrel) versus placebo werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen [11]. In een ander onderzoek naar gewichtsveranderingen werden verschillen gezien tussen medroxyprogesteron depot en orale anticonceptie. Bij 44% van de vrouwen die medroxyprogesteron gebruikten was er sprake van een gewichtsstijging van meer dan 5% van het uitgangsgewicht, dit percentage bedroeg 30% bij vrouwen met orale anticonceptie. Indien er in de eerste drie maanden al een aanzienlijke gewichtsstijging vastgesteld werd (>5% van het uitgangsgewicht) was dit voorspellend voor een forse gewichtsstijging na één jaar [12]. Weer ander onderzoek liet zien dat vrouwen met een hogere BMI (body mass index) ook een

grotere kans lijken te hebben op gewichtstoename tijdens gebruik van medroxyprogesteron [13].

Bètablokkers

Bètablokkers kunnen de cardiac output verlagen, waardoor vochtretentie kan optreden, wat weer leidt tot gewichtstoename.

Ook ontstaat gewichtstoename bij bètablokkers mogelijk door een vertraging van het basaalmetabolisme [6]. Als mechanismen worden genoemd: een verminderde thermogenese [6], een verminderde activiteit van het sympathische zenuwstelsel en een vermindering van de fysieke activiteit door vermoeidheid en kortademigheid door bètablokkers [1].

Alfa 2 agonisten

Clonidine is een alfa 2 agonist. Stimulatie van deze receptor leidt in dierexperimenteel onderzoek tot toename van de eetlust en het gewicht, in de Amerikaanse productinformatie van CatapressanTTS[®] wordt gewichtstoename vermeld als vaak voorkomende bijwerking [14].

Andere oorzaken

Behalve geneesmiddelgebruik kunnen ook diverse aandoeningen en andere oorzaken gewichtstoename geven [9, 15, 16]. Deze kunnen het gevolg zijn van een veranderd eet- en leefpatroon of kunnen een symptoom zijn van een onderliggende aandoening.

Hypothyreoïdie

Door een verminderde werking van de schildklier wordt het algemene lichaamsmetabolisme vertraagd en is er sprake van een verminderd energieverbruik, ophoping van vet en vochtretentie. De eetlust kan ook verminderd zijn, waardoor de gewichtstoename voor de patiënt heel verwarrend kan zijn.

Ziekte van Cushing

Door een stijging van de cortisolspiegels treedt vetophoping op en verandert de vetverdeling

Verder kan gewichtstoename onder andere voorkomen als gevolg van ongezonde leefgewoonten, stoppen met roken en als gevolg van het toenemen van de leeftijd (afnemende metabolisme in combinatie met verminderde lichamelijke inspanning).

Lareb-databank

Gewichtstoename

Begin september 2007 bevat de Lareb-databank 725 meldingen van gewichtstoename.

Psychofarmaca zijn veruit het meest frequent geassocieerd met gewichtstoename, maar ook anti-epileptica, bèta-blokkers en cholesterolsyntheseremmers worden met gewichtstoename in verband gebracht.

Referenties

1. Malone M. Medications associated with weight gain. *Ann Pharmacother.* 2005 Dec;39(12):2046-55. Epub 2005 Nov 8
2. Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain. *Science.* 2005 Jan 21;307(5708):375-9.
3. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Safety* 2001; 24 (13): 969-978
4. Newcomer JW: Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19(suppl 1):1-93
5. Informatarium Medicamentorum 2007, via kombirom. www.kombirom.nl
6. Dukes MGN, Aronson JK. Meyler's side effects of drugs 14th ed 2000
7. Harvey BH, Bouwer CD. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol.* 2000 Mar-Apr;23(2):90-7.
8. Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 2004 Oct;65(10):1365-71.
9. van Leusden HAIM ed. Diagnostisch Kompas. College voor Zorgverzekeringen. 2003
10. dossier anticonceptie, via kombirom. www.kombirom.nl
11. Coney P, Washenik K, Langley RG, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception.* 2001 Jun;63(6):297-302.
12. Risser WL, Geftler LR, Barratt MS, Risser JM. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. *J Adolesc Health.* 1999 Jun;24(6):433-6.
13. Bonny AE, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM, Secic M, Cromer BA. Weight gain in obese and nonobese adolescent girls initiating depot medroxyprogesterone, oral contraceptive pills, or no hormonal contraceptive method. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Jan;160(1):40-5.
14. Drug Review Package Catapres-TTS (clonidine hydrochloride) Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Approval Date: 9/6/96
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/96/18891-S015_CATAPRES-TTS%20TRANSDERMAL%20THERAPEUTIC%20SYSTEM_PRNTLBL.PDF
15. weight gain- unintentional. Medline plus medical encyclopedia
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/encyclopedia.html>
16. www.voedingscentrum.nl

Zie ook:

Bijl AMH. Diabetes door atypische antipsychotica; niet alleen door gewichtstoename. Pharm weekbl 2006 141(5):164-165

http://www.lareb.nl/documents/pw2006_2155.pdf

Diabetes Mellius en Atypische antipsychotica

http://www.lareb.nl/documents/mt_antpsych_DM.pdf

SSRIs and weight gain. augustus 2003

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2003_2_ssrjs.pdf

Passier JLM, van Puijebroek EP. Wat is er bekend over gewichtstoename bij gebruik van paroxetine? Vademecum voor huisartsen

http://www.lareb.nl/documents/huisvad2005_1940.pdf