

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leitung: Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

**Metformin zur Prophylaxe der
Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

von Iris Flurina Haller
geboren in Stuttgart

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Bernhard Connemann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hayrettin Tumani

Tag der Promotion: 14.11.2014

Für Lilly, Elena und Tino

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
1.1 Antipsychotika in der Therapie schizophrener und affektiver Störungen.....	1
1.2 Die Rolle des Histamins bei der Nahrungsaufnahme.....	4
1.3 Therapie des Antipsychotika-induzierten Übergewichtes	5
1.4 Metformin: Indikation, Wirkung und Nebenwirkung	6
1.5 Metformin und Körpergewicht.....	9
1.6 Fragestellung	10
2. Patienten und Methoden	11
2.1 Identifizierung von Patienten mit einer Metformin-Medikation	11
2.2 Identifizierung und Matching der Kontrollgruppe	12
2.3 Datenerhebung.....	14
2.4 Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Patienten mit einer Metformin-Medikation und Kontrollen.....	19
3.2 Gewichtsverlauf.....	24
4. Diskussion	29
4.1 Methodik.....	29
4.2 Patienten mit einer Metformin-Medikation und Kontrollen.....	31
4.3 Gewichtsverlauf.....	33
4.4 Schlussfolgerung	38
5. Zusammenfassung	39
6. Literaturverzeichnis.....	40
Danksagung	53
Lebenslauf	54

Abkürzungsverzeichnis

5-HT _{2C} -Rezeptor	Serotonin-Rezeptor
ANOVA	Analysis of variance: Varianzanalyse
BIGPRO	Biguanides and Prevention of Risks in Obesity
BMI	Body-Mass-Index
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CI	Konfidenzintervall
d	Tag
df	Anzahl der Freiheitsgrade
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
et al.	und andere
F	Teststatistik der Varianzanalyse
F2	bezeichnet im System der ICD-10 Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises (Schizophrenien, schizotype und wahnhafte Störungen)
F3	bezeichnet in der ICD-10 affektive Störungen
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
Histamin-H ₁ -Rezeptor	ein Histamin-Rezeptor
Histamin-H ₂ -Rezeptor	ein Histamin-Rezeptor
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th edition. Diagnoseklassifikations- und Verschlüsselungssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO)
IDF	International Diabetes Federation
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
kJ	Kilojoule
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
m	Meter
Max	Maximum
Min	Minimum

MJ	Megajoule
n	Anzahl
NMDA-Rezeptor	ein ionotroper Glutamatrezeptor
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r^2	Bestimmtheitsmaß
SD	Standardabweichung
t	Teststatistik des Student-t-Tests
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
α	Signifikanzniveau
α_2 -Adrenozeptor	ein präsynaptischer Adrenalin- und Noradrenalin-Rezeptor

1. Einleitung

1.1 Antipsychotika in der Therapie schizophrener und affektiver Störungen

Atypische Antipsychotika gelten in der Behandlung der Schizophrenie als Medikamente der ersten Wahl (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2006, Khan et al. 2010). Im Vergleich zur ersten Generation der Antipsychotika, den Typika, verursachen sie seltener extrapyramidal-motorische Störungen bei guter Wirksamkeit auf die Positiv- sowie Negativsymptomatik der Schizophrenie (Leucht et al. 2009). Unter Positivsymptomen werden unter anderem Wahn, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit oder Misstrauen und unter Negativsymptomen Affektverarmung, emotionaler und sozialer Rückzug, stereotypes Denken und erschwertes abstraktes Denkvermögen oder mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit zusammengefasst (Crow 1980, Andreasen und Olsen 1982, Kay et al. 1987). Aufgrund ihrer Wirksamkeit auf die Negativsymptome einer Schizophrenie werden atypische Antipsychotika ebenfalls häufig bei affektiven Störungen mit depressiver Symptomatik eingesetzt (Komossa et al. 2010).

Allerdings wirken sich zahlreiche atypische Antipsychotika, zu denen unter anderem Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon gehören, ungünstig auf den Lipid- und Glukosehaushalt aus und bewirken bei vielen Patienten eine starke Gewichtszunahme (Henderson et al. 2000, Taylor und McAskil 2000, Baptista et al. 2002, Baptista et al. 2011). In der CATIE-Studie wurden 1493 an Schizophrenie erkrankte Patienten untersucht, wovon 30% unter Olanzapin innerhalb von 18 Monaten um mindestens 7% ihres ursprünglichen Körpergewichtes zunahmen (Lieberman et al. 2005). Die Gewichtszunahme unter Olanzapin betrug im Mittel 0,9 kg pro Monat (Lieberman et al. 2005). Die atypischen Antipsychotika sind eine sehr heterogene Gruppe und wirken sich unterschiedlich stark auf das Körpergewicht aus (Leucht et al. 2009, Lee und Jeong 2011, Das et al. 2012). Wie aus **Abbildung 1** hervorgeht, haben Clozapin und Olanzapin den größten gewichtssteigernden Effekt. Zu den Medikamenten mit geringerer, jedoch ebenfalls relevanter Gewichtszunahme gehören Quetiapin und Risperidon (Allison et al. 1999, Taylor und McAskil 2000, Baptista et al. 2002, Rummel-Kluge et al. 2010). Ziprasidon und Aripiprazol scheinen den geringsten

gewichtssteigernden Effekt aufzuweisen oder sogar keine Gewichtszunahme zu verursachen (Taylor und McAskill 2000, Baptista et al. 2004).

Allison et al. beschrieben eine Gewichtszunahme nach 10 Wochen unter Clozapin von 4,45 kg, unter Olanzapin von 4,15 kg und unter Risperidon von 2,10 kg (Allison et al. 1999). Neben atypischen Antipsychotika können auch andere psychotrop wirkende Substanzen wie Antidepressiva oder Antiepileptika zu einer Gewichtszunahme und den damit verbundenen Risiken führen (Serretti und Mandelli 2010).

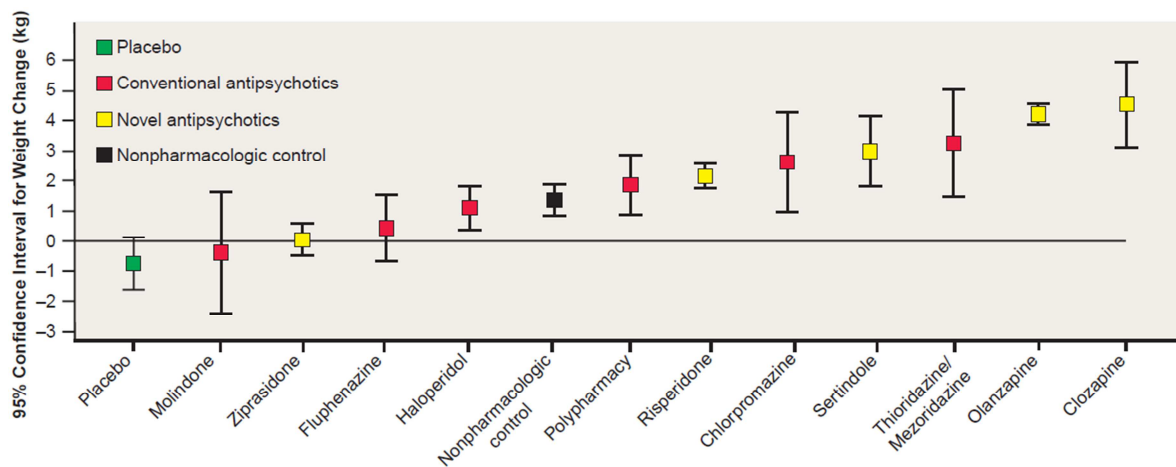


Abbildung 1: 95%-Konfidenzintervall der Gewichtsveränderung nach 10 Wochen für Placebo (grün), nicht pharmakologische Kontrolle (schwarz), konventionelle Antipsychotika (erste Generation der Antipsychotika, Typika) (rot) und neue Antipsychotika (atypische Antipsychotika) (gelb) (Allison et al. 1999, S. 1690).

Die Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie scheint unter anderem durch eine Steigerung des Appetits mit resultierender erhöhter Nahrungsaufnahme bedingt zu sein (Baptista 1999, Baptista et al. 2008, Khan et al. 2010). So litten zum Beispiel bei der Einnahme von Clozapin oder Olanzapin 50% der insgesamt 74 Patienten einer Studie zum Zusammenhang von Essverhalten und BMI unter Heißhungerattacken (Theisen et al. 2003). Durch die erhöhte Nahrungsaufnahme wird der Energiehaushalt des Körpers negativ beeinflusst und die Energieaufnahme über die Nahrung übersteigt den Energieverbrauch durch den Grundumsatz und die körperliche Aktivität. Auf Dauer kommt es zu einer vermehrten Einlagerung von Energiespeichern wie Fettgewebe und damit zu einer Erhöhung des Körpergewichtes. Dies kann zu Übergewicht und Adipositas führen. Übergewicht ist definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) zwischen 25 kg/m² und

29,9 kg/m². Adipositas wird in drei Schweregrade eingeteilt: Adipositas Grad I umfasst BMI-Werte zwischen 30-34,9 kg/m², Adipositas Grad II BMI-Werte zwischen 35-39,9 kg/m² und Adipositas Grad III beziehungsweise Adipositas permagna BMI-Werte ab 40 kg/m².

Psychische Erkrankungen können über krankheitsassoziierte Faktoren wie Antriebsmangel und Motivationsverlust sowie über die oben erwähnte Appetitsteigerung durch Medikamente zu einer Gewichtszunahme beitragen. Auch die sedierende Wirkung einiger antipsychotischer Medikamente begünstigt womöglich eine Gewichtszunahme, so kann zum Beispiel auch der langfristige Gebrauch von Benzodiazepinen zu einer Gewichtszunahme führen (Lüllmann et al. 2006 a).

Bei psychisch Erkrankten scheint deshalb die Prävalenz von Übergewicht, Adipositas, Diabetes mellitus oder des metabolischen Syndroms größer zu sein als in der Normalbevölkerung (Baptista et al. 2002, De Hert et al. 2009, Subashini et al. 2011). So sind beispielsweise bis zu 60% der schizophren Erkrankten und bis zu 68% der bipolar erkrankten Menschen übergewichtig (Kolotkin et al. 2008). In einer naturalistischen Studie der Universität Marburg waren 49,7% der 151 untersuchten stationären Patienten in einem psychiatrischen Rehabilitationszentrum übergewichtig (Theisen et al. 2001).

Übergewicht und Adipositas gelten als kardiovaskuläre Risikofaktoren und können zu schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen führen (Lee und Jeong 2011). Die abdominelle Adipositas ist ein Bestandteil des metabolischen Syndroms, welches durch Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Insulinresistenz gekennzeichnet ist und als Risikofaktor für Arteriosklerose gilt (Hasnain et al. 2010). Demzufolge sind auch Mortalität und Morbidität Übergewichtiger erhöht. Es kann zusätzlich zu Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie zu koronarer Herzkrankheit, Schlaganfällen oder Osteoarthritis kommen (Taylor und McAskill 2000, Baptista et al. 2002).

Durch das Übergewicht ist aber nicht nur das kardiovaskuläre Risiko der Betroffenen erhöht. Die Patienten leiden außerdem häufig unter einer Herabsetzung ihres Selbstwertgefühles. Das Übergewicht kann zu einer Abnahme der Therapieadhärenz der Erkrankten führen (Miller 2009, Lee und Jeong 2011). Es kann dadurch zu einer frühzeitigen Beendigung der antipsychotischen Therapie mit dem Risiko einer Exazerbation der zugrunde liegenden Erkrankung kommen. Die von Lieberman et al. 2005 veröffentlichte CATIE-Studie zeigte, dass die Abbruchraten bei der Einnahme von

Antipsychotika hoch sind. Durchschnittlich 74% der Patienten beendeten vorzeitig ihre antipsychotische Therapie (Lieberman et al. 2005). Der BMI schien dabei ein Prädiktor für die Non-Compliance der Patienten zu sein, so nahmen adipöse Patienten mehr als doppelt so häufig ihre Medikation nicht ein als normalgewichtige Patienten (Weiden et al. 2004). In der Behandlung der Schizophrenie ist die Non-Compliance äußerst problematisch, da die Nichteinnahme der Medikamente ein Rezidiv hervorrufen könnte (Weiden und Olfson 1995, Weiden et al. 2004). Aus diesem Grund sind bei einer Schizophrenie die dauerhafte Medikamenteneinnahme und die Therapieadhärenz der Patienten entscheidend für den Therapieerfolg.

Die Gewichtszunahme unter atypischen Antipsychotika und das damit assoziierte metabolische Syndrom gelten als die Hauptprobleme der Therapie psychisch erkrankter Patienten und haben mit der Etablierung der atypischen Antipsychotika als Therapie der ersten Wahl in der Behandlung der Schizophrenie erheblich und zunehmend an Bedeutung gewonnen (Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b, Baptista et al. 2007).

1.2 Die Rolle des Histamins bei der Nahrungsaufnahme

Zahlreiche Interaktionen von Antipsychotika mit Peptiden, Hormonen und Neurotransmittern können zu einer Appetitsteigerung führen (Baptista et al. 2008, Werneke et al. 2013). Die unterschiedliche Wirkung der Medikamente auf das Körpergewicht scheint durch eine unterschiedliche Affinität der atypischen Antipsychotika zu Rezeptoren im zentralen Nervensystem bedingt zu sein (Baptista et al. 2002). Sie entfalten dabei ihre Wirkung unter anderem über die Neurotransmittersysteme des Histamins, des Serotonins und des Acetylcholins (Hasnain et al. 2010, Teff und Kim 2011). Auch das Antidepressivum Mirtazapin blockiert beispielsweise Histamin-H₁-Rezeptoren, Serotonin-Rezeptoren und α_2 -Adrenozeptoren (Nutt 2002). Eine Appetitsteigerung scheint dabei durch die Blockade des Histamin-H₁-Rezeptors und des 5-HT_{2C}-Rezeptors hervorgerufen zu werden (Nutt 2002).

Der Neurotransmitter Histamin und seine Rezeptoren sollen eine wichtige Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme spielen (Masaki und Yoshimatsu 2009, Masaki und Yoshimatsu 2007). Eine fundamentale Bedeutung bezüglich der

Gewichtszunahme scheint dabei die Blockade von Histamin-H₁-Rezeptoren zu spielen (Deng et al. 2010, Veselinović und Himmerich 2010). So weisen Clozapin und Olanzapin, die atypischen Antipsychotika mit dem größten Risiko einer Gewichtszunahme, eine höhere Affinität zum Histamin-H₁-Rezeptor auf als vergleichsweise wenig auf das Körpergewicht wirkende atypische Antipsychotika wie Ziprasidon oder Aripiprazol (Baptista et al. 2002, Rummel-Kluge et al. 2010). Metaanalysen zeigten außerdem eine starke Korrelation zwischen antipsychotischer Histamin-H₁-Rezeptor-Affinität und Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme (Kroeze et al. 2003, Matsui-Sakata et al. 2005). Antagonisten des Histamin-H₁-Rezeptors scheinen eine Gewichtszunahme zu verursachen, während Histamin-H₁-Agonisten diese vermindern sollen (Masaki und Yoshimatsu 2010, Han et al. 2008). Auch die Ergebnisse einer Studie, bei welcher Histamin-H₁-Rezeptor-Knockout-Mäuse durch vermehrte Nahrungsaufnahme adipös wurden, belegen eine fundamentale Rolle des Histamin-H₁-Rezeptors in der Gewichtsregulation (Masaki et al. 2004).

1.3 Therapie des Antipsychotika-induzierten Übergewichtes

Eine anerkannte Standardtherapie des Antipsychotika-induzierten Übergewichtes liegt bisher nicht vor (Hasnain et al. 2010). Um das gesundheitliche Risiko des Antipsychotika-induzierten Übergewichtes zu reduzieren, wurden bisher unterschiedliche therapeutische Ansätze verfolgt. Zum einen hat man durch Lifestyle-Interventionen oder Diätpläne versucht, einer Gewichtszunahme entgegen zu wirken (Aquila und Emanuel 2000, Das et al. 2012, Werneke et al. 2013). Durch gezielte Ernährungsberatung, Gesundheitsschulungen, Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und kalorienarmer Nahrung von durchschnittlich 8 374 kJ (2 kcal) blieb das Körpergewicht von 31 Patienten mit Schizophrenie über einen Zeitraum von einem Jahr konstant (Aquila und Emanuel 2000).

Zum anderen wurden auch pharmakologische Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung eingesetzt. Eine Umstellung der Medikation von Olanzapin auf Medikamente mit einem geringerem Risiko einer Gewichtszunahme, wie Aripiprazol oder Quetiapin, brachte eine mittlere Gewichtsabnahme von 1,94 kg (Mukundan et al. 2010). Allerdings scheint Olanzapin im Vergleich zu Aripiprazol und Quetiapin auch eine bessere Wirkung auf die

Positiv- sowie Negativsymptomatik einer Schizophrenie zu besitzen (Leucht et al. 2009). Die Medikamentenumstellung als therapeutische Maßnahme des Antipsychotika-induzierten Übergewichtes könnte eine Verschlechterung der Symptomatik der Betroffenen zur Folge haben und steht deshalb in vielen Fällen als therapeutische Option nicht zur Verfügung (Hasnain et al. 2010).

Das Antidiabetikum Metformin, der NMDA-Rezeptor-Antagonist Amantadin, das noradrenerge Antidepressivum Reboxetin, das Antikonvulsivum Topiramat, das Anorektikum Sibutramin und der Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist Nizatidin wurden bereits in Studien eingesetzt, um Antipsychotika-induziertes Übergewicht zu reduzieren (Baptista et al. 2004, Baptista et al. 2008, Maayan et al. 2010, Poyurovsky et al. 2007). Metformin gilt hierbei als eines der vielversprechendsten Medikamente, da es nicht nur das Körpergewicht beeinflusst, sondern sich ebenfalls günstig auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren auswirkt (Bushe et al. 2009, Khan et al. 2010, Praharaj et al. 2011).

1.4 Metformin: Indikation, Wirkung und Nebenwirkung

Das lange bekannte orale Antidiabetikum Metformin ist derzeit für die Therapie von Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen und gilt als erste Wahl bei übergewichtigen Diabetikern (Lüllmann et al. 2006 b, Renda et al. 2013, Golay 2008). In den „Global Guidelines“ für Diabetes mellitus Typ 2 aus dem Jahre 2006 wird Metformin für alle Diabetiker empfohlen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen und die konservative Therapie mit Lifestyle-Interventionen den Glukosespiegel nicht ausreichend kontrollieren kann (IDF Clinical Guidelines Task Force 2006).

Metformin wurde im Jahre 1922 zum ersten Mal synthetisiert (Gottlieb und Auld 1962). Eine hypoglykämische Wirkung wurde in Tierversuchen bereits 1929 beschrieben, doch klinische Studien am Menschen wurden erst ab dem Jahre 1957 durchgeführt (Gottlieb und Auld 1962). Metformin ist seit 1979 in Europa erhältlich und zählt heutzutage zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten in Amerika (Hasnain et al. 2010).

Metformin vermindert die Glukoseproduktion in der Leber sowie die Glukoseresorption im Darm und erhöht die Glukoseaufnahme in peripheren Geweben, wie Muskulatur und

Fettgewebe (Davidson und Peters 1997, Hundal und Inzucchi 2003, Hader et al. 2004, Lüllmann et al. 2006 b). Durch die Verminderung von Glukosekonzentrationen und Insulinresistenz kommt es zu einer Senkung des Insulinbedarfs (Davidson und Peters 1997, Lüllmann et al. 2006 b). Das Vorhandensein von Insulin ist jedoch eine Voraussetzung für die Wirkung des Metformins, wobei sich Metformin im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen und Gliniden nicht auf die Freisetzung von Insulin auswirkt (Davidson und Peters 1997, Lüllmann et al. 2006 b). Dies ist der Grund dafür, dass Metformin im Vergleich zu diesen Alternativen kein Risikoprofil für Hypoglykämien aufweist (Hader et al. 2004, Lüllmann et al. 2006 b).

Metformin verursacht keine Gewichtszunahme und wirkt sich positiv auf den Lipidhaushalt aus, weshalb es vor allem für übergewichtige und vom metabolischen Syndrom betroffene Diabetiker eingesetzt wird (Davidson und Peters 1997, Hundal und Inzucchi 2003, Hader et al. 2004, Lüllmann et al. 2006 b). Studienergebnisse der UKPDS-Studie fanden eine signifikante Reduzierung der Gesamtmortalität unter Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen oder Insulin (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998). Die hypoglykämische Wirkung war in diesen drei Gruppen jedoch identisch, sodass der protektive Effekt von Metformin vermutlich über einen Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erklären ist. Metformin scheint so zum Beispiel nicht nur die Glukosekonzentration zu reduzieren, sondern auch Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und C-reaktives Protein (Hundal und Inzucchi 2003, Hader et al. 2004, Mahmood et al. 2013). Es soll die endotheliale Funktion erhöhen und möglicherweise das HDL-Cholesterin (Hundal, und Inzucchi 2003, Hader et al. 2004).

Als schwerwiegende und gefürchtete Nebenwirkung des Metformins gilt die Laktatazidose, welche zu lebensbedrohlichen Zuständen führen kann, jedoch sehr selten auftritt (Hader et al. 2004, Lüllmann et al. 2006 b). Bei Nichteinhaltung der Kontraindikationen wie Nieren-, Leber- und Herzinsuffizienz steigt das Risiko für eine Laktatazidose (van Berlo-van de Laar et al. 2011, Renda et al. 2013). Metformin wird über die Niere ausgeschieden, weshalb eine Niereninsuffizienz wegen der Gefahr einer Kumulation eine Kontraindikation darstellt (Lüllmann et al. 2006 b). Auch eine Leberinsuffizienz gehört zu den Kontraindikationen des Metformins, da hierbei vermehrt Laktat anfallen kann (Lüllmann et al. 2006 b). Je nach Literaturstelle tritt eine Laktatazidose unter Metformin in 1 von 10 000 Patientenjahren, 3-9 von 100 000 Patientenjahren oder bis zu 47 von 100 000 Patientenjahren auf (Misbin et al. 1998,

Hader et al. 2004, van Berlo-van de Laar et al. 2011, Renda et al. 2013). Die Biguanide Phenformin und Buformin wurden aufgrund der Laktatazidosegefahr in den 1970er Jahren in den USA vom Markt genommen (Kolata 1979, Chan et al. 1999, Hundal und Inzucchi 2003, Hader et al. 2004). Metformin galt schon damals als verträglicher und verursachte seltener die oft tödliche Laktatazidose, wurde jedoch aufgrund dieses Risikos zunächst zurückhaltend verschrieben (Bergman et al. 1978, Luft et al. 1978, Hermann 1979). Nach langdauernder Zurückhaltung bei der Verordnung wurde Metformin wieder stärker eingesetzt und im Jahre 1995 auch auf dem amerikanischen Markt erhältlich (Misbin et al. 1998, Chan et al. 1999, Hundal und Inzucchi 2003). Nach und nach erfolgte eine Entwarnung, bis es letztlich zur Empfehlung von Metformin als erste Wahl bei übergewichtigen Diabetikern kam (Lüllmann et al. 2006 b, Salpeter et al. 2006, Renda et al. 2013).

Als häufigste Nebenwirkungen können Magen-Darm-Störungen wie Übelkeit, Diarrhoe und Flatulenz auftreten, welche aber im Therapieverlauf abnehmen (Lüllmann et al. 2006 b, Hundal und Inzucchi 2003, Mahmood et al. 2013). Um diese Nebenwirkung zu minimieren wird empfohlen, mit einer geringen Metformin-Dosis zu beginnen und diese dann langsam über die ersten Wochen zu steigern (Hundal und Inzucchi 2003, IDF Clinical Guidelines Task Force 2006).

Das Interesse an Metformin ist in den letzten Jahren stark angestiegen und es gibt zunehmend Therapieversuche jenseits der Therapie des Diabetes mellitus. Erkrankungen, die mit einer erhöhten Insulinresistenz einhergehen wie die Adipositas und das metabolische Syndrom, das polyzystische Ovarialsyndrom oder die nichtalkoholische Fettleberhepatitis stehen hierbei im Mittelpunkt (Diamanti-Kandarakis et al. 2010, Berstein 2012, Mazza et al. 2012, Mahmood et al. 2013). Epidemiologische Studien zeigten außerdem eine verringerte Krebsinzidenz sowie Krebsmortalität bei Patienten unter Metformin-Medikation, sodass die Forschung auch in diesem Bereich auf das Medikament aufmerksam wurde (Berstein 2012, Dowling et al. 2012, Mahmood et al. 2013).

1.5 Metformin und Körpergewicht

Metformin führt bei übergewichtigen Diabetikern und Nicht-Diabetikern vermutlich zu einer geringen Gewichtsabnahme (Hundal und Inzucchi 2003, Ehret et al. 2010, Björkhem-Bergman et al. 2011). Bereits ab 1965 wurde Metformin experimentell zur Gewichtsabnahme bei Übergewichtigen eingesetzt (Pedersen 1965). Munro et al. verglichen die Gewichtsveränderungen von 90 übergewichtigen Frauen bei Gabe von entweder Placebo, Metformin oder Phenformin über 16 Wochen. Patientinnen mit Metformin nahmen im gleichen Maße ab wie Patientinnen mit Phenformin (-3,0 kg gegenüber -3,3 kg), während Patientinnen mit Placebo um 1,2 kg zunahmen (Munro et al. 1969). Innerhalb der letzten 50 Jahre wurde eine Vielzahl von Studien zur Gewichtsveränderung unter Metformin durchgeführt. Etwa die Hälfte dieser Studien zeigte eine signifikante Gewichtsabnahme bei Diabetikern unter Metformin im Vergleich zu anderen Medikamenten oder im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Golay 2008). Die Studie mit der längsten Dauer über einen Zeitraum von 10 Jahren zeigte eine Gewichtszunahme von Diabetikern unter Diät von 2 kg, unter Metformin von 1,5 kg und unter Glibenclamid von 4 kg (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998). In einer randomisierten Studie an 4360 Diabetikern nahmen Patienten mit Metformin innerhalb von 48 Monaten im Durchschnitt 2,9 kg ab (Kahn et al. 2006). In einer weiteren Studie an 1119 Diabetikern fand sich eine Gewichtsabnahme von 2,5 kg in der Gruppe der mit Metformin behandelten Patienten (Schernthaler et al. 2004). Die BIGPRO-Studie an 324 übergewichtigen Nicht-Diabetikern fand eine signifikante Gewichtsabnahme in der Gruppe unter Metformin im Vergleich zu Placebo (Fontbonne et al. 1996). Auch in einer naturalistischen Studie an 154 übergewichtigen Nicht-Diabetikern konnte eine Gewichtsabnahme von $5,8 \pm 7,0$ kg unter Metformin nach 6 Monaten gezeigt werden (Seifarth et al. 2013).

Da Metformin möglicherweise zu einer Gewichtsabnahme führt, sich positiv auf Lipid- und Glukosehaushalt auswirkt und bei übergewichtigen Diabetikern und Nicht-Diabetikern einen kardioprotektiven Effekt aufweist, wurde es ab der Jahrtausendwende in klinischen Studien zur Behandlung der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme eingesetzt (Hundal und Inzucchi 2003, Khan et al. 2010). Derzeit ist Metformin nicht für die Therapie des Antipsychotika-induzierten Übergewichtes zugelassen, es existiert jedoch auch keine Standardtherapie für diese Problematik (Hasnain et al. 2010). Der Einsatz von Metformin

kann jedoch im Rahmen eines individuellen Heilversuches auf Grundlage der ärztlichen Therapiefreiheit nach ausführlicher Aufklärung über zu erwartende Vor- und Nachteile der Therapie auf Patientenwunsch erfolgen.

1.6 Fragestellung

Die Gewichtszunahme unter atypischen Antipsychotika stellt ein ernstzunehmendes Problem in der Behandlung schizophrener und affektiver Störungen dar. Es wurden bisher einige Therapieansätze für dieses weit verbreitete Problem erprobt. Randomisierte kontrollierte Studien zur Gewichtskontrolle bei antipsychotischer Therapie lieferten dabei günstige Ergebnisse für das Antidiabetikum Metformin.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Wirkung von Metformin als Prophylaxe für die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme unter naturalistischen Bedingungen zu untersuchen. Damit sollte überprüft werden, ob der bereits bekannte günstige Effekt von Metformin auf das Körpergewicht in der klinischen Praxis relevant ist. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Patienten gelegt, welche Antihistaminika verabreicht bekamen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Identifizierung von Patienten mit einer Metformin-Medikation

In der naturalistischen retrospektiven Studie wurde der Gewichtsverlauf von Patienten mit antipsychotischer Therapie mit Diagnosen aus dem schizophrenen oder affektiven Formenkreis untersucht, die zwischen 2008 und 2010 stationär in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universität Ulm aufgenommen wurden und hier eine Behandlung mit Metformin zur Prophylaxe der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme erfuhren.

Über die Einsicht in die Arztbriefe der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 2008 bis 2010 wurde ausgewählt, welche Akten zum Auswerten verwendet werden können. In diesen Arztbriefen wurde zunächst nach Patienten gesucht, welche das Antidiabetikum Metformin erhielten. Patienten mit einer Metformin-Medikation, welche nach ICD 10 schizophren erkrankt waren oder an einer affektiven Störung litten, wurden ausgewählt und als „F2“ für Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises und „F3“ für affektive Störungen klassifiziert. Mithilfe der Windows Suchfunktion wurden Patienten mit Diabetes mellitus, einer bekannten pathologischen Glukosetoleranz, einer bekannten Bulimia nervosa und schwangere Patientinnen ausgeschlossen.

Die Patienten wurden nach der Einnahme bestimmter Substanzen gruppiert und die Gruppen nach der eingenommenen Substanz benannt („Clozapin“, „Mirtazapin“, „Olanzapin“, „Quetiapin“, „Risperidon“ und „Andere“). In die Gruppe „Andere“ wurden Patienten eingeteilt, welche aufgrund ihrer Medikation in keine der anderen genannten Gruppen eingeteilt werden konnten.

Aus den vorhandenen Arztbriefen wurden nun relevante Daten extrahiert. Zunächst wurden Inhalte der Arztbriefe in Form einer Microsoft Excel-Datei erfasst. Mithilfe eines von der EDV erstellten Programmes wurden Patientennamen, Geburtsdaten, Körpergewicht, Körpergröße und Aufenthaltsdauer in dieser Microsoft Excel-Datei aufgelistet. Nachträglich wurde eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt und gegebenenfalls vom Programm nicht erkannte Patienten oder falsch erkannte Inhalte nachgetragen oder korrigiert. Anschließend wurde in der Microsoft Excel-Datei für jeden Patienten das Geschlecht, die entsprechende Diagnose „F2“ oder „F3“ und die entsprechende Substanz

„Clozapin“, „Mirtazapin“, „Olanzapin“, „Quetiapin“, „Risperidon“ oder „Andere“ zugefügt. Mithilfe des Geburtsdatums wurde das Alter und anhand von Körpergewicht und Körpergröße der BMI der Patienten berechnet und ebenfalls in die Microsoft Excel-Datei eingetragen. Die Namen der Patienten wurden pseudonymisiert. Die Microsoft Excel-Datei wurde nun für das Matching der Kontrollgruppe verwendet.

2.2 Identifizierung und Matching der Kontrollgruppe

Wie die Patienten mit einer Metformin-Medikation wurden auch Patienten ohne eine Metformin-Medikation anhand der Arztbriefe von 2008 bis 2010 als Kontrollen identifiziert. Mithilfe der Windows Suchfunktion wurden Patienten mit den Diagnosen Schizophrenie oder affektive Störung ausgewählt, welche nicht zur Gruppe der Patienten mit einer Metformin-Medikation zugeordnet worden waren. Wie bereits bei den Patienten mit einer Metformin-Medikation wurden auch die Kontrollen nach ihrer Diagnose in „F2“ oder „F3“ und nach der eingenommenen Substanz in die Gruppen „Clozapin“, „Mirtazapin“, „Olanzapin“, „Quetiapin“, „Risperidon“ und „Andere“ eingeteilt. Patienten mit Diabetes mellitus, einer bekannten pathologischen Glukosetoleranz, einer bekannten Bulimia nervosa, sowie schwangere Patientinnen wurden ausgeschlossen. Es wurde eine Microsoft Excel-Datei mit den Daten aus den Arztbriefen der Kontrollen erstellt. Patientenname (pseudonymisiert), Geburtsdatum, Aufenthaltsdauer, Körpergewicht, Körpergröße und Geschlecht wurden aus den Arztbriefen entnommen und Alter sowie BMI berechnet. Die Daten wurden in die Microsoft Excel-Datei zusammen mit dem Geschlecht der Patienten, der jeweiligen Diagnose und der eingenommenen Substanz eingetragen. Patienten, bei denen entweder Körpergröße oder Körpergewicht nicht im Arztbrief genannt waren, wurden aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen.

Das Matching erfolgte nun anhand der aus den Arztbriefen gewonnenen Daten. Jeweils für die Patienten mit einer Metformin-Medikation und die Kontrollen lag eine entsprechende Microsoft Excel-Datei vor, welche zum Matching verwendet wurde. Diese Microsoft Excel-Dateien enthielten pseudonymisiert Patientenname, Geburtsdatum, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Aufenthaltsdauer, Diagnose, antipsychotisches Medikament („Clozapin“, „Mirtazapin“, „Olanzapin“, „Quetiapin“, „Risperidon“ und „Andere“) und Geschlecht. Um nun eine Kontrolle für einen Patienten mit einer

Metformin-Medikation zu finden, wurde per Microsoft Excel-Filter ein einziger Patient mit einer Metformin-Medikation in dem entsprechenden Gesamtdokument angezeigt, während die anderen Patienten mit einer Metformin-Medikation ausgeblendet wurden. So wurden die wesentlichen Merkmale von nur diesem Patienten mit einer Metformin-Medikation zur optimalen Vergleichbarkeit mit möglichen Kontrollen dargestellt. Nun wurden in dem Gesamtdokument mit den Kontrollen ebenfalls Filter eingesetzt. War ein Patient weniger als 20 Tage in stationärer Behandlung, so wurde er nicht als Kontrolle für das Matching berücksichtigt. Deshalb wurde per Filter eine Aufenthaltsdauer von mindestens 20 Tagen eingestellt. Dann wurde per Filter das Medikament eingestellt, welches der Patient mit einer Metformin-Medikation laut Arztbrief erhielt. Anschließend wurde das Alter eingegrenzt. Ausgehend vom Alter des Patienten mit einer Metformin-Medikation wurden hierfür 2,5 Jahre addiert beziehungsweise subtrahiert und als Grenzwerte für den Filter definiert. Nun wurde ebenfalls per Filter der BMI eingegrenzt. Für ein optimales Matching sollte die BMI-Differenz zwischen Patient mit einer Metformin-Medikation und Kontrolle weniger als 5 kg/m^2 betragen.

Eine optimale Kontrolle hatte das gleiche Geschlecht, die gleiche Diagnose und das gleiche antipsychotische Medikament wie der Patient mit einer Metformin-Medikation und die Differenz bei Alter beziehungsweise BMI betrug maximal 2,5 Jahre beziehungsweise 5 kg/m^2 . Wurde eine optimale Kontrolle für einen Patienten mit einer Metformin-Medikation gefunden, so wurde diese in der entsprechenden Microsoft Excel-Datei markiert und angegeben, zu welchem Patienten mit einer Metformin-Medikation dies eine optimale Kontrolle darstellt. In einer separaten Matching-Excel-Datei wurde das Matching-Paar notiert. Wurden mehrere optimale Kontrollen für einen Patienten mit einer Metformin-Medikation gefunden, so wurden alle Kontrollen notiert. Die optimale Kontrolle, deren BMI-Differenz und Altersunterschied zum Patienten mit einer Metformin-Medikation am geringsten war, wurde als Kontrolle herangezogen, es sei denn, ausschließlich diese eignete sich für einen anderen Patienten mit einer Metformin-Medikation. Wenn eine optimale Kontrolle nicht auffindbar war, so wurden zunächst die Alters- und BMI-Grenzen erhöht und gegebenenfalls vernachlässigt. Hierbei wurde größeren Wert auf eine geringere BMI-Differenz gelegt.

Das Matching in der Gruppe „Andere“ stellte sich komplexer dar, da diese Patienten meist mehrere Medikamente einnahmen. Diese Patienten nahmen meist mindestens ein indikationsbezogen-zentrales Psychopharmakon, ein Medikament der Phasenprophylaxe

und ein adjuvantes antipsychotisches oder hypnotisches Medikament ein. Zunächst wurde anhand der einschlägigen Literatur überprüft, ob sich die eingenommenen Medikamente auf das Gewicht auswirken. Als gewichtswirksam haben sich so zum Beispiel herauskristallisiert: Lithium, Trimipramin, Valproat, Carbamazepin, Sertindol und Pregabalin (Harris et al. 1986, Allison et al. 1999, Ness-Abramof und Apovian 2005, Schulze-Bonhage 2013). Als nicht gewichtswirksam im Sinne einer Gewichtssteigerung galten: Aripiprazol, Ziprasidon, Lamotrigin, Reboxetin, Topiramat, Sertralin, Fluoxetin und Doxepin (Allison et al. 1999, Fava et al. 2000, Taylor und McAskill 2000, Baptista et al. 2004, Ness-Abramof und Apovian 2005, Serretti und Mandelli 2010, Hasnain und Vieweg 2013).

Zum Matching wurde dann das indikationsbezogen-zentrale Psychopharmakon verwendet, außer dieses war vorbekannter Weise nicht gewichtswirksam. In diesem Falle wurde ein Medikament zur Phasenprophylaxe für das Matching herangezogen, wenn dieses eine bekannte gewichtssteigernde Wirkung besaß. War weder das indikationsbezogen-zentrale Psychopharmakon noch das Medikament der Phasenprophylaxe gewichtswirksam, so wurde zum Matching ein adjuvantes antipsychotisches oder hypnotisches Medikament verwendet. Falls diese Strategie keine Kontrolle ergab, wurde auf das Kriterium der Gewichtswirksamkeit verzichtet. Nun wurde mithilfe der Windows Suchfunktion im Ordner der Kontrollen nach Patienten gesucht, welche laut Arztbrief das für das Matching relevante Medikament einnahmen. Stimmten mehrere Patienten in Medikament, Diagnose und Geschlecht mit dem Patienten mit einer Metformin-Medikation überein, so wurde der Patient als Kontrolle verwendet, welcher die geringste BMI-Differenz und den geringsten Altersunterschied aufwies.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der in der psychiatrischen Klinik vorliegenden Patientenakten. Die Akten der Patienten mit einer Metformin-Medikation und die Akten der ausgewählten Kontrollen wurden aus dem Archiv der psychiatrischen Universitätsklinik angefordert. Mehrere Aufenthalte derselben Person wurden zusammengefasst, wenn die erneute Aufnahme des Patienten nicht mehr als zwei Tage nach Entlassung des ersten Aufenthaltes erfolgte.

Aus den Akten wurde die Körpergröße sowie das Körpergewicht zu Beginn der Metformin-Medikation beziehungsweise zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bei der Kontrollgruppe erfasst. Es wurde dabei nicht das Körpergewicht des Deckblattes der Patientenakte verwendet, da diese Angaben oftmals offensichtlich erfragt oder geschätzt waren. Das wurde durch Angaben wie „~“ oder „circa“ vor der Gewichtsangabe deutlich. Der BMI wurde erneut berechnet und zusammen mit Körpergröße, Körpergewicht und den für das Matching verwendeten Daten in eine neue Microsoft Excel-Datei eingetragen. Es lag nun eine Microsoft Excel-Datei für die Patienten mit einer Metformin-Medikation und eine Microsoft Excel-Datei für die Kontrollen vor, in welche der Gewichtsverlauf und die Medikation notiert wurden.

Der Gewichtsverlauf wurde tagesgenau dokumentiert, das heißt es wurde notiert, an welchem Tag ab Beginn der Metformin-Medikation beziehungsweise ab Beginn des Aufenthaltes die Gewichtsmessung durchgeführt wurde. Gewichtsmessungen, die später als 98 Tage (14 Wochen) nach Beginn der Metformin-Medikation oder des Aufenthaltes durchgeführt wurden, wurden nicht mit einbezogen. Bei den Gewichtswerten wurde eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt. Als plausibel galten Körpergewichte in Kilogramm ohne Angaben von „circa“, „ungefähr“ oder „~“, welche mehr als 40 kg betrugen und eine Differenz zwischen zwei Gewichtsmessungen von weniger als 10 kg aufwiesen. Die restlichen Gewichtswerte wurden als unrealistische Gewichtswerte ausgeschlossen. Waren weniger als zwei Gewichtsmessungen unter Metformin vorhanden, so wurde dies als fehlender Gewichtsverlauf gewertet und der entsprechende Patient ausgeschlossen. Lagen weniger als zwei Gewichtsmessungen bei einer Kontrolle vor, so wurde dies ebenfalls als fehlender Gewichtsverlauf gewertet und es musste eine neue Kontrolle gefunden werden. Hierfür wurde das oben beschriebene Vorgehen für das Matching verwendet, unter Ausschluss der Kontrolle mit fehlendem Gewichtsverlauf.

Gleichzeitig zum Gewichtsverlauf wurde auch die Medikation der Patienten mit einer Metformin-Medikation beziehungsweise die der Kontrollen festgehalten. Zunächst wurde die Medikation in Form von Medikamenten und Dosierungen zu Beginn der Metformin-Medikation beziehungsweise zu Beginn des Aufenthaltes der Kontrollen notiert. Bei jeder Änderung der Medikation, sei es ein Medikamentenwechsel oder eine Änderung der Dosierung, wurde am Ende der Zeile das Datum der Änderung vermerkt und eine neue Zeile mit der neuen Medikation angelegt. So ergaben sich zwei komplexe Microsoft Excel-Dateien mit mehreren Zeilen pro Patient für die Gruppe der Patienten mit einer Metformin-

Medikation beziehungsweise für die Kontrollgruppe. Um diese Komplexität zu reduzieren und die Microsoft Excel-Dateien übersichtlicher zu gestalten, wurde die Medikation aufgrund der großen Vielfalt in verschiedene Kategorien unterteilt: „Antihistaminika“, „sonstige Psychopharmaka“ und „sonstige Medikation“. In *Tabelle 1* wird ersichtlich, welche Medikamente welcher Kategorie zugeordnet wurden. Des Weiteren wurde in den Microsoft Excel-Dateien vermerkt, ob die antihistaminische Medikation im Verlauf aufdosiert oder abgesetzt wurde oder im Verlauf gleichgeblieben ist.

Tabelle 1: Einteilung der eingenommenen Medikamente in die Kategorien „Antihistaminika“, „sonstige Psychopharmaka“ und „sonstige Medikation“

Antihistaminika	Sonstige Psychopharmaka	Sonstige Medikation
➤ Amitriptylin	➤ Agomelatin	➤ Allopurinol
➤ Chlorprothixen	➤ Amisulprid	➤ Atorvastatin
➤ Clozapin	➤ Aripiprazol	➤ Biperiden
➤ Doxepin	➤ Benperidol	➤ Bisoprolol
➤ Flupentixol	➤ Bupropion	➤ Celecoxib
➤ Levomepromazin	➤ Carbamazepin	➤ Eisen
➤ Mirtazapin	➤ Citalopram	➤ Flupirtin
➤ Olanzapin	➤ Duloxetin	➤ Folsäure
➤ Opipramol	➤ Escitalopram	➤ Hydrochlorothiazid
➤ Perazin	➤ Fluoxetin	➤ Lactulose
➤ Quetiapin	➤ Fluvoxamin	➤ Letrozol
➤ Trimipramin	➤ Lamotrigin	➤ Levothyroxin
	➤ Lithium	➤ Macrogol
	➤ Lorazepam	➤ Metoprolol
	➤ Melatonin	➤ Naltrexon
	➤ Paliperidon	➤ Nebivolol
	➤ Pregabalin	➤ Pindolol
	➤ Reboxetin	➤ Pirenzepin
	➤ Risperidon	➤ Propranolol
	➤ Sertindol	➤ Ramipril
	➤ Sertralin	➤ Simvastatin
	➤ Topiramat	➤ Tamsulosin
	➤ Valproinsäure	➤ Telmisartan
	➤ Venlafaxin	➤ Theophyllin
	➤ Ziprasidon	➤ Torasemid
	➤ Zopiclon	➤ Valsartan

2.4 Statistische Auswertung

Um Patienten mit und ohne Metformin zu vergleichen und um eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Merkmale zu gewinnen, wurden deskriptive Statistiken verwendet. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten oder Prozente angegeben, stetige Variablen als arithmetische Mittel mit Standardabweichung. Zur Überprüfung eines Zusammenhanges zweier Variablen wurden Chi-Quadrat-Tests und Pearson-Korrelationen verwendet, zum Mittelwertvergleich Student t-Tests.

Für jeden Fall und jede Kontrolle wurde eine lineare Regression des gemessenen Körpergewichtes auf die Aufenthaltsdauer bis zum Tag der Gewichtsmessung berechnet. Der Regressionskoeffizient wurde als ein Maß für die Gewichtsveränderung pro Zeiteinheit herangezogen. Die Regressionskoeffizienten wurden als Zielvariable „Regression“ in einen Mittelwertvergleich der Gruppen "Metformin-Medikation" gegenüber der Kontrollgruppe "Keine Metformin-Medikation" mittels t-Test sowie als abhängige Variable „Regression“ in eine Kovarianzanalyse mit dem kategorialen Faktor "Metformin/Kein Metformin" und dem BMI als stetiger Kovariater eingebracht. Dieses Vorgehen wurde ebenfalls angewandt innerhalb der Gruppen „Antihistaminika“ und „Keine Antihistaminika“.

Zur Überprüfung der Varianzhomogenität wurde vor jedem t-Test ein Levène-Test durchgeführt. Die Variablen "Regression" und "BMI" wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt.

Die Werte der Regressionskoeffizienten wurden mithilfe eines Boxplots dargestellt. Die Verläufe derjenigen Werte, deren Abstand vom 25. Perzentil nach unten beziehungsweise vom 75. Perzentil nach oben mehr als das 1,5-fache des Interquartilabstandes (Länge des Intervalls vom 25. Perzentil bis zum 75. Perzentil) betrugen, wurden auf offensichtlich unrichtige oder unplausible Gewichtsangaben überprüft. Fälle mit derartigen Angaben wurden ausgeschlossen.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Tabellenkalkulation Microsoft Excel 2007 und 2010 sowie der Statistiksoftware SPSS Version 19 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten mit einer Metformin-Medikation und Kontrollen

Von insgesamt 3523 stationären oder teilstationären Patienten, welche 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm behandelt wurden, erhielten 227 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie oder einer affektiven Störung laut Arztbrief Metformin. 95 Patienten wurden aufgrund von Diabetes mellitus ausgeschlossen und 85 aufgrund fehlender Daten, sodass letztendlich 47 Patienten mit einer Metformin-Medikation ausgewertet werden konnten (**Abbildung 2**). Fehlende Daten umfassten: fehlende Körpergröße, fehlender Gewichtsverlauf, keine Einnahme von Metformin trotz Angabe im Arztbrief sowie nicht vorhandene Patientenakten.

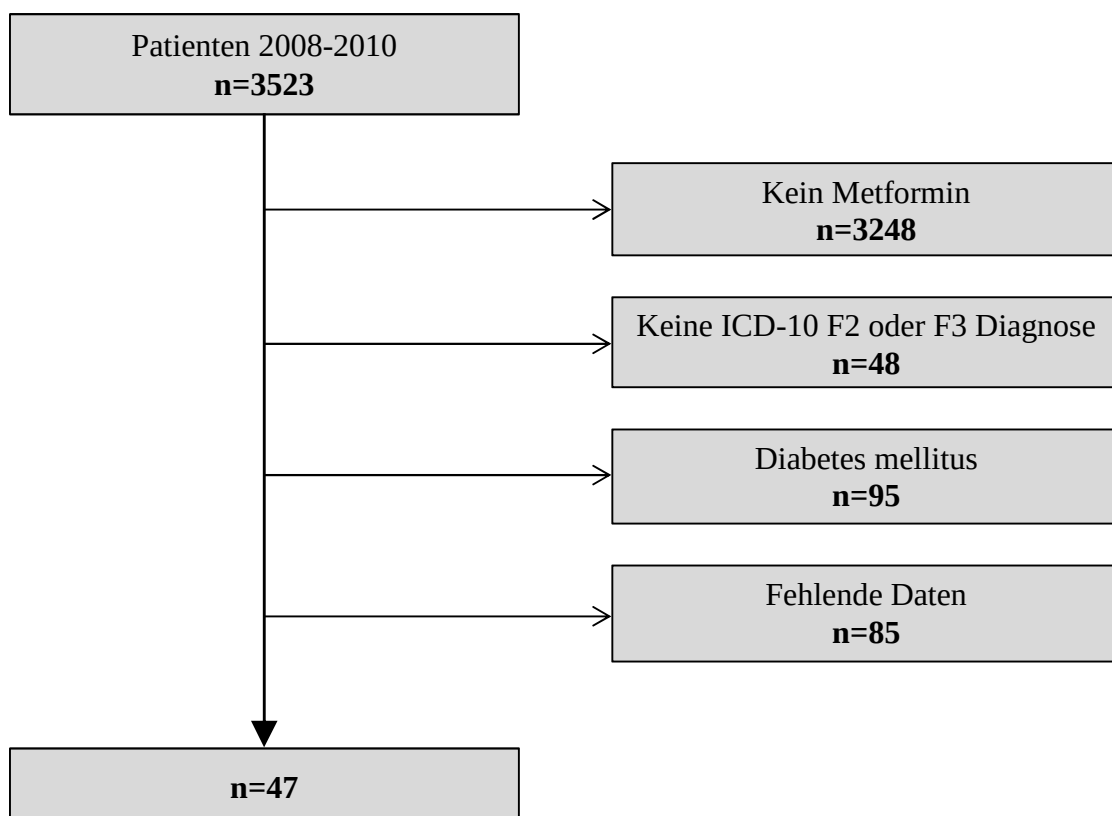


Abbildung 2: Identifizierung der Patienten mit einer Metformin-Medikation, welche 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm behandelt und für das Matching herangezogen wurden. F2 bezeichnet Erkrankungen des Schizophrenen Formenkreises, F3 bezeichnet affektive Störungen, n=Anzahl.

Diese 47 Patienten mit einer Metformin-Medikation wurden für das Matching herangezogen. Entsprechend dem oben beschriebenen Vorgehen wurden 47 Patienten ohne eine Metformin-Medikation als Kontrollen identifiziert und ausgewertet. Optimale Kontrollen wurden für 13 Patienten mit einer Metformin-Medikation gefunden. Bei den restlichen 34 Kontrollen musste mindestens eines der Kriterien (Alter, BMI) erweitert oder vernachlässigt werden.

Im Rahmen der Datenerhebung und der statistischen Auswertung wurden nachträglich drei Patienten mit einer Metformin-Medikation und zwei Kontrollen ausgeschlossen. Die Abstände der Werte der Regressionskoeffizienten dieser Patienten und Kontrollen vom 25. Perzentil nach unten beziehungsweise vom 75. Perzentil nach oben betrugen im angefertigten Boxplot mehr als das 1,5-fache des Interquartilabstandes und waren somit statistisch auffällig. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Verläufe fiel auf, dass nur wenige Gewichtsmessungen im Abstand von wenigen Tagen vorhanden waren und dass das in gleicher Weise plausible, aber stark abweichende Deckblattgewicht bei Einbeziehung einen entgegengesetzten Gewichtsverlauf ergeben hätte. Des Weiteren waren die Gewichtswerte unerwartet ungenaue Wertangaben, die entgegen der Praxis keine Nachkommastelle enthielten oder mit einer Tilde bzw. der Einschränkung "ca." als vermutlich erfragte Werte erkennbar waren.

Letztlich wurden somit 89 Patienten ausgewertet und die beiden Gruppen „Metformin“ (n=44) und „Kein Metformin“ (n=45) ungleich groß.

51 Patienten (57,3 %) litten unter Schizophrenie und 38 Patienten (42,7 %) unter affektiven Störungen. 53 Patientinnen (59,6 %) waren weiblich und 36 Patienten (40,4 %) männlich.

59 Patienten (66,3 %) nahmen Medikamente der Kategorie „Antihistaminika“ ein, 87 Patienten (97,8 %) Medikamente der Kategorie „sonstige Psychopharmaka“ und 63 Patienten (70,8 %) Medikamente der Kategorie „sonstige Medikation“ (**Abbildung 3**).

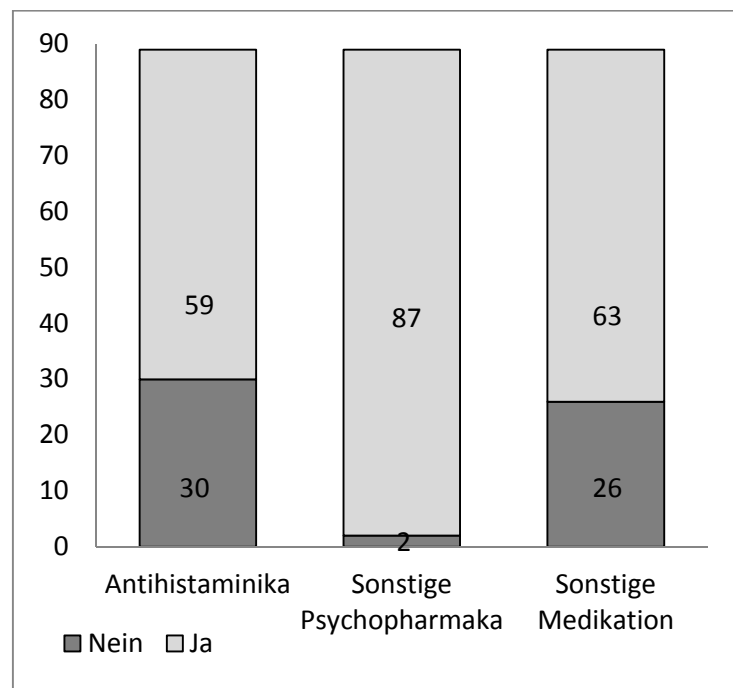


Abbildung 3: Medikation der ausgewerteten Patienten mit und ohne eine Metformin-Medikation, welche im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt wurden (n=89). Anzahl der Patienten, welche Medikamente der Kategorien „Antihistaminika“, „Sonstige Psychopharmaka“, „Sonstige Medikation“ erhielten.

26 Patienten (29,2 %) wurden in die Gruppe „Quetiapin“ eingeteilt, 25 Patienten (28,1 %) in die Gruppe „Andere“, 19 Patienten (21,4 %) in die Gruppe „Clozapin“, 14 Patienten (15,7 %) in die Gruppe „Risperidon“, 3 Patienten (3,4 %) in die Gruppe „Mirtazapin“ und 2 Patienten (2,2 %) in die Gruppe „Olanzapin“ (**Abbildung 4**).

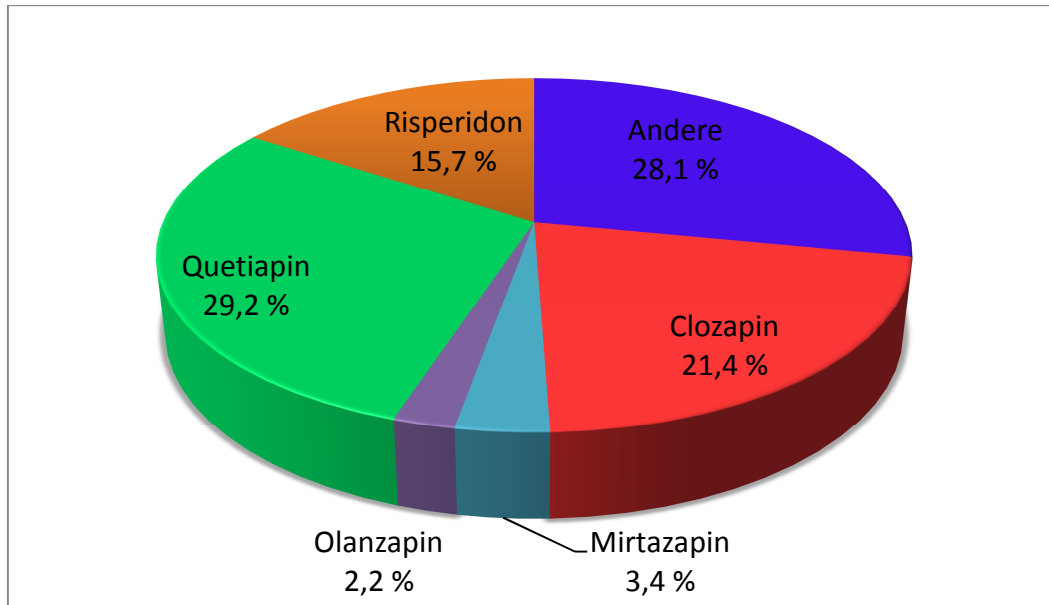


Abbildung 4: Einteilung nach der Medikation der ausgewerteten Patienten mit und ohne eine Metformin-Medikation, welche im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt wurden (n=89). Anteil der Patienten in Prozent, welche den Medikamentengruppen „Clozapin“, „Mirtazapin“, „Olanzapin“, „Quetiapin“, „Risperidon“ oder „Andere“ zugeteilt wurden.

Das Alter der Patienten mit einer Metformin-Medikation lag im Mittel bei 35,3 Jahren, die Körpergröße bei 1,73 m, das Gewicht bei 101 kg und der BMI bei 33,7 kg/m².

Das Alter der Kontrollgruppe lag im Mittel bei 36,1 Jahren, die Körpergröße bei 1,70 m, das Gewicht bei 78,8 kg und der BMI bei 27,3 kg/m² (Tabelle 2).

Tabelle 2: Basisparameter der ausgewerteten Patienten mit und ohne eine Metformin-Medikation, welche im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt wurden. kg=Kilogramm, kg/m²=Kilogramm pro Quadratmeter, m=Meter, n=Anzahl, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, t=Teststatistik des Student-t-Tests, arithmetisches Mittel (Standardabweichung).

	Gesamt (n=89)	Kein Metformin (n=45)	Metformin (n=44)	t	p
Alter [Jahre]	35,7 (11,3)	36,1 (10,9)	35,3 (11,8)	0,332	0,741
Körpergröße [m]	1,71 (0,09)	1,70 (0,08)	1,73 (0,09)	-2,064	0,042
Gewicht [kg]	89,8 (22,7)	78,8 (17,5)	101,0 (22,1)	-5,258	0,000
BMI [kg/m²]	30,5 (7,1)	27,3 (5,4)	33,7 (7,2)	-4,726	0,000

3.2 Gewichtsverlauf

Abbildung 5 zeigt beispielhaft den Gewichtsverlauf eines Patienten mit einer Metformin-Medikation mit zugehörigem Regressionskoeffizienten als Steigung der Regressionslinie. Das Bestimmtheitsmaß r^2 bei diesem Patienten lag bei 0,8261. Im Mittel der gesamten Stichprobe lag das Bestimmtheitsmaß r^2 bei 0,50.

Für die Variable „Regression“ fand der Kolmogorov-Smirnov-Test keine Abweichung von der Normalverteilung ($p > 0,05$). Vor diesem Hintergrund wurden parametrische Testverfahren für die Auswertung gewählt.

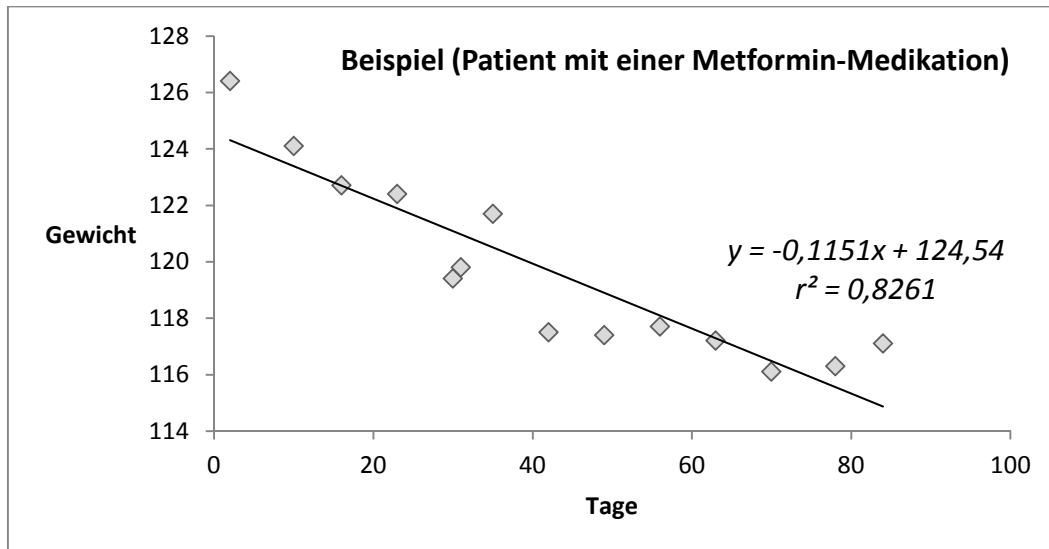


Abbildung 5: Gewichtsverlauf von einem Patienten mit einer Metformin-Medikation, welcher im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt wurde. Der Regressionskoeffizient entspricht der Steigung der Geraden [kg/d]. Dementsprechend nahm dieser Patient pro Tag 115 Gramm ab. r^2 =Bestimmtheitsmaß

In *Tabelle 3* ist der Gewichtsverlauf des Patientenkollektives in Subgruppen gezeigt. Es konnte weder ein Unterschied zwischen der Gewichtszunahme von Frauen zu Männern nachgewiesen werden (232 g/Woche gegenüber 296 g/Woche, $t=-0,497$, $p>0,05$), noch ein Unterschied zwischen der Gewichtszunahme von Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie zu Patienten mit der Diagnose einer affektiven Störung (321 g/Woche gegenüber 173 g/Woche, $t=1,173$, $p>0,05$).

Tabelle 3: Gewichtsverlauf der ausgewerteten Patienten mit und ohne eine Metformin-Medikation, welche im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt wurden, dargestellt in Subgruppen. kg=Kilogramm, n=Anzahl, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, t=Teststatistik des Student-t-Tests, Δ =Gewichtsveränderung, arithmetisches Mittel (Standardabweichung)

	Frauen (n=53)	Männer (n=36)	t	p
Δ [kg/Woche]	0,232 (0,595)	0,296 (0,589)	-0,497	0,621

	„Schizophrenie“ (n=51)	„affektive Störung“ (n=38)	t	p
Δ [kg/Woche]	0,321 (0,609)	0,173 (0,559)	1,173	0,244

	Antihistaminika (n=59)	Keine Antihistaminika (n=30)	t	p
Δ [kg/Woche]	0,213 (0,597)	0,345 (0,575)	-0,994	0,323

3.2.1 Gewichtsverlauf und Metformin-Medikation

Patienten mit einer Metformin-Medikation nahmen signifikant weniger zu als Patienten ohne eine Metformin-Medikation (*Tabelle 4*, $t=3,088$, $p<0,05$). Da der BMI der Patienten ohne eine Metformin-Medikation geringer ausfiel als der BMI der Patienten mit einer Metformin-Medikation (*Tabelle 2*), wurde eine Kovarianzanalyse mit "Metformin-Medikation" als festem Faktor, „Regression“ als abhängiger Variablen und „BMI“ als Kovariater durchgeführt. Im Kolmogorov-Smirnov-Test fand sich keine Abweichung des BMI von der Normalverteilung ($p>0,05$). Es zeigte sich ein Einfluss der Metformin-Medikation auf den Gewichtsverlauf ($F=5,596$, $df=1$, $p<0,05$), jedoch kein Einfluss des BMI ($F=0,724$, $df=1$, $p>0,05$).

Tabelle 4: Gewichtsveränderung der Patienten mit und ohne eine Metformin-Medikation, welche im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt wurden. kg=Kilogramm, n=Anzahl, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, t=Teststatistik des Student-t-Tests, Δ =Gewichtsveränderung, arithmetisches Mittel (Standardabweichung)

	Kein Metformin (n=45)	Metformin (n=44)	t	p
Δ [kg/Woche]	0,440 (0,546)	0,071 (0,580)	3,088	0,003

3.2.1.1 Effekt der Antihistaminika-Medikation

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Antihistaminika nahmen Patienten unter Metformin im Mittel ab, während Patienten ohne Metformin zunahmen (Tabelle 5, $t=3,515$, $p<0,05$). Die Kovarianzanalyse zeigte auch innerhalb dieser Gruppe einen Einfluss der Metformin-Medikation ($F=4,885$, $df=1$, $p<0,05$), aber nicht des BMI ($F=2,611$, $df=1$, $p>0,05$).

Innerhalb der Gruppe der Patienten ohne Antihistaminika konnte kein Unterschied zwischen der Gewichtszunahme von Patienten mit Metformin zu der Gewichtszunahme von Patienten ohne Metformin nachgewiesen werden (Tabelle 5, $t=0,538$, $p>0,05$). In dieser Gruppe fand die Kovarianzanalyse weder einen Einfluss der Metformin-Medikation ($F=0,374$, $df=1$, $p>0,05$), noch des BMI ($F=0,110$, $df=1$, $p>0,05$).

Tabelle 5: Gewichtsveränderung bei Patienten mit und ohne Antihistaminika mit und ohne eine Metformin-Medikation, welche im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt wurden. kg=Kilogramm, n=Anzahl, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, t=Teststatistik des Student-t-Tests, Δ =Gewichtsveränderung, arithmetisches Mittel (Standardabweichung)

Antihistaminika	Kein Metformin (n=30)	Metformin (n=29)	t	p
Δ [kg/Woche]	0,459 (0,543)	-0,041 (0,548)	3,515	0,001

Keine Antihistaminika	Kein Metformin (n=15)	Metformin (n=15)	t	p
Δ [kg/Woche]	0,402 (0,569)	0,288 (0,596)	0,538	0,595

Diese deskriptiv unterschiedliche Wirkung der Metformin-Medikation in Abhängigkeit vom Bestehen einer Antihistaminika-Medikation war weder auf einen unmittelbaren Effekt der Antihistaminika-Medikation noch auf eine Assoziation zwischen der Verordnung von Antihistaminika einerseits und Metformin andererseits zurückzuführen. Patienten mit einer Antihistaminika-Verordnung erhielten weder häufiger noch seltener Metformin als Patienten ohne eine Antihistaminika-Verordnung (*Tabelle 6*, $\chi^2=0,006$, $p>0,05$) und die Gewichtszunahme unterschied sich nicht zwischen diesen beiden Gruppen (*Tabelle 3*, 213 g/Woche mit Antihistaminika gegenüber 345 g/Woche ohne Antihistaminika, $t=-0,994$, $p>0,05$). Eine Kovarianzanalyse zeigte keinen Einfluss der Antihistaminika-Medikation ($F=1,176$, $df=1$, $p>0,05$) sowie keine Wechselwirkung zwischen den festen Faktoren „Metformin-Medikation“ und „Antihistaminika-Medikation“ im Hinblick auf die abhängige Variable "Regression" ($F=2,367$, $df=1$, $p>0,05$). Die Metformin-Medikation zeigte auch hier einen signifikanten Einfluss auf den Gewichtsverlauf ($F=6,013$, $df=1$, $p<0,05$).

Tabelle 6: Kreuztabelle Metformin und Antihistaminika. Anzahl der Patienten, welche Metformin oder kein Metformin und Antihistaminika oder keine Antihistaminika eingenommen haben. Die Patienten wurden im Zeitraum 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm aufgrund einer Schizophrenie oder aufgrund von affektiven Störungen behandelt. $\chi^2=0,006$, $p=0,940$. n=Anzahl

	Kein Metformin (n=45)	Metformin (n=44)
Antihistaminika (n=59)	30	29
Keine Antihistaminika (n=30)	15	15

4. Diskussion

4.1 Methodik

Diese Studie untersuchte den Gewichtsverlauf von 89 Patienten mit oder ohne eine Metformin-Medikation in einem naturalistischen retrospektiven Setting. Das naturalistische Design sollte dazu dienen, die klinische Relevanz der bereits zuvor in randomisierten placebokontrollierten Studien nachgewiesenen Wirksamkeit von Metformin bei Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme zu überprüfen. Die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien haben eine hohe Evidenz und entstehen unter Idealbedingungen, welche in der klinischen Praxis jedoch oft nicht herrschen (Leichsenring 2004). Naturalistische Studien bieten deshalb eine Ergänzung zu randomisierten Studien im Hinblick auf die klinische Relevanz eines Untersuchungsergebnisses (Leichsenring 2004). Außerdem neigen naturalistische Studien womöglich dazu, Behandlungserfolge im Vergleich zu randomisierten Studien weniger zu überschätzen (Shadish et al. 2000). Ein Nachteil der naturalistischen und retrospektiven Studien ist dagegen die möglicherweise geringere interne Validität, also die Möglichkeit, konfundierende Faktoren zu kontrollieren (Tunis et al. 2000, Leichsenring 2004, Euser et al. 2009). Der Einfluss des möglicherweise konfundierenden Faktors „BMI“ konnte in unserer Untersuchung mittels Kovarianzanalyse ausgeschlossen werden. Eine weitere mögliche Konfundierung im Sinne eines „Selection Bias“ durch eine Assoziation der Verordnung von Antihistaminika und Metformin konnte ebenfalls ausgeschlossen werden.

Weitere Nachteile einer retrospektiven Studie sind unter anderem die Abhängigkeit von der vorherigen Dokumentation, fehlende Randomisierung und fehlende Verblindung (Hess 2004, Connelly 2008). Die herangezogenen Arztbriefe und Akten der Patienten enthielten oft ungenaue und fehlerbehaftete Informationen, da im Moment der Dokumentation die spätere Bedeutung dieser Informationen womöglich nicht ersichtlich war. Dieser Mangel wird anhand des Umstandes deutlich, dass 85 Patienten mit einer Metformin-Medikation aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden mussten.

Auf die Zuordnung der Patienten, zum Beispiel im Sinne einer Randomisierung, zu den beiden Gruppen „Metformin“ und „Kein Metformin“ konnte kein Einfluss genommen

werden. Es war zunächst eine Fall-Kontroll-Studie geplant. Da für einige Patienten mit einer Metformin-Medikation keine optimale Kontrolle gefunden werden konnte, wurden die Gewichtsverläufe nicht paarweise, sondern gruppenweise verglichen. Die Anwendung von Gruppenstatistiken anstelle von paarweisen Vergleichen kann die statistische Aussagekraft einer Untersuchung reduzieren, sodass als Folge unter Umständen Unterschiede nicht nachgewiesen werden können. Nachgewiesene Unterschiede können jedoch nicht durch den Verzicht auf paarweise Vergleiche erklärt werden. Die gefundene Aussage wird daher durch diese Abweichung vom Protokoll nicht abgeschwächt, sondern eher gestützt.

Entsprechend dem Studiendesign erhielt die Kontrollgruppe kein Placebo, weshalb ein Placeboeffekt der Metformin-Medikation grundsätzlich nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Allerdings wurden in einer systematischen retrospektiven Analyse sämtlicher in Betracht kommenden Studien bis 1998 keine Hinweise auf eine Wirkung von Placebo auf das Körpergewicht gefunden (Hróbjartsson und Gøtzsche 2001). Zudem spielt die Verordnung von Placebo in der gegenwärtigen klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle, da dies als unethisch gilt (Bostick et al. 2008, Fässler et al. 2010, Howick et al. 2013). Eine Placebogabe würde dem Patienten entscheidende Informationen über die durchgeführte Behandlung vorenthalten und könnte dadurch das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient sowie den davon abhängenden Therapieerfolg negativ beeinflussen (Tunis et al. 2000, Bostick et al. 2008).

Die Beschränkung der Aufenthaltsdauer in unserer Studie auf 14 Wochen steht in Einklang mit bisherigen Studien, welche Beobachtungszeiträume zwischen 8 und 16 Wochen wählten (Morrison et al. 2002, Klein et al. 2006, Baptista et al. 2006, Baptista et al. 2007, Arman et al. 2008, Chen et al. 2008, Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b, Wang et al. 2012). Um zu überprüfen, ob die Wirkung von Metformin auch über einen längeren Zeitraum anhält, wählten Wu et al. und Chen et al. Untersuchungszeiträume von 6 Monaten und 24 Wochen (Wu et al. 2012, Chen et al. 2013). Eine Aussage über einen längeren Zeitraum als 14 Wochen ist anhand unserer Untersuchung nicht möglich.

Der Gewichtsverlauf der Patienten wurde mithilfe einer linearen Regression dargestellt, da es keinen festen Start- oder Endzeitpunkt gab. Die Regression stellt einen Verlauf dar, während zwei Messzeitpunkte, Start- und Endzeitpunkt, wie es in anderen Studien gehandhabt wurde, nicht berücksichtigen, was zwischen diesen Messzeitpunkten geschieht. Da aber beispielsweise Williams et al. (Williams et al. 2010) eine lineare

Gewichtszunahme unter Quetiapin fanden und auch Smith et al. (Smith et al. 2008) von einer Linearität der Gewichtszunahme ausgingen, könnte die lineare Regression dem tatsächlichen Gewichtsverlauf der Patienten zumindest annähernd gerecht werden. Das durchschnittliche Bestimmtheitsmaß von $r^2=0,50$ zeigt, dass die Gewichtsverläufe durch die Regression nicht in allen Fällen präzise beschrieben werden. Der Gewichtsverlauf einiger Patienten wird realitätsnah abgebildet, während der Gewichtsverlauf anderer Patienten weniger befriedigend dargestellt wird.

4.2 Patienten mit einer Metformin-Medikation und Kontrollen

Unsere Stichprobe ist, abgesehen von wenigen Studien (Wu et al. 2008 a, Jarskog et al. 2013), größer als die Patientenkollektive vergleichbarer Studien (Baptista et al. 2006, Baptista et al. 2007, Wu et al. 2008 b, Carrizo et al. 2009, Wu et al. 2012, Chen et al. 2013). In den anthropometrischen Daten wie Gewicht und BMI entsprach unsere Stichprobe nicht den Kollektiven einiger anderen Studien (Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b, Wang et al. 2012), da die Kontrollen im Mittel übergewichtig ($\text{BMI}=27,3 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit einer Metformin-Medikation adipös ($\text{BMI}=33,7 \text{ kg/m}^2$) waren. Dies steht in Einklang mit der hohen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie oder bipolarer Störung (Baptista et al. 2002, Kolotkin et al. 2008, De Hert et al. 2009, Subashini et al. 2011). Lediglich in einer weiteren Studie waren die Patienten mit einem BMI von $34,6 \text{ kg/m}^2$ im Mittel ebenfalls adipös (Jarskog et al. 2013). Auch das Alter unserer Patienten (35,7 Jahre) lässt sich nur bedingt mit den Patientenkollektiven anderer Studien vergleichen. Zum einen wurden bei einigen Untersuchungen Jugendliche im Alter unter 20 Jahren beobachtet (Morrison et al. 2002, Klein et al. 2006, Arman et al. 2008) und zum anderen war das mittlere Alter in Studien an Erwachsenen sehr variabel und lag zwischen 25,1 Jahren (Wu et al. 2008 b) und 47,7 Jahren (Baptista et al. 2006). Diese Unterschiede hinsichtlich Alter, Gewicht und BMI sind vorwiegend durch das Studiendesign bedingt. Bei Patienten einiger Studien aus dem asiatischen Raum handelte es sich beispielsweise gezielt um Patienten mit einer Erstepisode einer Schizophrenie (Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b, Wang et al. 2012), weshalb diese zum einen jünger waren und zum anderen einen geringeren BMI aufwiesen.

Patienten unserer Stichprobe nahmen zusätzlich zu den Matching-Medikamenten in der Mehrzahl noch weitere Psychopharmaka (97,8%) oder sonstige Medikation (70,8%) ein, was in anderen Studien eine geringere Rolle spielte (Carrizo et al. 2009, Wang et al. 2012). Wu et al. gestatteten den zusätzlichen Gebrauch von Lorazepam oder Trihexyphenidyl neben der Studienmedikation (Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b, Wu et al. 2012) und auch Klein et al. ließen Antidepressiva und Antiepileptika zu, jedoch jeweils nur ein atypisches Antipsychotikum (Klein et al. 2006). Die Vielzahl der eingenommenen Medikamente in unserer Untersuchung erschwert gezielte Rückschlüsse auf bestimmte Substanzen und kann zu einer starken Konfundierung führen. Die Einnahme von zwei oder mehr antipsychotischen Medikamenten wird als Polypharmazie bezeichnet (Kukreja et al. 2013). Die in unserer Untersuchung vorliegende Polypharmazie stellt eine Schwachstelle unserer Untersuchung dar. Um die mögliche Konfundierung einzuschränken, teilten wir die eingenommenen Medikamente in Kategorien ein. Da in der Literatur der Antagonismus an Histamin-Rezeptoren als entscheidende Rolle in der durch Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme beschrieben wurde (Masaki und Yoshimatsu 2007, Masaki und Yoshimatsu 2009, Deng et al. 2010, Veselinović und Himmerich 2010), haben wir Patienten, welche Antihistaminika einnahmen, als Untergruppe zusammengefasst. Wir vermuteten eine stärkere Gewichtszunahme bei Patienten, welche Antihistaminika einnahmen, was sich jedoch nicht bestätigt hat. Möglicherweise wurde der erwartete Effekt nicht gefunden, da nicht nur Antihistaminika, sondern auch Medikamente, welche wir in die Kategorie „sonstige Psychopharmaka“ eingeteilt hatten, zu einer Gewichtszunahme führen können und fast alle Patienten Medikamente dieser Kategorie einnahmen. Die Polypharmazie könnte hier eine mögliche Signifikanz gestört haben. Die in der Untersuchung gefundenen signifikanten Ergebnisse werden dadurch jedoch nicht entwertet. Die Polypharmazie in der Psychiatrie variiert stark zwischen 13-90% und ist unter anderem in der Therapie der Schizophrenie weit verbreitet (Kukreja et al. 2013). Die Polypharmazie des von uns beobachteten Kollektivs erschwert zwar die Interpretation der Ergebnisse, entspricht jedoch der gängigen klinischen Praxis und somit unserem naturalistischen Design (Correll et al. 2009, Fleischhacker und Uchida 2012).

4.3 Gewichtsverlauf

In unserer Untersuchung unterschied sich die Gewichtszunahme zwischen Männern und Frauen nicht. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der Beobachtung heterogener Ergebnisse in früheren Untersuchungen (Basson et al. 2001, Bobes et al. 2003, Gebhardt et al. 2009, Lee et al. 2011).

4.2.1 Gewichtsverlauf und Metformin-Medikation

Patienten mit Metformin nahmen signifikant weniger zu als Patienten ohne Metformin. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit Studien zum Thema Metformin als Therapie bei Antipsychotika-induziertem Übergewicht, in welchen Metformin eine gewichtsstabilisierende (Klein et al. 2006, Wu et al. 2008 b) oder sogar gewichtsreduzierende Wirkung aufwies (Morrison et al. 2002, Chen et al. 2008, Wu et al. 2008 a, Carrizo et al. 2009, Wang et al. 2012, Wu et al. 2012, Jarskog et al. 2013, Chen et al. 2013).

Morrison et al. konnten bereits 2002 in einer offenen Studie an 19 Jugendlichen unter antipsychotischer Therapie (Olanzapin, Risperidon, Quetiapin oder Valproat) eine Gewichtsabnahme von $2,93 \pm 3,13$ kg unter Metformin nach 12 Wochen zeigen (Morrison et al. 2002). Auch Chen et al. fanden in einer offenen Untersuchung an 24 Patienten unter Olanzapin einen Gewichtsverlust von $2,2 \pm 1,8$ kg nach 8 Wochen (Chen et al. 2008). In einer randomisierten und doppelblinden Studie von Klein et al. blieb das Körpergewicht von 39 Jugendlichen, welche innerhalb eines Jahres unter Olanzapin, Risperidon oder Quetiapin mehr als 10% ihres Körpergewichts zugenommen hatten, in der Gruppe der Patienten mit Metformin über 16 Wochen stabil ($-0,13 \pm 2,88$ kg), während die Patienten mit Placebo weiterhin konstant an Gewicht zunahmen ($4,01 \pm 6,23$ kg) (Klein et al. 2006). Auch Wu et al. konnten eine größere Gewichtszunahme in der Gruppe „Olanzapin+Placebo“ ($6,87 \pm 4,23$ kg, n=19) im Vergleich zur Gruppe „Olanzapin+Metformin“ ($1,90 \pm 2,72$ kg, n=18) nach 12 Wochen nachweisen (Wu et al. 2008 b). In einer weiteren Studie fanden sie eine signifikante gewichtsreduzierende Wirkung von Metformin ($-3,2$ kg, n=32) im Vergleich zu Placebo ($3,1$ kg, n=32). Der größte Nutzen fand sich in der Gruppe „Metformin+Lifestyle

Intervention“, einer Kombination aus Psychoedukation, Diät und körperlicher Aktivität (-4,7 kg, n=32) (Wu et al. 2008 a). In einer weiteren Studie über 6 Monate an 84 Frauen mit Antipsychotika-induzierter Amenorrhoe und Gewichtszunahme, nahmen die Patientinnen unter Metformin ab (-2,3 kg), während die Patientinnen unter Placebo zunahmen (2,1 kg) (Wu et al. 2012). Carrizo et al. fanden bei Patienten mit Clozapin eine signifikante Gewichtsabnahme unter Metformin ($-1,87 \pm 2,9$ kg) im Vergleich zu einer Gewichtszunahme in der Placebogruppe ($0,16 \pm 2,9$ kg) (Carrizo et al. 2009). Die Patienten der von Wang et al. 2012 publizierten Studie, welche zusätzlich zu ihrer antipsychotischen Therapie (Olanzapin, Clozapin, Risperidon oder Sulpirid) 12 Wochen lang entweder 500 – 1000 mg Metformin oder ein Placebopräparat erhielten, nahmen unter Metformin im Mittel 3,3 kg ab, während Patienten mit Placebo 2,5 kg zunahmen (Wang et al. 2012). In einer aktuellen Studie an 55 übergewichtigen oder adipösen Patienten, welche an Schizophrenie oder affektiven Störungen litten und Clozapin einnahmen, fand sich ebenfalls eine im Vergleich zu Placebo signifikante Gewichtsabnahme unter täglich 1500 mg Metformin (-3,2 kg, n=28) nach 24 Wochen (Chen et al. 2013). 24 Wochen nach Beendigung der Metformintherapie entsprach das Körpergewicht der Patienten jedoch wieder ihrem ursprünglichen Körpergewicht zu Beginn der Studie (Chen et al. 2013). In einer randomisierten und doppelblinden Studie über 16 Wochen nahmen übergewichtige Patienten mit Schizophrenie oder affektiven Störungen mit antipsychotischer Medikation unter Metformin signifikant weniger ab, als unter Placebo (-3 kg gegenüber -1 kg) (Jarskog et al. 2013).

In einer frühen Studie zur Wirkung von Metformin bei Antipsychotika-induziertem Übergewicht untersuchten Baptista et al. 2001 den Gewichtsverlauf von fünf an Schizophrenie erkrankten Frauen, welche seit Jahren Antipsychotika einnahmen und Gewicht verlieren wollten (Baptista et al. 2001). Die Studie dauerte 12 Wochen. In den ersten 4 Wochen bekamen die Patientinnen Placebo und in den letzten 8 Wochen Metformin. Die Patientinnen verloren unter Placebo mehr Gewicht als unter Metformin ($-3,3 \pm 1,7$ kg gegenüber $-1,3 \pm 1,1$ kg). Möglicherweise lag das daran, dass die Motivation der Patientinnen zu Beginn der Studie größer war als gegen Ende. Baptista et al. fanden 2006 keinen Unterschied im Gewichtsverlauf von Patienten mit Metformin zu Patienten mit Placebo (Baptista et al. 2006) und bei einer weiteren Untersuchung mit einer erhöhten Patientenanzahl (n=80) lediglich eine tendenzielle Gewichtsabnahme in der Gruppe der Patienten mit Metformin im Vergleich zur Placebogruppe ($p=0,09$) (Baptista et al. 2007).

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte im Lebensalter der untersuchten Patienten liegen (Newall et al. 2012). Die Patienten dieser beiden Studien, welche keinen Nutzen von Metformin zeigen konnten (Baptista et al. 2006, Baptista et al. 2007), waren im Mittel älter als Patienten von Studien mit signifikantem Nutzen von Metformin (Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b, Wang et al. 2012), und ein möglicher Einfluss des Alters stünde in Einklang mit früheren Beobachtungen. In einer systematischen Übersicht mit 3252 Patienten nahmen jüngere Patienten unter Behandlung mit Risperidon stärker zu als ältere (Safer 2004) und in einer randomisierten Untersuchung an insgesamt 3234 Patienten fand sich ein Trend für eine geringere präventive Wirkung von Metformin auf die Entstehung eines Diabetes mellitus bei älteren als bei jüngeren Patienten (Diabetes Prevention Program Research Group et al. 2006). Auch Hasnain et al. beschreiben junge, bisher unbehandelte Patienten als anfälliger für eine Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme (Hasnain et al. 2012). Weitere Ursachen für die unterschiedlichen Studienergebnisse könnten in genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen oder verschiedenen Studiendesigns begründet sein (Björkhem-Bergman et al. 2011). In Studien mit asiatischer Population wurde ein signifikanter Nutzen von Metformin gefunden (Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b, Wu et al. 2012, Wang et al. 2012), während die von Baptista et al. durchgeführten Studien ohne Wirkung von Metformin Lateinamerikaner untersuchten (Baptista et al. 2006, Baptista et al. 2007). Die Patienten der von Wu et al. und Wang et al. durchgeführten Studien hatten bereits vor Beginn der Untersuchung eine Gewichtszunahme unter Antipsychotika erfahren (Wu et al. 2008 a, Wang et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studien könnten also durch eine Verzerrung bestärkt worden sein, die durch den Ausschluss von Patienten entstand, welche nicht unter Antipsychotika zugenommen hatten (Wu et al. 2008 a, Björkhem-Bergman et al. 2011). Die Patienten von Baptista et al. nahmen 2 500-3 000 kcal täglich ein, die körperliche Aktivität wurde nicht kontrolliert (Baptista et al. 2006) und in der Studie von 2007 erhielten die Patienten lediglich zu Beginn der Studie Empfehlungen zu gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität (Baptista et al. 2007). Im Gegensatz dazu wurde die Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität bei Wu et al. täglich kontrolliert (Wu et al. 2008 a, Wu et al. 2008 b). Die Bedeutung dieser Interventionen wird in der Studie von Wu et al. deutlich, bei welcher die Patienten unter „Metformin+Lifestyle Intervention“ am meisten Gewicht abnahmen (Wu et al. 2008 a).

Mehrere Übersichtsarbeiten zum Thema Metformin bei Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme kamen zu dem Fazit, dass Metformin einen verträglichen und vielversprechenden Ansatz für die Behandlung des Antipsychotika-induzierten Übergewichtes darstellt (Bushe et al. 2009, Ehret et al. 2010, Khan et al. 2010, Praharaj et al. 2011). Correll et al. fassten zusammen, dass Metformin signifikant zu einer Gewichtsabnahme führe, dass diese Gewichtsabnahme statistisch und klinisch relevant, jedoch eher mäßig sei (Correll et al. 2013).

Der Mechanismus des Effektes von Metformin auf das Körpergewicht ist nicht vollständig geklärt (Baptista 1999, Björkhem-Bergman et al. 2011). Die Gewichtsabnahme unter Metformin scheint zum einen durch eine geringere Nahrungsaufnahme bei vermindertem Appetit bedingt zu sein (Hundal und Inzucchi 2003, Yki-Järvinen et al. 1999, Jarskog et al. 2013). In einer Studie an 26 Diabetikern sank die Energieaufnahme in der Gruppe „Insulin mit Metformin“ um $1,12 \pm 0,46$ MJ/Tag, während sie in der Gruppe „Insulin ohne Metformin“ mit $0,15 \pm 0,42$ MJ/Tag konstant blieb (Yki-Järvinen et al. 1999). Die Gewichtsabnahme unter Metformin scheint dabei unabhängig der gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen oder Blähungen aufzutreten (Hundal und Inzucchi 2003). Übereinstimmend hierzu beobachteten Maayan et al. in ihrer Metaanalyse über 7 Studien (n=355) zu Metformin gegen Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme keine vermehrte Übelkeit bei Patienten unter Metformin, welche einen Gewichtsverlust hätte erklären können (Maayan et al. 2010). Zum anderen wird die Erhöhung der Insulinsensitivität mit verminderten Glukosespiegeln als zugrundeliegender Mechanismus der Gewichtsabnahme unter Metformin vermutet (Goodarzi und Bryer-Ash 2005, Miller 2009, Ehret et al. 2010, Khan et al. 2010). Des Weiteren reduziert Metformin möglicherweise intraabdominales Fett bei adipösen Patienten (Hundal und Inzucchi 2003).

4.2.1.1 Effekt der Antihistaminika-Medikation

In der Gruppe der Patienten mit Antihistaminika konnte die Wirkung von Metformin deutlich gezeigt werden. Patienten mit Metformin nahmen ab, während Patienten ohne Metformin zunahmen. In der Gruppe der Patienten ohne Antihistaminika fand sich diese gewichtsreduzierende Wirkung von Metformin jedoch nicht. Die beiden Gruppen

unterschieden sich weder hinsichtlich der anthropometrischen Größen noch hinsichtlich der Häufigkeit der Metformin-Verordnung. Eine unmittelbare Wirkung der Antihistaminika-Medikation war nicht nachzuweisen, da sich beide Gruppen hinsichtlich ihres Gewichtsverlaufes nicht unterschieden. Das deskriptiv unterschiedliche Verhalten in den beiden Gruppen (mit beziehungsweise ohne Antihistaminika) schlug sich allerdings auch nicht in einer signifikanten Interaktion in der Varianzanalyse nieder. Als einziger Erklärungsansatz bleibt deshalb die unterschiedliche Größe der beiden Gruppen. Die Gruppe der Patienten mit Antihistaminika war mit 59 Patienten fast doppelt so groß wie die Gruppe der Patienten ohne Antihistaminika ($n=30$), welche jedoch statistisch gesehen ausreichend groß war. Möglicherweise deshalb wurde in letzterer der deskriptiv vorhandene Unterschied im Gewichtsverlauf von Patienten mit Metformin zu Patienten ohne Metformin nicht signifikant.

4.2.1.2 Effekt des BMI

Wie bereits erläutert, war der BMI der Patienten mit Metformin höher als derjenige der Patienten ohne Metformin, weshalb der BMI einen konfundierenden Faktor darstellen könnte.

Bobes et al. und Gebhardt et al. (Bobes et al. 2003, Gebhardt et al. 2009) nahmen an, dass Patienten mit einem hohen BMI zu einer weiteren Gewichtszunahme neigen, dagegen vermuteten Lee et al. und Basson et al. (Basson et al. 2001, Lee et al. 2011) eine größere Gewichtszunahme bei Patienten mit einem niedrigeren BMI. Da beide Annahmen in gleicher Weise vertretbar erscheinen, wurde eine Kovarianzanalyse mit dem BMI als Kovariater durchgeführt, welche keinen Einfluss des BMI fand. Ji et al. fanden übereinstimmend hierzu in ihrer Studie an normalgewichtigen ($\text{BMI}=18.5\text{--}23.9\text{ kg/m}^2$; $n=125$), übergewichtigen ($\text{BMI}=24.0\text{--}27.9\text{ kg/m}^2$, $n=122$) und adipösen ($\text{BMI}\geq 28\text{ kg/m}^2$, $n=124$), neu diagnostizierten Typ 2 Diabetikern unter Metformin Monotherapie ebenfalls keinen Effekt des Ausgangs-BMI auf das Körpergewicht (Ji et al. 2013). Man kann also davon ausgehen, dass der unterschiedliche BMI in unserer Untersuchung keinen relevanten Einfluss auf den Gewichtsverlauf hatte.

4.4 Schlussfolgerung

In dieser retrospektiven Untersuchung haben Patienten mit Metformin signifikant weniger Körpergewicht zugenommen als Patienten ohne Metformin. Das Ergebnis ist mit dem aktuellen Studienstand vereinbar (Miller 2009, Hasnain et al. 2010, Björkhem-Bergman et al. 2011, Newall et al. 2012). In der Gruppe der Patienten mit Antihistaminika haben Patienten mit Metformin sogar an Gewicht abgenommen, während Patienten ohne Metformin zunahmen. In der Gruppe der Patienten ohne Antihistaminika wurde das Ergebnis nicht signifikant.

Der vor dem Hintergrund von Doppelblindstudien zu erwartende Gewichtseffekt von Metformin ließ sich in der vorliegenden Studie auch unter naturalistischen Bedingungen zeigen.

5. Zusammenfassung

Adipositas und das Metabolische Syndrom, welche häufig unter der Gabe von atypischen Neuroleptika auftreten, stellen ein erhebliches Problem der derzeitigen Psychopharmakotherapie von Patienten mit psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie oder affektiven Störungen dar. Das Antidiabetikum Metformin wurde als Therapiemöglichkeit dieses Antipsychotika-induzierten Übergewichtes diskutiert, da es das Körpergewicht stabilisiert oder reduziert und sich zusätzlich positiv auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie den Glukose- und Lipidhaushalt, auswirkt. Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, die gewichtsstabilisierende Wirkung von Metformin bei psychopharmakologisch behandelten Patienten in einem naturalistischen Design zu untersuchen, wobei als Untergruppe Patienten mit einer Antihistaminika-Verordnung betrachtet wurden. Als Antihistaminika gelten Psychopharmaka, welche ihre Wirkung über einen Antagonismus an Histamin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem entfalten.

In der vorliegenden retrospektiven naturalistischen Studie wurden die Gewichtsverläufe von 89 psychopharmakologisch behandelten Patienten aus insgesamt 3523 stationären oder teilstationären Patienten, welche in den Jahren 2008 bis 2010 in der psychiatrischen Universitätsklinik Ulm behandelt wurden, ausgewertet. Patienten mit der Diagnose eines Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen. 44 Patienten, welche das Antidiabetikum Metformin als indikationsfremden Therapieansatz für Antipsychotika-induziertes Übergewicht im Rahmen eines ärztlichen Therapieversuches erhielten und 45 Kontrollen ohne Metformin wurden ausgewählt. Die Gewichtsverläufe wurden mithilfe von Regressionskoeffizienten einer linearen Regression des Körpergewichtes über der Zeit dargestellt und unter Anwendung von t-Test und Kovarianzanalyse miteinander verglichen.

Patienten mit Metformin nahmen signifikant weniger Körpergewicht zu als Patienten ohne Metformin. In der Gruppe der Patienten mit einer Antihistaminika-Verordnung war die Wirkung von Metformin am Größten. Diese Patienten nahmen mit Metformin im Mittel ab, während Patienten ohne Metformin zunahmen. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Metformin auf das Körpergewicht bei psychisch erkrankten Patienten unter antipsychotischer Therapie. In der vorliegenden Untersuchung ließ sich eine positive Wirkung von Metformin auf das Körpergewicht auch unter naturalistischen Bedingungen zeigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156: 1686-1696 (1999)
2. Andreasen NC, Olsen S: Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39: 789-794 (1982)
3. Aquila R, Emanuel M: Interventions for Weight Gain in Adults Treated With Novel Antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2: 20-23 (2000)
4. Arman S, Sadramely MR, Nadi M, Koleini N: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 29: 1130-1134 (2008)
5. Baptista T: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 100: 3-16 (1999)
6. Baptista T, Hernández L, Prieto LA, Boyero EC, de Mendoza S: Metformin in obesity associated with antipsychotic drug administration: A pilot study. *J Clin Psychiatry* 62: 653-655 (2001)
7. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA: Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 35: 205-219 (2002)
8. Baptista T, Zárate J, Joobar R, Colasante C, Beaulieu S, Páez X, Hernández L: Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets* 5: 279-299 (2004)
9. Baptista T, Martinez J, Lacruz A, Rangel N, Beaulieu S, Serrano A, Arape Y, Martinez M, de Mendoza S, Teneud L, Hernandez L: Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 51: 192-196 (2006)

10. Baptista T, Rangel N, Fernández V, Carrizo E, El Fakih Y, Uzcátegui E, Galeazzi T, Gutiérrez MA, Servigna M, Dávila A, Uzcátegui M, Serrano A, Connell L, Beaulieu S, de Baptista EA: Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 93: 99-108 (2007)
11. Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, Sandia I, Tálamo E, Araujo de Baptista E, Beaulieu S: Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 22: 477-495 (2008)
12. Baptista T, Serrano A, Uzcátegui E, ElFakih Y, Rangel N, Carrizo E, Fernández V, Connell L, de Baptista EA, Quiroz S, Uzcátegui M, Rondón J, Matos Y, Uzcátegui L, Gómez R, Valery L, Novoa-Montero D: The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res* 126: 93-102 (2011)
13. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD: Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 62: 231-238 (2001)
14. Bergman U, Boman G, Wiholm BE: Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *Br Med J* 2: 464-466 (1978)
15. Berstein LM: Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging (Albany NY)* 4: 320-329 (2012)
16. Björkhem-Bergman L, Asplund AB, Lindh JD: Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 25: 299-305 (2011)
17. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, García-Portilla MP, Fernández I, Hernández G; EIRE Study Group: Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* 62: 77-88 (2003)

18. Bostick NA, Sade R, Levine MA, Stewart DM Jr; American Medical Association Council on Ethical and Judicial Affairs: Placebo use in clinical practice: report of the American Medical Association Council on Ethical and Judicial Affairs. *J Clin Ethics* 19: 58-61 (2008)
19. Bushe CJ, Bradley AJ, Doshi S, Karagianis J: Changes in weight and metabolic parameters during treatment with antipsychotics and metformin: do the data inform as to potential guideline development? A systematic review of clinical studies. *Int J Clin Pract* 63: 1743-1761 (2009)
20. Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, Mogollón J, Valbuena D, Fernández I, de Baptista EA, Baptista T: Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 113: 19-26 (2009)
21. Chan NN, Brain HP, Feher MD: Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 16: 273-281 (1999)
22. Chen CH, Chiu CC, Huang MC, Wu TH, Liu HC, Lu ML: Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 925-931 (2008)
23. Chen CH, Huang MC, Kao CF, Lin SK, Kuo PH, Chiu CC, Lu ML: Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 74: e424-430 (2013)
24. Connelly LM: Retrospective chart reviews. *Medsurg Nurs* 17: 322-323 (2008)
25. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 35: 443-457 (2009)
26. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Riddle M: Metformin for antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: when, for whom, and for how long? *Am J Psychiatry* 170: 947-952 (2013)

27. Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 280: 66-68 (1980)
28. Das C, Mendez G, Jagasia S, Labbate LA: Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments. *Ann Clin Psychiatry* 24: 225-239 (2012)
29. Davidson MB, Peters AL: An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 102: 99-110 (1997)
30. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R: Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 8: 15-22 (2009)
31. Deng C, Weston-Green K, Huang XF: The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 1-4 (2010)
32. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg): Pharmakologische und andere somatische Behandlungsverfahren. In: S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 - Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Springer, S. 191-205 (2006)
33. Diabetes Prevention Program Research Group, Crandall J, Schade D, Ma Y, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Fowler S, Dagogo-Jack S, Andres R: The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61: 1075-1081 (2006)
34. Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, Christakou C: Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1205: 192-198 (2010)
35. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ: Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol* 48: R31-43 (2012)
36. Ehret M, Goethe J, Lanosa M, Coleman CI: The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 71: 1286-1292 (2010)

37. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW: Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract* 113: c214-217 (2009)
38. Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K: Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice--a systematic review of empirical studies. *BMC Med* 8: 15 (2010)
39. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC: Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 61: 863-867 (2000)
40. Fleischhacker WW, Uchida H: Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2: 1-11 (2012)
41. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F, Cohen JM, Grandmottet P, Vague P, Safar ME, Eschwège E: The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 19: 920-926 (1996)
42. Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J, Theisen FM: Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res* 43: 620-626 (2009)
43. Golay A: Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)* 32: 61-72 (2008)
44. Goodarzi MO, Bryer-Ash M: Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 7: 654-665 (2005)
45. Gottlieb B, Auld W: Metformin in treatment of diabetes mellitus. *Br Med J* 1: 680-682 (1962)

46. Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Füsgen I, Gastes U, Grüneklee D, Hauner H, Köbberling J, Kolb G, von Laue N, Müller UA, Zeyfang A: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. In: Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg) Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). Diabetes und Stoffwechsel, S.45 (2004)
47. Han M, Deng C, Burne TH, Newell KA, Huang XF: Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology* 33: 569-580 (2008)
48. Harris B, Young J, Hughes B: Comparative effects of seven antidepressant regimes on appetite, weight and carbohydrate preference. *Br J Psychiatry* 148: 590-592 (1986)
49. Hasnain M, Vieweg WV, Fredrickson SK: Metformin for atypical antipsychotic-induced weight gain and glucose metabolism dysregulation: review of the literature and clinical suggestions. *CNS Drugs* 24: 193-206 (2010)
50. Hasnain M, Vieweg WV, Hollett B: Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med* 124: 154-167 (2012)
51. Hasnain M, Vieweg WV: Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med* 125: 117-129 (2013)
52. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 157: 975-981 (2000)
53. Hermann LS: Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabete Metab* 5: 233-245 (1979)
54. Hess DR: Retrospective studies and chart reviews. *Respir Care* 49: 1171-1174 (2004)
55. Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FD, Lewith G: Placebo use in the United kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PLoS One* 8: e58247 (2013)

56. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 344: 1594-1602 (2001)
57. Hundal RS, Inzucchi SE: Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*, 63: 1879-1894 (2003)
58. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 23: 579-593 (2006)
59. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N, Golden LH, Lieberman JA, Stroup TS; METS Investigators: Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 170: 1032-1040 (2013)
60. Ji L, Li H, Guo X, Li Y, Hu R, Zhu Z: Impact of baseline BMI on glycemic control and weight change with metformin monotherapy in Chinese type 2 diabetes patients: phase IV open-label trial. *PLoS One* 8: e57222 (2013)
61. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2443 (2006)
62. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276 (1987)
63. Khan AY, Macaluso M, McHale RJ, Dahmen MM, Girrens K, Ali F: The adjunctive use of metformin to treat or prevent atypical antipsychotic-induced weight gain: a review. *J Psychiatr Pract* 16: 289-296 (2010)
64. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163: 2072-2079 (2006)

65. Kolata GB: The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? *Science* 203: 1094-1096 (1979)
66. Kolotkin RL, Corey-Lisle PK, Crosby RD, Swanson JM, Tuomari AV, L'italien GJ, Mitchell JE: Impact of obesity on health-related quality of life in schizophrenia and bipolar disorder. *Obesity (Silver Spring)* 16: 749-754 (2008)
67. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S: Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD008121 (2010)
68. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL: H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28: 519-526 (2003)
69. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A: Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monogr* 11: 82-99 (2013)
70. Lee SY, Park MH, Patkar AA, Pae CU: A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 490-496 (2011)
71. Lee YJ, Jeong JH: A systematic review of metformin to limit weight-gain with atypical antipsychotics. *J Clin Pharm Ther* 36: 537-545 (2011)
72. Leichsenring F: Randomized controlled versus naturalistic studies: a new research agenda. *Bull Menninger Clin* 68: 137-151 (2004)
73. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373: 31-41 (2009)

74. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209-1223 (2005)
75. Luft D, Schmülling RM, Eggstein M: Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia* 14: 75-87 (1978)
76. Lüllmann H, Mohr K, Hein L: 21.1.3 Anxiolytika. In: *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Aufl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 326-332 (2006 a)
77. Lüllmann H, Mohr K, Hein L: 23.5.2 Orale Antidiabetika. In: *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Aufl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 410-414 (2006 b)
78. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU: Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 35: 1520-1530 (2010)
79. Mahmood K, Naeem M, Rahimnajjad NA: Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. *Eur J Intern Med* 24: 20-26 (2013)
80. Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Noguchi H, Kakuma T, Watanabe T, Sakata T, Yoshimatsu H: Involvement of hypothalamic histamine H1 receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity. *Diabetes* 53: 2250-2260 (2004)
81. Masaki T, Yoshimatsu H: Neuronal histamine and histamine receptors in food intake and obesity. *Mini Rev Med Chem* 7: 821-825 (2007)
82. Masaki T, Yoshimatsu H: Molecular mechanisms of neuronal histamine and its receptors in obesity. *Curr Mol Pharmacol* 2: 249-252 (2009)
83. Masaki T, Yoshimatsu H: Neuronal Histamine and its Receptors: Implication of the Pharmacological Treatment of Obesity. *Curr Med Chem* 17: 4587-4592 (2010)
84. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y: Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet* 20: 368-378 (2005)

-
85. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A: The Role of Metformin in the Management of NAFLD. *Exp Diabetes Res* 2012: 716404 (2012)
86. Miller LJ: Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus on metformin. *Pharmacotherapy* 29: 725-735 (2009)
87. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA: Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338: 265-266 (1998)
88. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA: Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 159: 655-657 (2002)
89. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G: Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD006629 (2010)
90. Munro JF, MacCuish AC, Marshall A, Wilson EM, Duncan LJ: Weight-reducing effect of diguanides in obese non-diabetic women. *Br Med J* 2: 13-15 (1969)
91. Ness-Abramof R, Apovian CM: Drug-induced weight gain. *Timely Top Med Cardiovasc Dis* 9: E31 (2005)
92. Newall H, Myles N, Ward PB, Samaras K, Shiers D, Curtis J: Efficacy of metformin for prevention of weight gain in psychiatric populations: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 27: 69-75 (2012)
93. Nutt DJ: Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Hum Psychopharmacol* 17 Suppl 1: S37-41 (2002)
94. Pedersen J: The Effect of Metformin on Weight Loss in Obesity. *Acta Endocrinol (Copenh)* 49: 479-486 (1965)
95. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Faragian S, Maayan R, Gil-Ad I: Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 192: 441-448 (2007)

-
96. Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK: Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 71: 377-382 (2011)
97. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G: Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17 Suppl 1: 45-49 (2013)
98. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos C A, Kissling W, Davis JM, Leucht S: Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123: 225-233 (2010)
99. Safer DJ: A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol* 24: 429-436 (2004)
100. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD002967 (2006)
101. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group: Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 6068-6076 (2004)
102. Schulze-Bonhage A: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 9: 105-115 (2013)
103. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ: Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121: 27-31 (2013)
104. Serretti A, Mandelli L: Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 71: 1259-1272 (2010)
105. Shadish WR, Matt GE, Navarro AM, Phillips G: The effects of psychological therapies under clinically representative conditions: a meta-analysis. *Psychol Bull* 126: 512-529 (2000)

106. Smith E, Rothschild AJ, Heo M, Peasley-Miklus C, Caswell M, Papademetriou E, Flint AJ, Mulsant BH, Meyers BS; STOP-PD Collaborative Study Group: Weight gain during olanzapine treatment for psychotic depression: effects of dose and age. *Int Clin Psychopharmacol* 23: 130-137 (2008)
107. Subashini R, Deepa M, Padmavati R, Thara R, Mohan V: Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med* 57: 272-277 (2011)
108. Taylor DM, McAskill R: Atypical antipsychotics and weight gain--a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 101: 416-432 (2000)
109. Teff KL, Kim SF: Atypical antipsychotics and the neural regulation of food intake and peripheral metabolism. *Physiol Behav* 104: 590-598 (2011)
110. Theisen FM, Linden A, Geller F, Schäfer H, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J: Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 35: 339-345 (2001)
111. Theisen FM, Linden A, König IR, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J: Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm* 110: 111-121 (2003)
112. Tunis SL, Johnstone BM, Kinon BJ, Barber BL, Browne RA: Designing naturalistic prospective studies of economic and effectiveness outcomes associated with novel antipsychotic therapies. *Value Health* 3: 232-242 (2000)
113. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-865 (1998)
114. van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ: Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 36: 376-382 (2011)

115. Veselinović T, Himmerich H: Antihistaminergic antipsychotics cause weight gain. *Nervenarzt* 81: 329-334 (2010)
116. Wang M, Tong JH, Zhu G, Liang GM, Yan HF, Wang XZ: Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 138: 54-57 (2012)
117. Weiden PJ, Olfson M: Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 21: 419-429 (1995)
118. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD: Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 66: 51-57 (2004)
119. Werneke U, Taylor D, Sanders TA: Behavioral interventions for antipsychotic induced appetite changes. *Curr Psychiatry Rep* 15: 347 (2013)
120. Williams SG, Alinejad NA, Williams JA, Cruess DF: Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine. *Pharmacotherapy* 30: 1011-1015 (2010)
121. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, He YQ, Liu YJ, Chen JD, Li LH: Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 185-193 (2008 a)
122. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, Chen JD, Li LH: Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 165: 352-358 (2008 b)
123. Wu RR, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou JJ, Shao P, Wang J, Guo XF, Davis JM, Chan PK, Zhao JP: Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 169: 813-821 (2012)
124. Yki-Järvinen H, Nikkilä K, Mäkimattila S: Metformin prevents weight gain by reducing dietary intake during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 58 Suppl 1: 53-54 (1999)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei meiner Arbeit an der Dissertation unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Bernhard Connemann für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die hervorragende persönliche Betreuung. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und die richtigen Ratschläge für Dissertation und Studium.

Danke an Herrn Stefan Lehr für die Erstellung eines Programmes zur Extrahierung der Patientendaten aus den Arztbriefen, an Frau Gerlinde Trögele für das freundliche Umsorgen und an Frau Kathrin Mihr für die freundliche Beratung bezüglich der äußeren Form der Dissertation.

Für die verständnisvolle Hilfestellung bei Fragen zur statistischen Auswertung der Daten bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rainer Muche.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für Verständnis, Unterstützung und Motivation!

Meinen Eltern danke ich für die liebevolle Förderung und Unterstützung in allen Lebenslagen, die Ermöglichung meines Studiums und dieser Dissertation, die Geduld und den Glauben an mich. Danke auch an meine großen Geschwister Selina und Lutz sowie an Melanie Rehm für die Motivation und Hilfe.

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.