

Effect op het gewicht van frequent voorgeschreven antidepressiva.

Masterproef ter verkrijging van het diploma master in de huisartsengeneeskunde

Academiejaar 2018-2019

Faculteit Geneeskunde en gezondheidswetenschappen

Te verdedigen door : dr. Roxanne Berghs

Promotor : prof. dr. Roy Remmen

Coördinator : dr. Peter Dieleman

Inhoudsopgave

Keuze van het onderwerp	3
Leeswijzer	3
Inleiding	4
Achtergrondinformatie	4
Opzet van de masterproef.....	7
Methode	9
Resultaten	10
De invloed van depressie en antidepressiva op het gewicht	10
Invloed op het gewicht van de selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's).....	11
Invloed op het gewicht van de selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmers (SNRI's)	16
Invloed op het gewicht van noradrenaline en dopamine heropname remmer bupropion.....	17
Risicofactoren voor gewichtstoename.....	18
Neurofarmacologische mechanismen.....	19
De eetlust	19
Het metabolisme	22
Genetica	22
Gevolgen voor de patiënt van antidepressiva geassocieerde gewichtstoename	23
Impact op de mentale gezondheid van gewichtstoename	23
Impact op de fysieke gezondheid van gewichtstoename	24
Therapietrouw.....	26
Opties voor preventie en behandeling van antidepressiva geassocieerde gewichtstoename.....	26
Bespreking.....	27
Besluit.....	30
Referenties	33

Keuze van het onderwerp

Tijdens mijn stages huisartsengeneeskunde en psychiatrie zag ik verschillende patiënten die een forse gewichtstoename ervoeren onder invloed van antidepressiva. Velen van hen waren over dit mogelijke neveneffect niet ingelicht en zodra de patiënt het verband had gelegd werd de medicatie door hen stopgezet met herval van de depressieve symptomatologie tot gevolg. Deze patiënten waren erg wantrouwig tegenover de heropstart van eender welk antidepressivum en hadden hun vertrouwen in geneesmiddelen en de behandelende artsen verloren. Doordat deze patiënten zo slecht ingelicht waren over dit mogelijke neveneffect ben ik me beginnen afvragen of ook de voorschrijvende artsen weinig op de hoogte waren van dit probleem. Daarnaast vroeg ik me af of de gewichtstoenames die deze patiënten beschreven (tot 30 kilogram) effectief het effect waren van deze producten. Indien dit het geval zou zijn, zou de impact hiervan groot kunnen zijn gezien antidepressiva frequent voorgeschreven worden. Dit vond ik een intrigerende gedachte.

Daarnaast merkte ik tijdens mijn stages op dat er door artsen soms met weinig begrip gereageerd werd op deze patiënten. Er werd bijna van uitgegaan dat patiënten meer aten dan ze zelf aangaven en te weinig aan lichaamsbeweging deden. Dit idee wou ik wat nuanceren om meer begrip te creëren, gezien we het mechanisme dat achter dit fenomeen ligt als artsen ook niet volledig begrijpen. Er werd al helemaal niet stilgestaan bij het psychologisch onwelzijn dat deze patiënten ervoeren omwille van de gewichtstoename, hoewel het net een psychologisch probleem is dat we met deze medicatie trachtten aan te pakken. Naarmate ik meer opzoekwerk deed over het onderwerp merkte ik dat er weinig concrete informatie voorhanden was. Het is een onderzoeksdomein dat nog helemaal open lag en waarin nog veel vooruitgang geboekt kan worden.

Leeswijzer

In onderstaand werk zal ik proberen de beschikbare informatie omtrent het onderwerp 'gewichtstoename tijdens het gebruik van frequent voorgeschreven antidepressiva' te bundelen en toe te lichten. In de inleiding wordt ter opfrissing een basis aan informatie meegegeven omtrent de centrale werking van antidepressiva en beschikbare preparaten in België. Hierna zal ik ingaan op de beweegreden achter de keuze van het onderwerp en hetgeen ik graag zou bereiken met dit literatuuronderzoek. De systematische aanpak van deze masterproef wordt besproken in de methode. De gevonden resultaten worden besproken in vier verschillende segmenten. Het eerste deel zal ingaan op de interactie tussen psychopathologie en gewicht en antidepressiva in het algemeen en gewicht. Hierna wordt ook het effect op het gewicht van elke afzonderlijke groep middelen besproken. In het tweede deel zal ingegaan worden op de mechanismen die mogelijk verantwoordelijk zijn voor de invloed van antidepressiva op het gewicht. In het derde en vierde deel wordt ingegaan op de impact van het probleem op de patiënt en de opties die beschikbaar zijn wat betreft preventie en behandeling, respectievelijk. In de bespreking volgt een samenvatting van de gevonden resultaten waarna de conclusies die uit het werk getrokken kunnen worden en de invloed hiervan voor de praktijkvoering van de huisarts verder besproken worden in het besluit.

Inleiding

Achtergrondinformatie

De huidige beschikbare antidepressiva werken in op het monoaminerge neurotransmittersysteem in de hersenen. Dit systeem omvat een netwerk van neuronen die monoamines (serotonine, (nor)adrenaline en dopamine) gebruiken als neurotransmitter en betrokken zijn bij de regulatie van cognitieve processen, waaronder emotie. Monoaminerge neuronen synthetiseren serotonine uit het aminozuur tryptofaan en noradrenaline en dopamine uit het aminozuur tyrosine. Ze produceren slechts één amine en projecteren naar specifieke gebieden in de hersenen. De concentratie van neurotransmitters in de synapsspleet wordt gereguleerd door middel van presynaptische heropnamepompen (serotonine transporter (SERT of 5-HTT), dopamine transporter (DAT) en norepinefrine transporter (NET)) en negatieve feedback afkomstig van pre- en postsynaptische receptoren. Deze receptoren omvatten de serotonine receptoren (5-HT) die presynaptisch de vrijzetting van serotonine inhiberen en postsynaptisch serotonine opnemen in het neuron. Na verloop van tijd en bij chronisch hoge serotonineconcentraties raken deze receptoren gedesensitiseerd waardoor de negatieve feedback die ze presynaptisch veroorzaken wegvalt. Daarnaast bevinden zich er presynaptisch op noradrenerge neuronen α_2 -autoreceptoren die de negatieve feedback van noradrenaline regelen. Antagonisten van deze receptoren verhogen niet alleen de concentratie van noradrenaline in de synapsspleet maar op indirecte wijze verhogen ze ook de vrijstelling van serotonine.(2, 3)

In de medicamenteuze klasse van de antidepressiva zijn er ruwweg 3 grote groepen middelen beschikbaar. Figuur 1 geeft een overzicht van preparaten die als antidepressivum verkrijgbaar zijn in België.(1)

De eerste generatie middelen die ontwikkeld werd voor de behandeling van depressie waren de monoamine oxidase (MAO) inhibitoren. Tijdens de ontwikkeling van isoniazide voor de behandeling van tuberculose begin jaren '50 bleken patiënten tekenen te vertonen van psychostimulatie, euforie, toegenomen eetlust en verbeterde slaap. Het middel werd eind jaren '50 off-label gebruikt voor de behandeling van depressie en was de eerste MAO-inhibitor. De MAO-inhibitoren remmen het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van biogene monoamines (serotonine, dopamine, adrenaline en noradrenaline) en sympathomimetische amines (onder andere tyramine) in het presynaptisch cytoplasma. Er bestaan 2 iso-enzymen; MAO_A en MAO_B. MAO_A is verantwoordelijk voor de afbraak van serotonine, adrenaline, noradrenaline en melatonine. Beide iso-enzymen spelen een rol bij de afbraak van dopamine, tyramine en tryptamine. De oudere MAO-inhibitoren zijn weinig selectief en blokkeren het enzym irreversibel. Hierdoor werd ook de afbraak van andere amines geïnhibeed waaronder tyramine, dat instaat voor de bloeddrukregulatie. Om hypertensieve crisissen te voorkomen moesten patiënten die een MAO-inhibitor innamen een tyramine arm dieet volgen. De verdere ontwikkeling van MOA-inhibitoren is dan ook gericht geweest op het maken van preparaten die het enzym reversibel binden en MAO_A selectief zijn, zoals moclobemide.(2, 4)

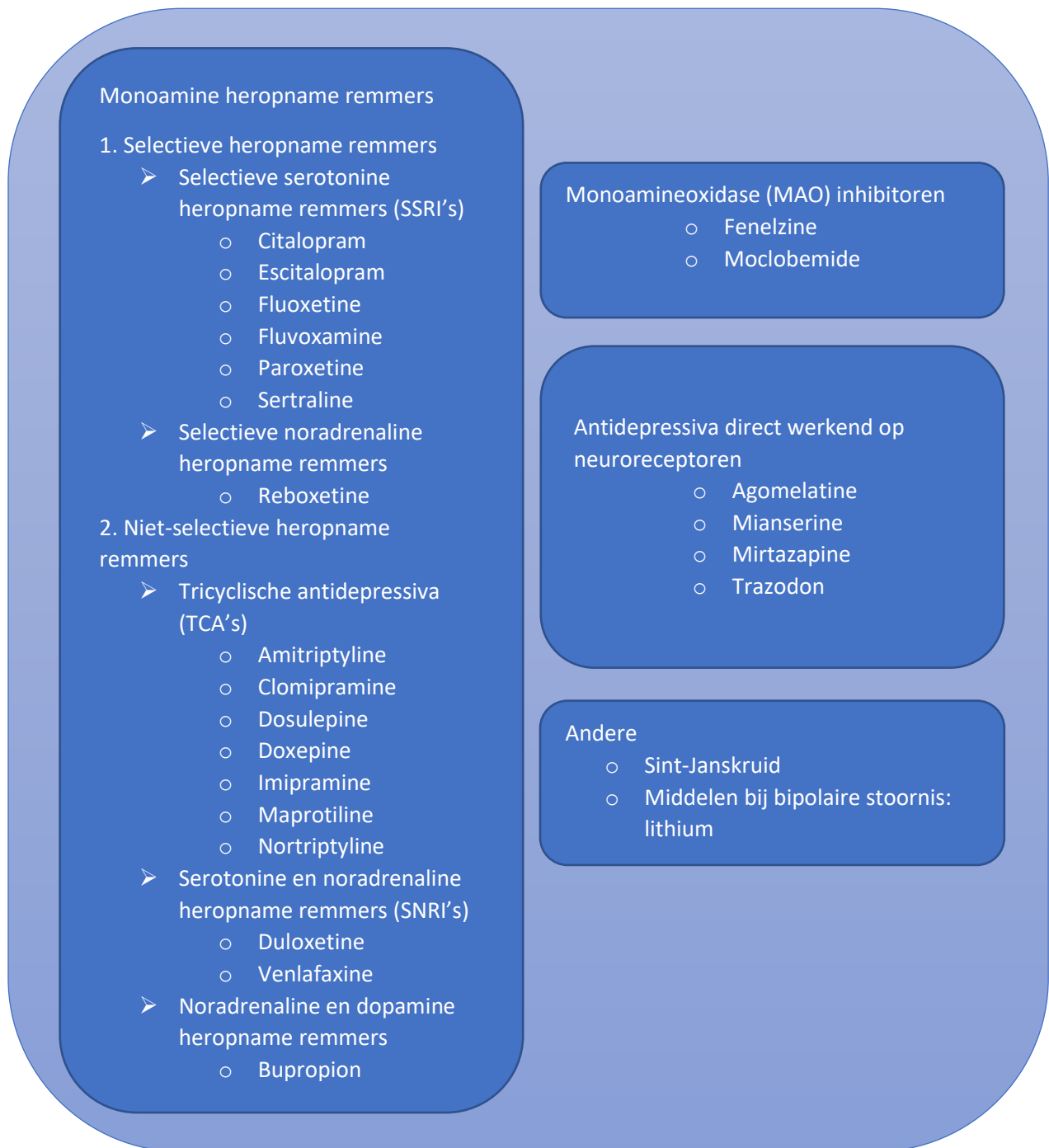
De ontwikkeling van de tricyclische antidepressiva (TCA's) vond plaats midden jaren '50 na de ontdekking van chloorpromazine en het succesvol gebruik ervan voor de behandeling van schizofrenie. Imipramine werd afgeleid van promethazine in de zoektocht naar nieuwe antipsychotica en hoewel het geen antipsychotische eigenschappen vertoonde bracht het middel wel verlichting bij patiënten met depressieve klachten. Het therapeutische effect van de TCA's wordt veroorzaakt door de inhibitie van de presynaptische serotonine en noradrenaline reuptake transporters, waardoor de concentratie van de monoamines in de synapsspleet verhoogd. De werking van de TCA's is echter weinig selectief waardoor een antagonisme ontstaat voor adrenerge, muscarinerge en histaminerge receptoren met een breed scala aan bijwerkingen als gevolg.(2, 4)

Eind jaren '80 kwam, na ruim 20 jaar in ontwikkeling te zijn geweest, fluoxetine op de markt. Tien jaar eerder kwam reeds het eerste SSRI zimeldine op de markt, maar het product werd snel uit de handel genomen omwille van ernstige bijwerkingen. De gedachtegang achter de ontwikkeling van de SSRI's was dat een selectieve inhibitie van de heropname van serotonine minder neveneffecten teweeg zou brengen zonder aan effectiviteit in te boeten. In vergelijking met de TCA's hebben ze weinig bindingsaffiniteit voor andere receptoren en daarnaast zijn ze minder gevaarlijk in het kader van overdosering. De neveneffecten die SSRI's vertonen zijn voornamelijk te wijten aan een potentiëring van het serotonerge systeem. Veel voorkomende neveneffecten zijn onder andere hoofdpijn, misselijkheid en seksuele dysfunctie.(2, 4)

Bupropion, een dopamine en noradrenaline reuptake inhibitor, kwam kort na fluoxetine op de markt. Bupropion is even effectief voor de behandeling van depressieve stoornis en wordt goed getolereerd. Daarnaast heeft het het laagste risico op het induceren van seksuele dysfunctie van alle beschikbare antidepressiva.(4, 5)

Venlafaxine was het eerste middel dat op de markt kwam dat selectief de serotonine en noradrenaline transporters ging blokkeren (SNRI). Het verschil ten aanzien van de TCA's is dat SNRI's slechts erg beperkte affiniteit vertonen voor adrenerge, histaminerge, muscarinerge, dopaminerge of postsynaptische serotonerge receptoren, waardoor ze beter verdragen worden.(4)

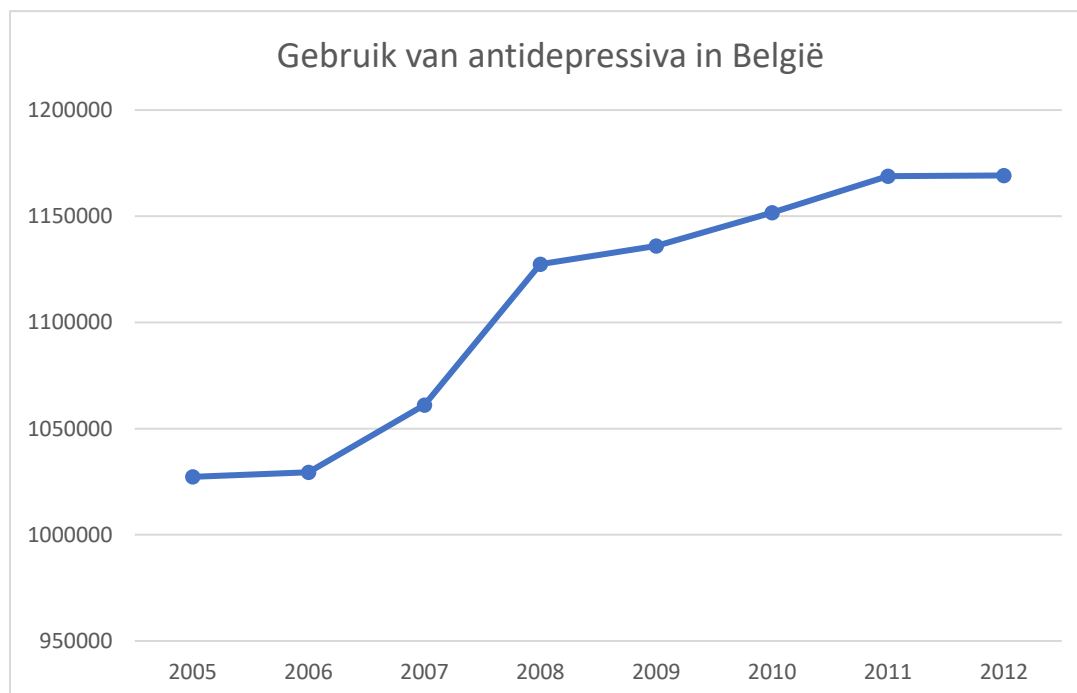
Daarnaast zijn er een aantal antidepressiva ontwikkeld die direct binden op een aantal neuroreceptoren in de synaps. Mirtazapine is een antagonist voor α_2 -adrenoreceptoren en een aantal serotoninereceptoren waaronder 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} en 5-HT₃. Stimulatie van het postsynaptische neuron vindt plaats via 5-HT_{1A} receptoren. Mianserine heeft een gelijkaardig actieprofiel met blokkade van α_2 -adrenoreceptoren, 5-HT_{2A} en H1-receptoren. Regelmatige bloedcontroles zijn noodzakelijk gezien de mogelijke beenmergsuppressie die het geneesmiddel kan veroorzaken. Trazodone heeft zijn werking door antagonisme van 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C} receptoren in combinatie met serotonine heropname remming.(2, 6)



Figuur 1: Beschikbare preparaten die in België geregistreerd zijn als antidepressivum(1)

Opzet van de masterproef

Antidepressiva zijn een klasse geneesmiddelen die veel voorgeschreven worden. In 2014 werden farmanet gegevens van de periode 2005 tot 2012 geanalyseerd wat betreft het aantal patiënten die een vergoeding kreeg voor gebruik van een antidepressivum. Nagenoeg alle antidepressiva zitten in de terugbetalingsmodaliteit 'b', met uitzondering van fenelzine, agomelatine, de merknamen Prozac en Fontex, en de 7 stuks verpakkingen van duloxetine en venlafaxine. Hierdoor kunnen deze gegevens als een parallel voor het gebruik van antidepressiva in België beschouwd worden. In 2012 genoten 1.169.208 patiënten een vergoeding voor het gebruik van een antidepressivum, in 2005 bedroeg dit aantal 1.027.287 personen. De inname van antidepressiva steeg gestaag tijdens deze periode (zie figuur 2). Dit betekent dat 12,7% van alle rechthebbende patiënten, dit wil zeggen aangesloten bij de sociale zekerheid, een terugbetaling ontvingen voor het gebruik van antidepressiva. De klasse waarmee de meeste patiënten behandeld werden waren de SSRI's. Paroxetine, sertraline en escitalopram waren de meest frequent gebruikte middelen binnen deze klasse. Het aantal patiënten dat behandeld werd met TCA's bleef stabiel. Binnen deze klasse was amitriptyline verreweg het meest voorgeschreven middel. Ook clomipramine en dosulepine werden meer voorgeschreven dan de rest van de middelen binnen deze klasse. De grootste gebruikstoename werd gezien in de klasse van de SNRI's. Het gebruik van venlafaxine steeg licht, maar voornamelijk het gebruik van duloxetine kende een forse stijging na zijn introductie op de markt in 2006. Het meest voorgeschreven individuele middel was trazodone. Vermoedelijk wordt het omwille van zijn sedatieve effect ook gebruikt als slaapmiddel. Het gebruik ervan kende een stijging van 209.841 personen in 2005 tot 258.088 personen in 2012. Binnen de klasse van de antidepressiva werkend op neuroreceptoren kende ook het gebruik van mirtazapine een stijging van 72.837 personen in 2005 tot 98.539 personen in 2012. Enkel mianserine werd geleidelijk aan minder gebruikt. Het gebruik van Wellbutrine kende een toename die mogelijk te wijten was aan het off-label gebruik ervan voor rookstop. Hiervoor is eigenlijk Zyban beschikbaar maar beide zijn merknamen voor dezelfde stof, namelijk bupropion. Reboxetine werd amper gebruikt vermoedelijk omwille van de geringe werkzaamheid van dit product. Ook MAO-inhibitoren werden amper nog gebruikt, met slechts 1440 patiënten in 2012 die deze middelen nog innamen.(7)



Figuur 2: Aantal patiënten die een vergoeding ontvingen voor gebruik van een antidepressivum in België(7)

Antidepressiva worden voornamelijk gebruikt voor de behandeling van unipolaire depressie. Als eerste keuze preparaat raden de Belgische richtlijnen in geval van een ernstige depressieve episode een SSRI of TCA aan, afhankelijk van het bijwerkingenprofiel. Bij een goede respons wordt aangeraden de behandeling gedurende ten minste 6 maanden voort te zetten ten einde herval te voorkomen. Bij ouderen wordt als eerste keuze enkel een SSRI aanbevolen met een minimale behandelingsduur van 6 tot 12 maanden na remissie. De standaard omtrent depressie van het Nederlands Huisartsen Genootschap raadt in deze als eerste keuze een SSRI aan en als tweede keuze een TCA. Bij goede respons wordt aangeraden de behandeling 6 maanden voort te zetten. In geval van een ernstige episode of bij patiënten met 3 of meer depressieve episoden wordt een langdurige behandeling aangeraden in kader van hervalpreventie.(8, 9)

Naast de behandeling van unipolaire depressie worden antidepressiva ook gebruikt voor de behandeling van onder meer angststoornissen en posttraumatische stress, eetstoornissen, stoornissen van de impulsregulatie zoals obsessieve compulsieve stoornis, somatisch onbegrepen lichamelijke klachten (SOLK), hypochondrie en somatoforme stoornissen, premenstruele stemmingsstoornis, ADHD, autismespectrumstoornis, ejaculatio praecox, chronische pijn en neuropathieën.(6, 7)

Een neveneffect dat gezien wordt tijdens het gebruik van antidepressiva, en meteen het onderwerp waarop deze masterthesis zich zal focussen, is gewichtstoename. De mate waarin verschillende middelen gewichtstoename veroorzaken en op welke termijn, evenals het mechanisme dat hier aan de grondslag ligt, blijft grotendeels onopgehelderd.(10, 11) Er is weinig discussie over de invloed die TCA's, MAO-inhibitoren en antidepressiva werkzaam op neuroreceptoren op het gewicht hebben. De gewichtstoename treedt reeds op in de eerste weken van de behandeling en is vrij uitgesproken. Over de nieuwere generatie middelen, zoals de SSRI's en SNRI's, is er meer discussie. Deze middelen zijn gekend voor het milde gewichtsverlies dat ze kunnen veroorzaken tijdens de eerste weken van de behandeling. Hun effect op langere termijn (>1 jaar) is echter minder uitvoerig onderzocht en zou geassocieerd kunnen zijn met gewichtstoename. Het enige middel dat consistent gewichtsneutraal blijkt te zijn is bupropion.(11, 12)

Vermits antidepressiva frequent en ook langdurig worden voorgeschreven is het belangrijk inzicht te verwerven in dit neveneffect dat potentieel, zowel voor de individuele patiënt als op bevolkingsniveau, repercussies op de gezondheid heeft. Patiënten kunnen door gewichtstoename psychosociaal onwelzijn ervaren. Het gevoel van zelfwaarde kan te lijden hebben onder het toegenomen gewicht waardoor, zeker indien de patiënt behandeld wordt voor een psychiatrische problematiek, het effect van de behandeling deels ondermijnd kan worden. Daarnaast kan de therapietrouw in het gedrang komen indien de patiënt de gewichtstoename als storend ervaart. Tevens zijn er een heel scala aan lichamelijke repercussies ten gevolge van overgewicht en obesitas.

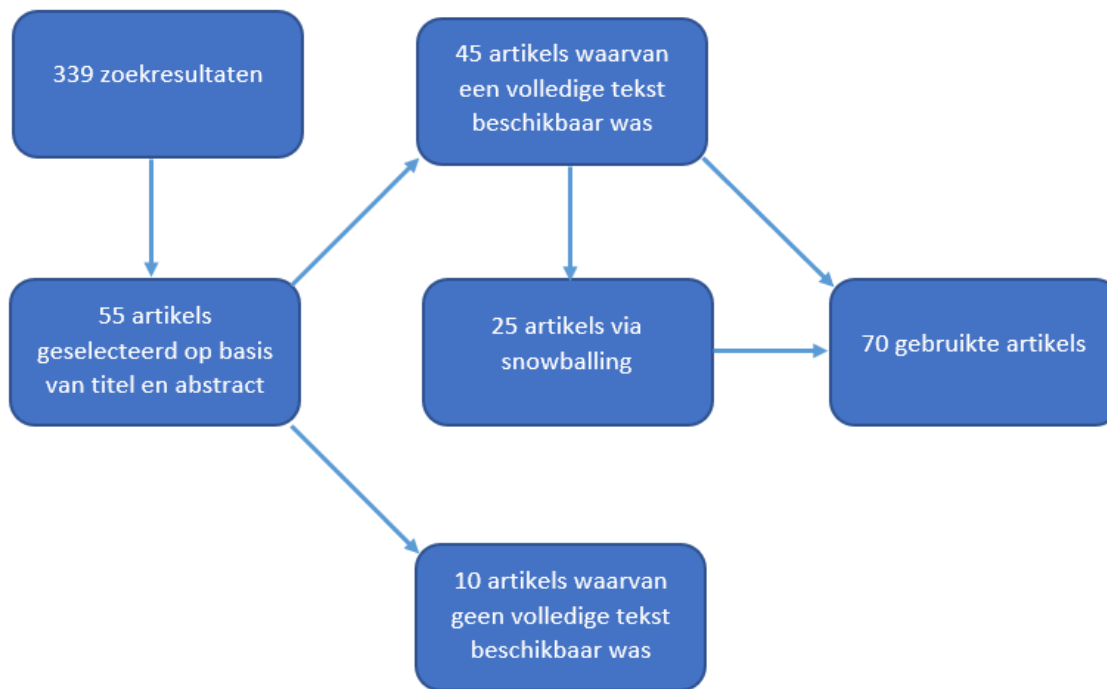
Vooreerst is het belangrijk om te weten in welke mate verschillende antidepressiva aanleiding kunnen geven tot gewichtstoename, zodat zowel patiënt als arts, geïnformeerd een keuze kunnen maken tussen de verschillende preparaten bij aanvang van de therapie. Het is ook belangrijk om inzichten te verwerven in de mechanismen die aan de grondslag liggen van gewichtstoename onder andere met het oog op het uitbreiden van onze kennis en op termijn voor de ontwikkeling van verbeterde middelen. Op korte termijn, en relevanter voor het beleid in de huisartsenpraktijk, laat dit mogelijk toe om een inschatting te maken van de mate waarin lichaamsbeweging en calorierestrictie kunnen bijdragen aan het tegengaan van deze gewichtstoename of kunnen helpen het bijgekomen gewicht weer te verliezen. De patiënt wordt op deze manier een realistisch beeld meegegeven van zijn eigen invloed op het probleem waardoor gevoelens van falen, teleurstelling en frustratie rond de gewichtstoename beperkt kunnen worden.

Met dit literatuuronderzoek wil ik trachten de informatie die voorhanden is omtrent dit onderwerp te bundelen, met de bedoeling een beter zicht te krijgen over welke informatie er beschikbaar is over dit onderwerp en waar er mogelijke implicaties zijn voor de praktijkvoering. Kort samengevat zal ik proberen te achterhalen in welke mate er gewichtstoename optreedt tijdens het gebruik van verschillende middelen en over welke tijdsspanne, welke farmacologische mechanismen eventueel verantwoordelijk zijn, wat de impact van gewichtstoename is op het individuele niveau en eventueel op het niveau van de volksgezondheid en wat de rol van lichaamsbeweging en caloriereductie zijn in de preventie en behandeling van gewichtstoename. Tijdens het literatuuronderzoek zal ik mijn focus richten op het effect van SSRI's, SNRI's en bupropion op het gewicht. De SSRI's worden vaak als eerste keuze middel naar voren geschoven en, in tegenstelling tot de TCA's, is hun effect op het gewicht op lagere termijn nog maar weinig in kaart gebracht. De SNRI's zijn een klasse middelen die aan een opmars bezig zijn. Ze bieden een gelijkaardig actieprofiel als de TCA's maar zijn selectiever, waardoor ze de vele neveneffecten van de TCA's niet vertonen. Ook deze middelen zijn weinig onderzocht naar hun effect op het gewicht, zeker op langere termijn. Ten slotte wil ik stilstaan bij de enige noradrenaline en dopamine heropname remmer, bupropion, gezien dit middel veelbelovend is wat betreft zijn minimale effect op het gewicht, zonder dat het al te veel moet inboeten aan effectiviteit.

Methode

Het verzamelen van relevante literatuur voor dit onderzoek werd uitgevoerd aan de hand van een systematische review. Volgens de stapsgewijze methodiek voor nazicht van de literatuur werden eerst bestaande richtlijnen omtrent dit thema bekeken. In de Nederlandse richtlijn voor depressie werd gewichtstoename bij langdurig gebruik van SSRI's kort aangehaald, in de richtlijn voor angst wordt gewichtstoename als neveneffect van SSRI's vermeld. In de Belgische richtlijn over depressie bij volwassenen werd hier geen melding van gemaakt. Hierna werden de tertiaire bronnen CEBAM en BMJ via EBM practice net en Minerva doorgenomen om reeds verwerkte informatie omtrent het thema te identificeren. Hier werd 1 richtlijn in verband met herhalpreventie bij unipolaire depressie weerhouden die lichaamsbeweging voorstelt bij therapieontrouw wegens gewichtstoename met graad D bewijskracht.

Hierna werden relevante artikels uit de medline databank geselecteerd door gebruik te maken van de meshtermen 'antidepressant agents' en 'body weight changes'. In juni 2017 werd deze zoekactie een eerste maal uitgevoerd. Dit leverde 337 mogelijke artikels op die verder geselecteerd werden op basis van titel en abstract. Artikels in andere talen dan Nederlands of Engels en onderzoek bij dieren werden geëxcludeerd. In februari 2019 werd aan de hand van dezelfde meshtermen de zoekactie herhaald om recent gepubliceerd werk niet te missen. Dit zoekresultaat leverde 339 resultaten op, waaruit nog één extra relevant artikel geselecteerd werd. Tijdens het doornemen van de geselecteerde artikels werden nog eens 25 artikels geïdentificeerd die niet verschenen tijdens de medline zoekactie, waarvan een volledige tekst beschikbaar was en die nuttig waren voor de inhoud van de thesis. De zoekactie en resultaten ervan worden schematisch weergegeven in onderstaande figuur.



Figuur 3: Stroomdiagram met betrekking tot de selectie van relevante literatuur voor de masterproef

Resultaten

De invloed van depressie en antidepressiva op het gewicht

Onderzoek naar de relatie tussen depressie en obesitas gaf tot nu toe tegenstrijdige resultaten. Uit een review van 2011 bleek dat slechts 8 van de 15 prospectieve studies depressie als predictieve factor voor de ontwikkeling van obesitas konden weerhouden. Een meta-analyse uit 2010 vond wel een associatie terug tussen depressie en obesitas, hoewel het verband zwak was. Andere aandoeningen waarvoor behandeld wordt met antidepressiva zijn minder goed onderzocht wat betreft hun invloed op het gewicht. Tijdens een cross-sectioneel onderzoek uit 2014 bij 3004 Canadese vrouwen (24-67j) kon er geen verband terug gevonden worden tussen zowel depressie als angstklachten en de ontwikkeling van overgewicht of obesitas, ondanks dat beide wel geassocieerd waren met gewichtstoename. Hoewel een voorgeschiedenis van depressie of angstproblematiek alleen niet geassocieerd was met obesitas, was een voorgeschiedenis van gebruik van antidepressiva bij een vrouw met een voorgeschiedenis van depressie dit wel.(13) Prospectief onderzoek bij 3054 depressieve patiënten gedurende gemiddeld 5,5 jaar, besloot dat voornamelijk atypische depressie een sterke predictor vormde voor de ontwikkeling van obesitas. Deze observatie kon niet verklaard worden aan de hand van het gebruik van antidepressiva of andere geneesmiddelen die gewichtstoename veroorzaken, socio-economische status en levensstijlfactoren of de aanwezigheid van andere psychiatrische aandoeningen. Men zag eveneens dat deze gewichtstoename persisteerde na remissie van de depressieve episode.(14)

Uit een recent prospectief onderzoek bij 2543 Nederlandse patiënten (18-64j) werd geconcludeerd dat, na een opvolgperiode van 2 jaar, majeure depressie significant gelinkt was aan zowel gewichtstoename als -afname, gedefinieerd als $\geq 5\%$ van het initiële lichaamsgewicht. Ditzelfde onderzoek stelde ook een positief verband vast tussen gewichtstoename en het gebruik van SSRI's en een restgroep van antidepressiva waarin onder andere venlafaxine en mirtazapine vielen. Dit verband verdween zodra er gecorrigeerd werd voor depressieve status.(15)

Tijdens een longitudinale cohortstudie in Canada werd een positief verband teruggevonden tussen gewichtstoename en zowel majeure depressie als het gebruik van antidepressiva. Na een

opvolgtermijn van 12 jaar bleek dat patiënten met een majeure depressieve stoornis die hiervoor medicatie innamen, een hoger lichaamsgewicht hadden dan patiënten met een majeure depressieve stoornis die hiervoor geen medicatie innamen. Het verschil tussen beide groepen bedroeg ongeveer één kilogram. Het absolute gewicht dat een patiënt bijkwam was afhankelijk van het initiële lichaamsgewicht. Patiënten met een lager initieel lichaamsgewicht kwamen meer aan. Respondenten boven de leeftijd van 65 jaar hadden de neiging om gewicht te verliezen in tegenstelling tot de groep van 18-65 jarigen. Boven deze leeftijdsgrens kon er geen significante associatie meer terug gevonden worden tussen gewichtstoename en zowel majeure depressie als het gebruik van antidepressiva.(16) Meer aanwijzingen voor de aanwezigheid van een farmacologisch effect van antidepressiva op het gewicht vond men terug tijdens retrospectief onderzoek dat gebruik maakte van elektronische patiëntendossiers over een periode van 10 jaar. Deze besloot dat gewichtstoename ongeacht geslacht, leeftijd, rookgedrag, initieel BMI, comorbiditeit, co-prescriptie, socio-economische status en het al dan niet ontvangen hebben van dieetadvies, hoger lag bij patiënten die behandeld werden met een antidepressivum. Het risico op een gewichtstoename van meer dan 5% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht lag 21% hoger in de groep patiënten die antidepressiva gebruikten versus de groep die er geen nam. Daarnaast toonde de studie aan dat het risico op gewichtstoename bleef bestaan tot 6 jaar na de opstart van de behandeling en het grootste was tijdens het 2^e en 3^e jaar van de behandeling. In het 2^e behandeljaar kon een gewichtstoename van >5% verwacht worden bij 1 op 27 patiënten. Het risico op een gewichtstoename van meer dan 5% was in het 2^e behandeljaar 46,3% groter dan in de algemene populatie. Na 7 jaar behandeling zag men een stabilisatie optreden van het risico op gewichtstoename.(17)

Tijdens follow-up onderzoek gedurende 4 jaar in Australië zag men een gemiddelde jaarlijkse gewichtstoename van 0,12kg bij patiënten die geen antidepressivum gebruikten, een gewichtstoename van 0,18kg bij patiënten die 1 tot 2 voorschriften voor antidepressiva ontvingen per jaar (n=188) en 0,28kg bij patiënten die jaarlijks meer dan 2 voorschriften ontvingen (n= 212). Patiënten die antidepressiva gebruikten hadden een hogere dagelijkse calorie-inname in vergelijking met andere patiënten. Omdat er geen baseline calorie-inname genoteerd werd, kon veranderingen hierin niet geëvalueerd worden. Indien gecorrigeerd werd voor leeftijd, geslacht, inkomen, roken, fysieke activiteit, duur van de opvolging en dieetpatroon, vond men nog steeds dat het gebruik van antidepressiva geassocieerd was met een gewichtstoename die 0,22kg per jaar hoger lag dan niet gebruikers. Bij de SSRI's liep dit op tot 0,48kg per jaar.(18)

Invloed op het gewicht van de selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)

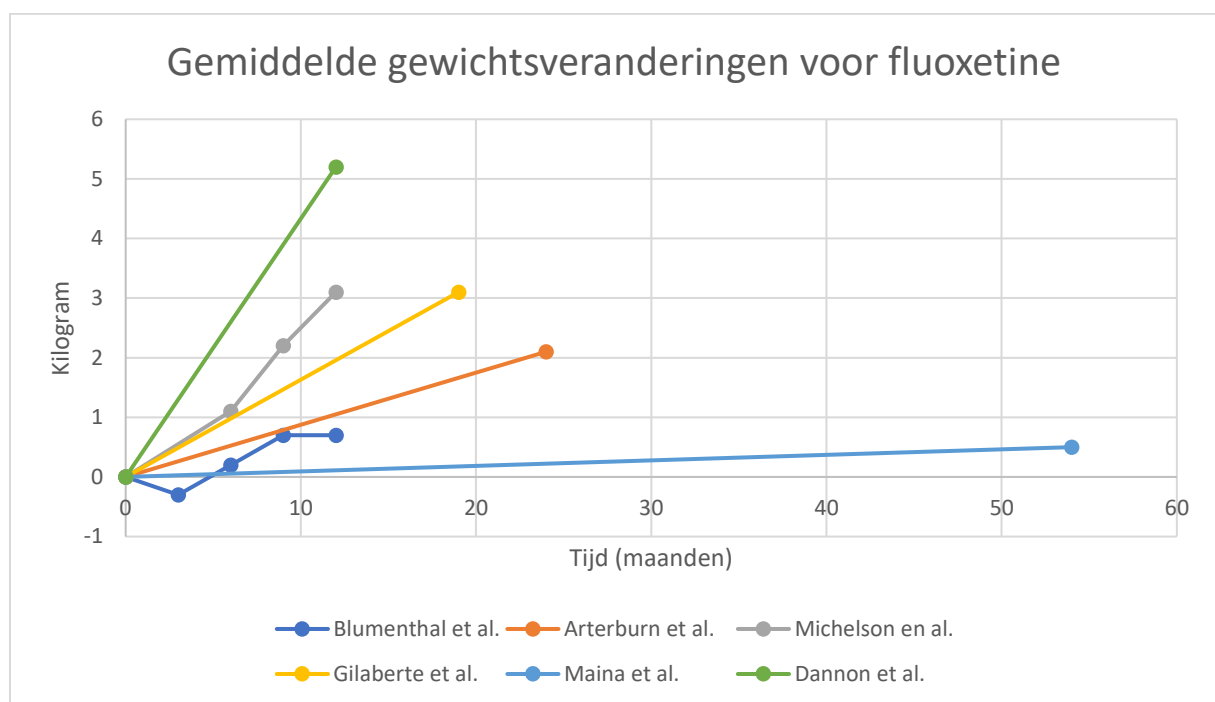
Het potentieel tot beïnvloeding van het gewicht verschilt onder de SSRI's. Een aantal van de SSRI's veroorzaakt in de acute behandelphase (4-12 weken) een relatief beperkte gewichtsafname. Indien de behandeling na deze periode verder gezet wordt, keert het gewicht terug naar zijn beginwaarde, waarna een gewichtstoename plaatsvindt die voor sommige middelen weinig verschilt in vergelijking met placebogroepen en voor andere een grotere medicatie geïnduceerde gewichtstoename veroorzaakt.(11, 19) Tevens bleek onder andere uit onderzoek bij patiënten met obsessief compulsieve stoornis (OCD) dat er verschillen bestaan onder de middelen wat betref de proportie van patiënten die meer dan 7% van hun initiële lichaamsgewicht bijkwamen.(20)

Meta-analytisch onderzoek toonde aan dat fluoxetine tijdens de eerste 4 tot 12 weken van de behandeling een gewichtsafname van gemiddeld 0,94kg veroorzaakt. Na een behandelingsduur van 7 tot 8 maanden keert het gewicht terug naar zijn beginwaarde, waarna het geleidelijk begint te stijgen.(11) Tijdens het literatuuronderzoek werden 7 studies geïdentificeerd die het effect van fluoxetine op langere termijn (≥ 1 j) bestudeerden. Retrospectief onderzoek bij patiënten op fluoxetine gedurende één jaar, toonde een gewichtstoename van 0,8kg met een spreiding van 4,1kg. 14% Van de patiënten kwamen $\geq 7\%$ van hun startgewicht aan.(19) Een retrospectief onderzoek dat een schatting

maakte van de verwachte gewichtsveranderingen bij patiënten op verschillende antidepressiva schatte na 2 jaar behandeling met fluoxetine de gemiddelde gewichtstoename op 2,1kg. Van 506 patiënten werd het gewicht na 2 jaar nog opgemeten, 127 ervan namen gedurende de hele 2-jarige periode fluoxetine continu in.(21)

Prospectief onderzoek bij patiënten die fluoxetine namen (n=23) gedurende 2,5 jaar in het kader van OCD, kwamen gemiddeld slechts 0,5kg aan, met een spreiding van 2,4kg. Fluoxetine was het enige onderzochte SSRI in deze studie waarbij de gewichtstoename niet significant was. 8,7% Van de patiënten kwam $\geq 7\%$ van het initiële lichaamsgewicht bij.(20) Een prospectief dubbelblind onderzoek in de VSA uit 1999 stelde vast dat na 50 weken behandeling de gewichtstoename bij patiënten die fluoxetine namen (n=75, gemiddeld 3,1kg) niet significant verschilde van de placebo groep.(22) Ander dubbelblind onderzoek bij 70 patiënten op fluoxetine kon, na een behandelingsduur van 80 weken, geen significant verschil terug vinden wat betrof gewichtsveranderingen ten opzichte van de placebo groep.(23) Tijdens een cross-sectioneel onderzoek onder patiënten in Turkije kwamen patiënten met een gemiddelde behandelingsduur van 12,2 maanden op fluoxetine (n=29) gemiddeld slechts 0,24kg bij. Bijna 7% van de patiënten ervaarde een gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het startgewicht. De behandeling met fluoxetine had hier ook geen significante invloed op het lichaamsgewicht.(24)

Enkel tijdens prospectief onderzoek bij 50 patiënten met paniekstoornis die gedurende een jaar behandeld werden met fluoxetine, werd een significante gewichtstoename teruggevonden. Na een jaar kwamen patiënten gemiddeld 5,2kg bij met een spreiding van 4,4kg.(25)



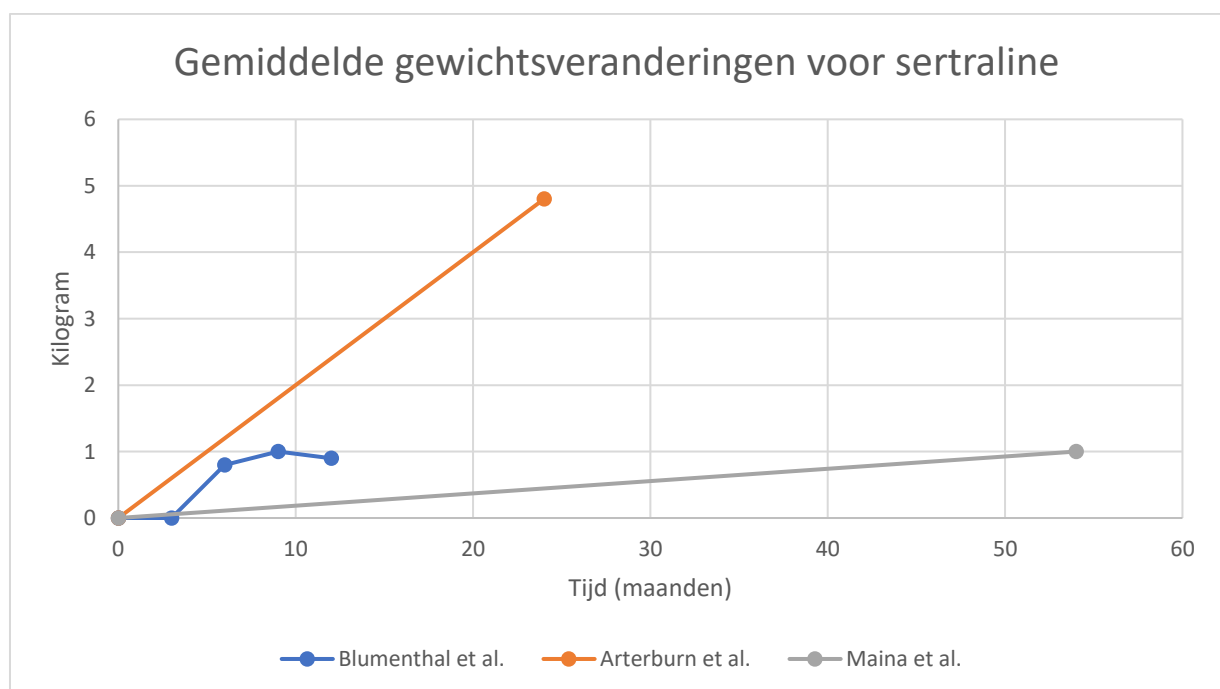
Figuur 4: Gewichtsevolutie onder fluoxetine in de gevonden studies met een behandelduur van meer dan 1 jaar

Tijdens de behandeling met sertraline wordt tijdens de eerste 4-12 weken een gewichtsafname gezien van gemiddeld 0,87kg. Het gewicht keert terug naar de startwaarde indien de behandeling voortgezet wordt na 4 tot 7 maanden.(11) Retrospectief onderzoek bij patiënten op sertraline gedurende één jaar toonde een gewichtstoename van 1kg met een spreiding van 4,3kg. 15% Van de patiënten kwamen $\geq 7\%$ van hun startgewicht aan.(19) Retrospectief onderzoek dat een schatting maakte van de verwachte gewichtsveranderingen bij patiënten op verschillende antidepressiva schatte na 2 jaar behandeling met sertraline de gemiddelde gewichtstoename op 4,8kg. Van 47 patiënten werd het gewicht na 2 jaar nog opgemeten, 18 ervan namen gedurende de hele 2-jarige periode venlafaxine continu in.(21) Tijdens nog een retrospectief onderzoek bleek de proportie van het aantal patiënten

dat gewicht bijkwam zelfs hoger voor fluoxetine (n=80, 9,48 maanden gemiddelde behandelingsduur) in vergelijking met sertraline (n=180, 8,13 maanden gemiddelde behandelingsduur).(26)

Een prospectieve studie die gewichtsveranderingen van de verschillende SSRI's na 2,5 jaar behandeling met elkaar vergeleek, besloot dat sertraline (n=22) één van de middelen met de minste gewichtstoename was, naast fluoxetine. De gemiddelde gewichtstoename na 2,5 jaar bedroeg 1kg, met een spreiding van 1,7kg. Slecht 4,5% van de patiënten kwam 7% of meer van het initiële lichaamsgewicht aan, in deze groep ging het om één patiënt.(20) Na 8 maanden behandeling werd tijdens prospectief onderzoek bij 48 patiënten op sertraline een niet significante gewichtstoename gezien.(27)

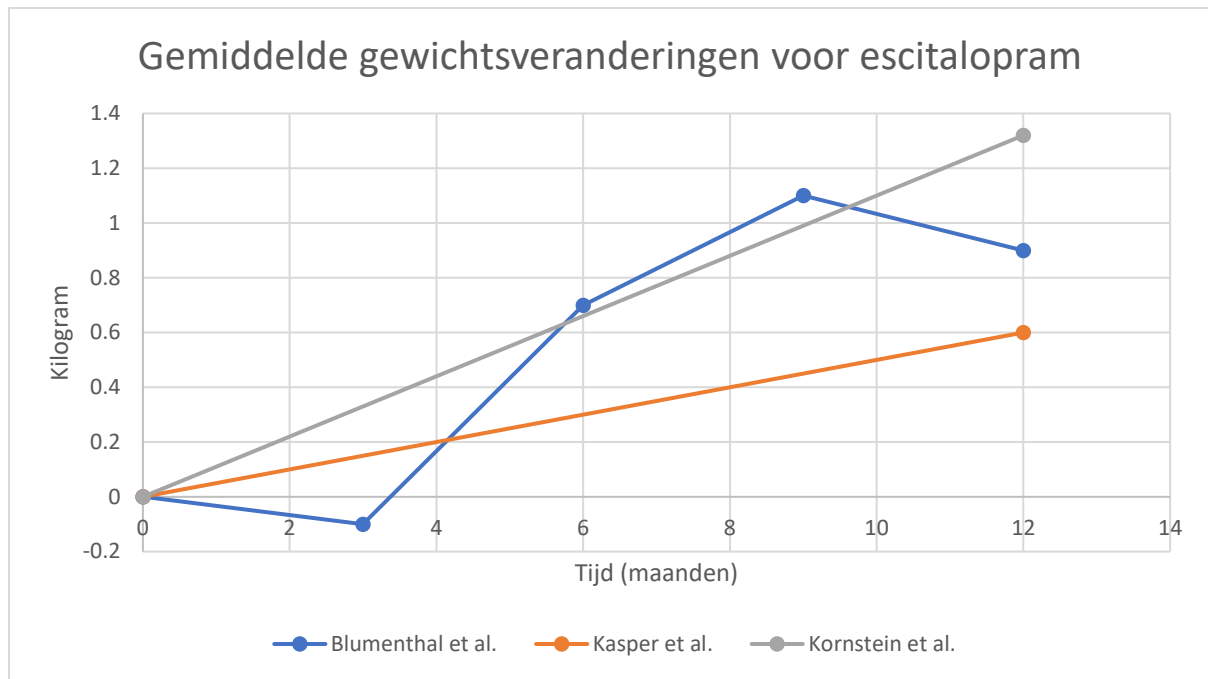
Tijdens cross-sectioneel onderzoek onder patiënten in Turkije werd, voor een gemiddelde behandelduur van 13 maanden, voor sertraline (n=80) een gemiddelde gewichtstoename van 2,26kg gezien, welke significant was. 20% Van de patiënten in deze onderzoekspopulatie ervoer een gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het startgewicht.(24)



Figuur 5: Gewichtsevolutie onder sertraline in de gevonden studies met een behandelduur van meer dan 1 jaar

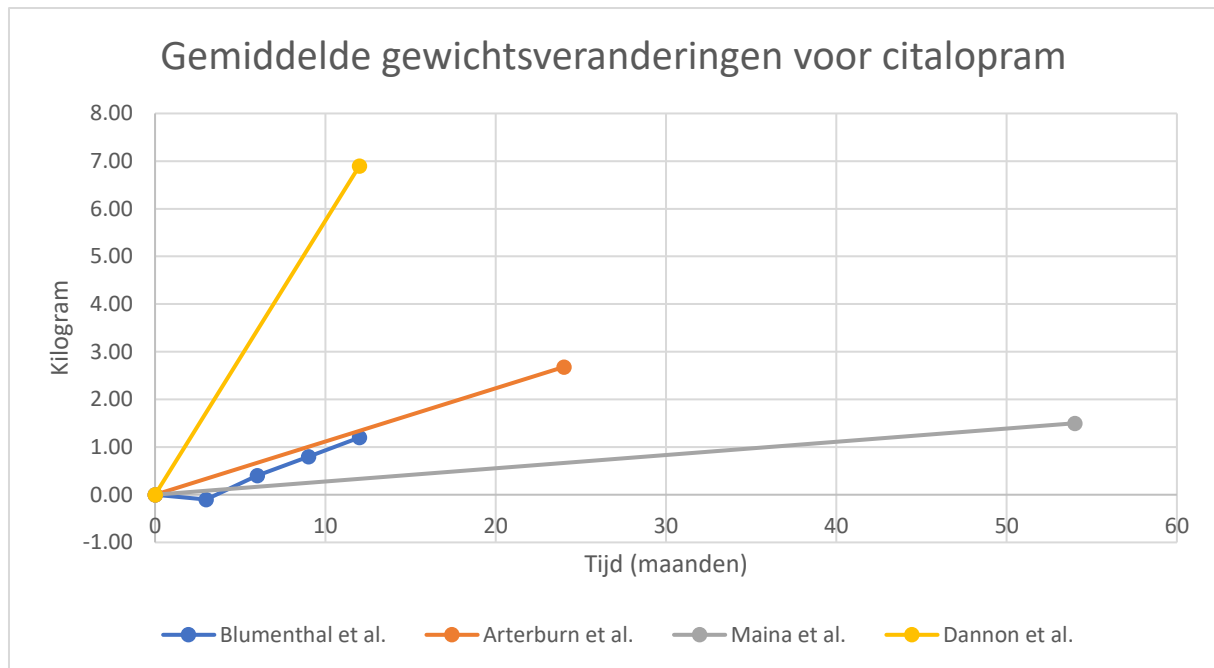
Escitalopram veroorzaakt tijdens de eerste weken van de behandeling een gemiddelde gewichtsafname van 0,33kg, waarna het gewicht begint te stijgen. Na 8 maanden behandelingsduur werd een gewichtstoename van 1,83kg gezien (n=274).(11) Retrospectief onderzoek bij 758 patiënten op escitalopram gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden liet een gemiddelde gewichtstoename zien van 0,9kg, met een spreiding van 4,7kg. 15% Van de patiënten kwam $\geq 7\%$ van het initiële lichaamsgewicht bij.(19) Tijdens een 52 weken durende open-label behandeling van oudere patiënten bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 0,6kg, met een spreiding van 3,5kg. Deze gewichtstoename was significant.(28) Echter tijdens dubbelblind onderzoek gedurende 52 weken bij depressieve patiënten bleken patiënten gemiddeld 1,32kg bij te komen, met een spreiding van 4,67kg. Voor de placebo arm bedroeg dit gemiddelde 0,54kg, met een spreiding van 4,63kg, een niet-significant verschil met de behandelarm.(29)

Uit cross-sectioneel onderzoek bij 76 patiënten op escitalopram gedurende gemiddeld 12,75 maanden bleek de gemiddelde gewichtstoename 5,85kg te bedragen, een significante gewichtstoename. Zevenendertig patiënten (48,7%) kwam meer dan 7% van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht bij.(24)



Figuur 6: Gewichtsevolutie onder escitalopram in de gevonden studies met een behandelduur van meer dan 1 jaar

Citalopram geeft net zoals de andere SSRI's een kleine gewichtsafname van gemiddeld 0,64kg in de acute behandelfase, waarna het gewicht zijn beginwaarde terug bereikt na 4-7m behandeling.(11) Retrospectief onderzoek bij 5215 patiënten op citalopram gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden liet een gemiddelde gewichtstoename zien van 1,2kg, met een spreiding van 5,3kg. 16% Van de patiënten kwam $\geq 7\%$ van hun initiële lichaamsgewicht bij.(19) Een retrospectief onderzoek dat een schatting maakte van de verwachte gewichtsveranderingen na 2 jaar behandeling met citalopram, schatte deze op 2,68kg. Van 173 patiënten werd het gewicht na 2 jaar nog opgemeten, 39 ervan namen gedurende de hele 2-jarige periode citalopram continu in.(21) Gedurende een prospectief onderzoek bij 50 patiënten met paniekstoornis bleek de gemiddelde gewichtstoename na 1 jaar 6,9kg te bedragen, met een spreiding van 5,7kg.(25) Tijdens een prospectieve studie bij patiënten met OCD bleek dat na 2,5 jaar behandeling met citalopram (n=21) de gemiddelde gewichtstoename 1,5kg bedroeg met een spreiding van 1,9kg. 14,3% Van de patiënten kwamen echter $\geq 7\%$ van hun lichaamsgewicht bij.(20) Cross-sectioneel onderzoek bij 19 patiënten op citalopram toonde na een gemiddelde behandelingsduur van 14,89 maanden dat patiënten gemiddeld 5,52kg bijkwamen, een significante gewichtstoename. Zes patiënten (31,6%) kwamen $\geq 7\%$ van hun initiële lichaamsgewicht bij.(24)

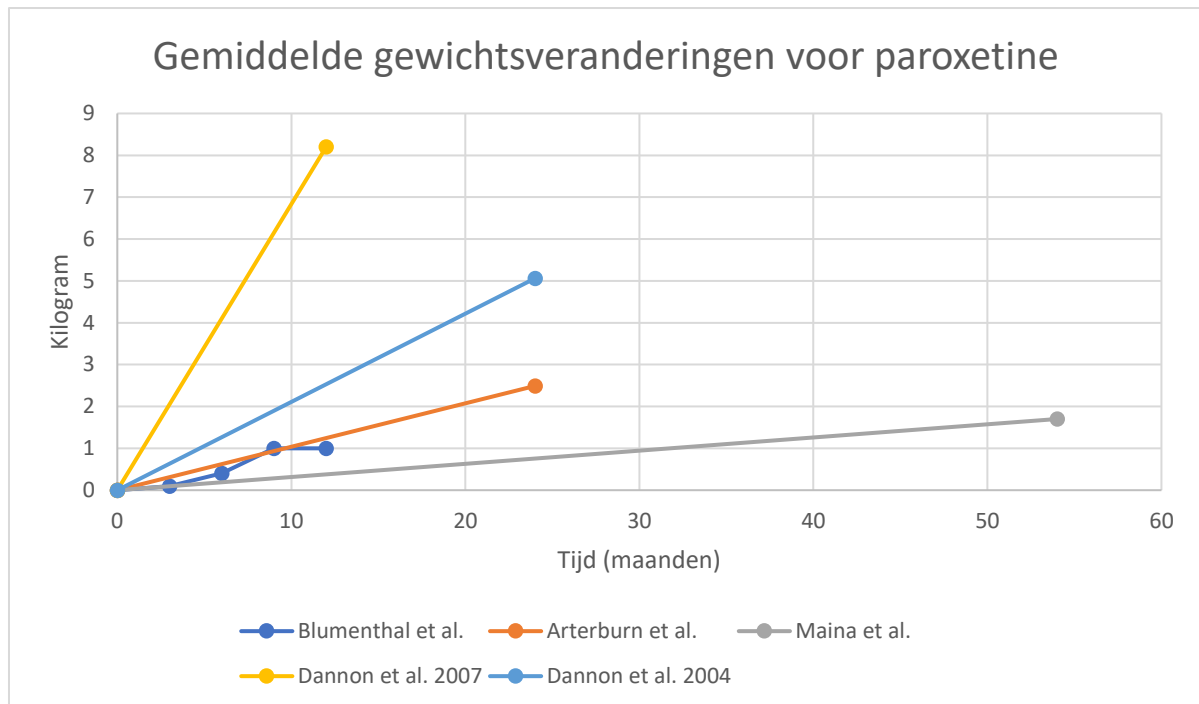


Figuur 7: Gewichtsevolutie onder citalopram in de gevonden studies met een behandelduur van meer dan 1 jaar

Tijdens het gebruik van paroxetine ziet men in de acute behandelingsfase een discreet gewichtsverlies (gemiddeld 0,28kg), waarna het gewicht begint te stijgen.(11) Retrospectief onderzoek bij 2824 patiënten op paroxetine gedurende één jaar, toonde een gewichtstoename van 1kg met een spreiding van 4,1kg. 14% Van de patiënten kwamen $\geq 7\%$ van hun startgewicht aan.(19) Een retrospectief onderzoek dat een schatting maakte van de verwachte gewichtsveranderingen na 2 jaar behandeling met paroxetine, schatte deze op 5,5kg. Van 34 patiënten werd het gewicht na 2 jaar nog opgemeten, 9 ervan namen gedurende de hele 2-jarige periode citalopram continu in.(21)

Tijdens een 2,5 jaar durend prospectief onderzoek bij patiënten met OCD bedroeg de gemiddelde gewichtstoename voor paroxetine 1,7kg, met een spreiding van 2,1kg. De proportie van patiënten die $\geq 7\%$ van hun lichaamsgewicht bijkwamen bedroeg 14,3%.(20) Prospectief onderzoek naar de effectiviteit van 4 verschillende SSRI's voor de behandeling van paniekstoornis besloot na 1 jaar dat hoewel paroxetine goed verdragen werd in de initiële fasen van de behandeling, het op langere termijn het meest aanleiding gaf tot gewichtstoename. Patiënten kwamen gemiddeld 8,2kg aan met een spreiding van 5,4kg, een significante gewichtstoename.(25) Ander prospectief onderzoek van dezelfde auteur bij 143 patiënten die gedurende een jaar behandeld werden met paroxetine omwille van paniekstoornis, toonde een significante gewichtstoename van 5,06kg, met een spreiding van 3,66kg.(30) Prospectief onderzoek gedurende 26-32 weken bij patiënten op fluoxetine (n=44), sertraline (n=48) en paroxetine (n=47) concludeerde dat patiënten behandeld met paroxetine een significante gewichtstoename ondervonden. 25,5% Van de patiënten kwam ook $\geq 7\%$ van het initiële lichaamsgewicht bij, een significant grotere proportie van bij sertraline (4,2%) en fluoxetine (6,8%). Deze studie besloot eveneens dat een minimale behandelingsduur van 10 tot 16 weken noodzakelijk was om extreme gewichtsveranderingen te detecteren bij meer dan 3% van de patiënten.(27) Een gepoolde analyse van 2 studies die gedurende 26 weken liepen bleek dat de paroxetine groep een significante hogere incidentie van $\geq 7\%$ gewichtstoename had (13,8%) in vergelijking met de placebo groep (3,1%).(31)

Cross-sectioneel onderzoek bij patiënten op verschillende soorten antidepressiva toonde voor paroxetine (n=80), na een gemiddelde behandelingsduur van 14,57 maanden, een gemiddelde gewichtstoename van 6kg. 55% Van de patiënten kwam $\geq 7\%$ van hun oorspronkelijke gewicht bij.(24)



Figuur 8: Gewichtsevolutie onder paroxetine in de gevonden studies met een behandelduur van meer dan 1 jaar

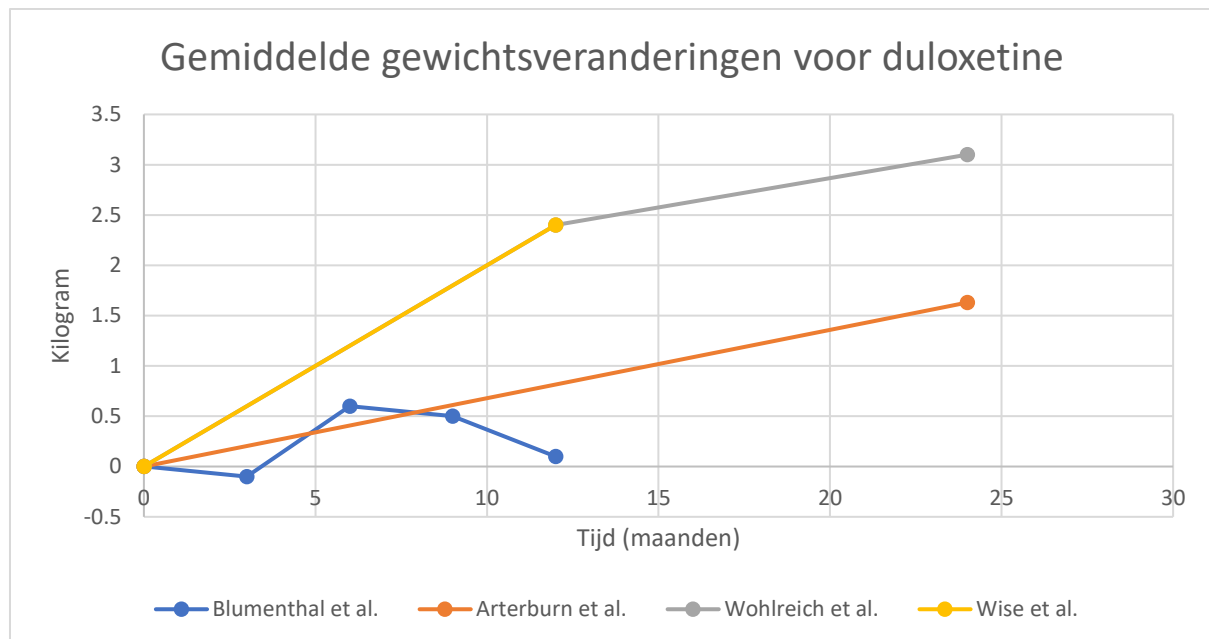
Fluvoxamine is in de acute behandelphase neutraal met een gemiddelde gewichtsafname van 0,02kg.(11) Prospectief onderzoek bij 50 patiënten met paniekstoornis toonde een gemiddelde gewichtstoename van 6,3kg na een behandelduur van 12 maanden, een significante gewichtstoename. De spreiding bedroeg 4,2kg.(14) Tijdens een 2,5jaar durend onderzoek bij patiënten met OCD gaf behandeling met fluvoxamine (n=28) een gemiddelde gewichtstoename van 1,7kg, met een spreiding van 1,8kg. In deze studie was het het enige onderzochte SSRI zonder significante gewichtstoename. 10,7% van de patiënten ervoer een gewichtstoename van $\geq 7\%$.(20)

Invloed op het gewicht van de selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmers (SNRI's)

Meta-analytisch onderzoek van duloxetine toonde aan dat er in de acute fase een kleine gewichtsafname optreedt van gemiddeld 0.5kg, in vergelijking met een gewichtstoename van 0.2kg voor de placebo arm. Deze meta-analyse omvatte ook een open label studie met een behandelduur van 52 weken. Patiënten kwamen na deze periode gemiddeld 2,4kg bij. 15% Van de patiënten in deze studie kwamen 7% of meer van hun initiële lichaamsgewicht bij.(32) Uit een gepoolde analyse van 2 studies met een behandelingsduur van 26 weken bleek dat de duloxetine groep een significant hogere incidentie van gewichtstoename van $\geq 7\%$ lichaamsgewicht had (10,8%) in vergelijking met de placebo groep (3,1%).(31)

Tijdens retrospectief onderzoek bij 326 patiënten op duloxetine bleek dat het gewicht na 1 jaar amper beïnvloed werd. Patiënten kwamen 100g bij, met een brede spreiding van 8,2kg. 17% Van de patiënten kwamen meer dan 7% van het initiële lichaamsgewicht bij.(19) Een retrospectief onderzoek dat een schatting maakte van de verwachte gewichtsveranderingen bij patiënten op verschillende antidepressiva schatte na 2 jaar behandeling met duloxetine de gemiddelde gewichtstoename op 1,63kg. Het aantal patiënten waarvan het gewicht na 2 jaar nog opgemeten was bedroeg 8; geen van hen nam nog duloxetine op dat moment.(21) Tijdens cross-sectioneel onderzoek bij 12 patiënten op duloxetine met een gemiddelde behandelingsduur van 12,08 maanden, bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 2,92kg. Vier patiënten (33,3%) kwamen meer dan 7% van het initiële lichaamsgewicht bij.(24) Prospectief onderzoek bij patiënten die duloxetine namen gedurende 2 jaar in het kader van majeure depressieve stoornis toonde een gemiddelde gewichtstoename van 2,4kg na

1 jaar (n=40) en 3,1kg na 2 jaar (n=29). Tijdens de studie was er initieel gewichtsverlies van ongeveer 1kg, dat na 20 weken behandeling terugkeerde naar het startgewicht. Tijdens de studie rapporteerden 9,5% van de patiënten gewichtstoename als neveneffect, hoewel geen patiënten om deze reden de studie stopzetten.(33)



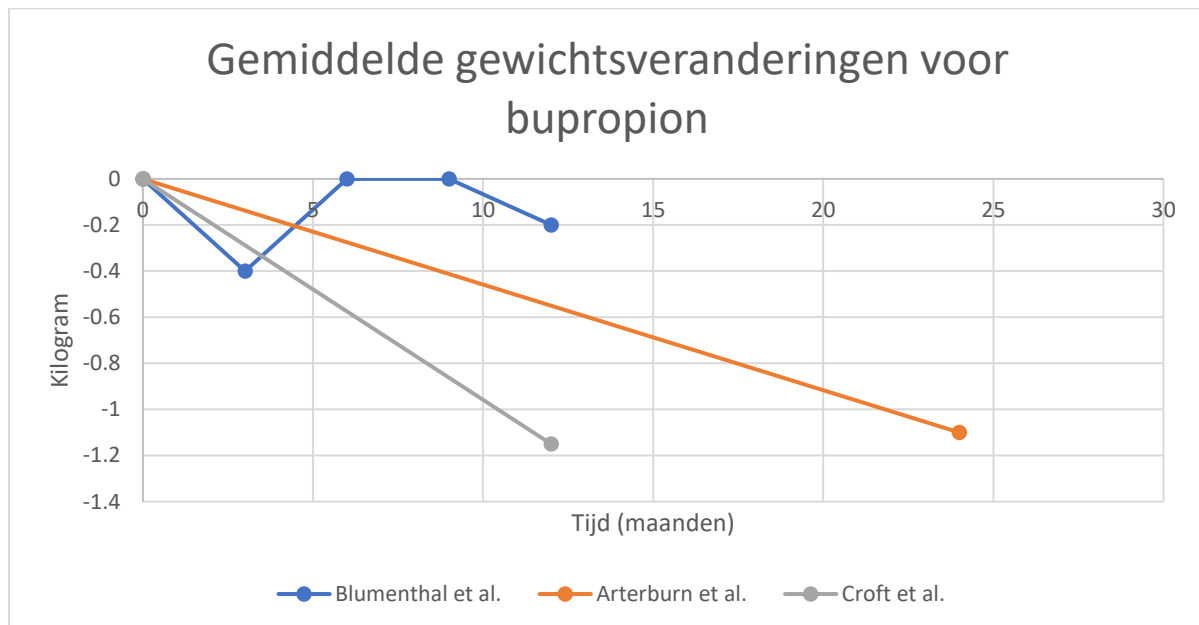
Figuur 9: Gewichtsevolutie onder duloxetine in de gevonden studies met een behandelduur van meer dan 1 jaar

Ook venlafaxine geeft in de acute behandelphase (4-12 weken) aanleiding tot een gewichtsverlies van 0,5kg.(11) Tijdens retrospectief onderzoek bij 944 patiënten op venlafaxine bleek dat het gewicht na 1 jaar 1,2kg hoger lag met een spreiding van 5,1kg. 18% Van de patiënten kwamen $\geq 7\%$ van het initiële lichaamsgewicht aan.(19) Een retrospectief onderzoek dat een schatting maakte van de verwachte gewichtsveranderingen bij patiënten op verschillende antidepressiva schatte na 2 jaar behandeling met venlafaxine de gemiddelde gewichtstoename op 1,18kg. Van 13 patiënten werd het gewicht na 2 jaar nog opgemeten, 2 ervan namen gedurende de hele 2-jarige periode venlafaxine continu in.(21) Tijdens cross-sectioneel onderzoek bij 49 patiënten op venlafaxine met een gemiddelde behandelingsduur van 17,93 maanden, bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 7,44kg. 52,1% Van de patiënten kwamen meer dan 7% van het initiële lichaamsgewicht bij.(24)

Invloed op het gewicht van noradrenaline en dopamine heropname remmer bupropion

Tijdens meta-analytisch onderzoek bleek dat bupropion op korte termijn aanleiding gaf tot gewichtsverlies en tevens het enige onderzochte antidepressivum was dat dit gewichtsverlies op langere termijn kon behouden. Tijdens de acute behandelphase (4-12 weken) verloren patiënten gemiddeld 1,13kg, na meer dan 4 maanden behandeling bedroeg dit gemiddelde gewichtsverlies 1,87kg.(11) Tijdens het enige onderzoek in deze meta-analyse dat patiënten gedurende 1 jaar opvolgde werd een gemiddelde gewichtsafname van 1,15kg gezien voor bupropion (n=210) in vergelijking met een gemiddelde gewichtstoename van 0,02kg voor de placebo groep (n=213). Tevens bleek uit dit onderzoek dat patiënten met een hoger BMI bij de start van de behandeling gemiddeld meer gewicht verloren (-0.1kg voor BMI<22, -0.6kg voor BMI 22-26, -1.4kg voor BMI>27 en -2.4kg voor BMI>30).(34) Tijdens retrospectief onderzoek bij 2153 patiënten die bupropion namen gedurende 1 jaar werd een gemiddeld gewichtsverlies gezien van 0,2kg met een spreiding van 6,2kg. Slechts 9% van patiënten kwamen meer dan 7% van het initiële lichaamsgewicht aan.(19) Een retrospectief onderzoek dat een schatting maakte van de verwachte gewichtsveranderingen bij patiënten op verschillende antidepressiva schatte na 2 jaar behandeling met bupropion het gemiddelde gewichtsverlies in op

1,1kg indien de medicatie niet gestart werd bij rokers in het kader van rookstop. Van 129 patiënten werd het gewicht na 2 jaar nog opgemeten, 25 ervan namen gedurende de hele 2-jarige periode bupropion continu in.(21)



Figuur 10: Gewichtsevolutie onder bupropion in de gevonden studies met een behandelduur van meer dan 1 jaar

Risicofactoren voor gewichtstoename

Aan de hand van data uit 2 observationele studies (n=703 en n=214) werd getracht klinische risicofactoren voor gewichtstoename tijdens het gebruik van antidepressiva te achterhalen in de acute behandelingsfase (5 weken). Hieruit bleek dat patiënten met een initieel laag of normaal BMI, een ernstige depressie of psychotische symptomen een hoger risico liepen om tijdens deze korte behandelingsduur gewicht bij te komen. Tevens bleek de keuze voor een middel met meer potentieel tot het veroorzaken van gewichtstoename een belangrijke risicofactor te zijn.(35) Uit reeds eerder vermeld longitudinaal onderzoek met een opvolgtermijn van 12 jaar, bleek dat een leeftijd onder 65 jaar en een initieel laag lichaamsgewicht mogelijke risicofactoren voor gewichtstoename tijdens het gebruik van antidepressiva vormden. Een kanttekening hierbij is dat de gewichtsreductie die in deze studie gezien werd boven de leeftijd van 65 jaar te maken kan hebben met verhoogde mortaliteit bij patiënten met obesitas.(16) Eenzelfde leeftijd gerelateerde fenomeen trad op tijdens een 4 jaar durende follow-up bij Australische patiënten. Hierbij zag men de associatie tussen het gebruik van antidepressiva en gewichtstoename verdwijnen boven de leeftijd van 50 jaar.(18) Longitudinaal onderzoek in Nederland naar de neveneffecten van antidepressiva bij 846 patiënten over een verloop van 2 jaar besloot dat vrouwelijk geslacht en de lengte van de behandeling risicofactoren waren voor gewichtstoename.(36) Dat de duur van de behandeling bijdraagt aan gewichtstoename wordt ook gesuggereerd door de resultaten van Gafoor et al, welke concludeerden dat het risico op gewichtstoename bleef bestaan tot 6 jaar na de opstart en continuering van de behandeling.(17) Wat betreft geslacht werd tijdens een retrospectieve studie van elektronische patiëntendossiers een mannelijk geslacht als mogelijke risicofactor voor gewichtstoename weerhouden, alsook een jongere leeftijd, een lager initieel BMI en gewichtsverlies voorafgaand aan de behandeling.(19) Tijdens onderzoek bij 138 patiënten met obsessieve compulsieve stoornis (OCS) bleek dan weer dat de gewichtstoename bij vrouwen significant groter was dan deze bij de mannen.(20)

In de onderzoeksgroep van Uguz et al. bleken een lager opleidingsniveau, een lager initieel BMI en familiale voorgeschiedenis van obesitas onafhankelijke risicofactoren te zijn voor gewichtstoename bij gebruik van antidepressiva.(24)

Onderzoek bij 24 patiënten op verschillende soorten antidepressiva (waaronder 2 op lithium) besloot dat gewichtsveranderingen tijdens de eerste week van behandeling, gewichtsveranderingen na 6 weken behandeling konden voorspellen. Nadelen van dit onderzoek waren de kleine onderzoeksgroep, korte opvolgtermijn en het samenbrengen van data van verschillende soorten antidepressiva, waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden.(37)

Persoon gerelateerde factoren	Behandeling gerelateerde factoren	Factoren gerelateerd aan de aandoening
Leeftijd <50-65j	Duur van de behandeling	Ernstige depressie
Geslacht	Keuze van het middel	Psychotische symptomatologie
Laagnormaal initieel lichaamsgewicht of BMI		
Familiale voorgeschiedenis voor obesitas		
Lager opleidingsniveau		

Tabel 1: Een overzicht van mogelijke risicofactoren voor gewichtstoename tijdens de behandeling met antidepressiva

Neurofarmacologische mechanismen

De eetlust

Gewichtstoename onder invloed van antidepressiva gaat vaak gepaard met een toegenomen eetlust, voornamelijk vette en zoete voedingswaren zouden meer geconsumeerd worden. Een fenomeen dat aangegeven wordt met de term 'carbohydrate craving'.(24, 38) Uit een studie bij 3073 Amerikaanse patiënten bleek dat gebruikers van antidepressiva gemiddeld 200kcal per dag extra aten, onafhankelijk van het gebruik van antipsychotica, depressieve symptomen of vooraf bestaand overgewicht. Uit ditzelfde onderzoek bleek ook dat de samenstelling van de voeding hoofdzakelijk gelijk bleef aan deze van patiënten die geen antidepressiva namen.(39) Een kleinschaliger onderzoek uit 1994 zag bij depressieve patiënten een voorkeur voor koolhydraten, voornamelijk suikers, welke normaliseerde tijdens de behandeling met antidepressiva.(40)

De wijze waarop men denkt dat de consumptie van koolhydraten bijdraagt aan de stemming is doordat de insulinesecretie die dit veroorzaakt ervoor zorgt dat circulerende aminozuren opgenomen worden in het skeletspierweefsel. Enkel de opname van tryptofaan, de precursor van serotonine, is niet verhoogd. Omdat tryptofaan in competitie moet gaan met andere aminozuren om de bloed-hersenbarrière te passeren, veroorzaakt de insuline geïnduceerde vermindering van plasma aminozuren een verhoogde opname van tryptofaan in de hersenen en aldus een verhoogde productie van serotonine en tijdelijke verbetering van de stemming. De consumptie van proteïnen heeft dit effect niet omdat proteïnen, naast tryptofaan, nog meer andere aminozuren bevatten die in competitie gaan met tryptofaan voor passage in de bloed-hersenbarrière.(41)

Het primaire centrale controlepunt van de energiebalans is de hypothalamus. De nucleï in de hypothalamus die hierbij betrokken zijn, zijn de nucleus arcuatus, de ventromediale, dorsomediale en paraventriculaire nucleï en de laterale hypothalamische regio. In de eminentia mediana van de nucleus arcuatus is de bloed-hersenbarrière afwezig en vindt aldus perifere input plaats. In de nucleus arcuatus zijn 2 grote populaties neuronen aanwezig met invloed op de eetlust, namelijk de orexigene neuronen in het ventromediale deel en de anorexogene neuronen in het venterolaterale deel. De huidige opvatting is dat de inname van voedsel wordt gereguleerd door een balans tussen orexigene NPY/AGRP (neuropeptide Y/ agouti-related peptide) neuronen en anorexogene POMC/CART (pro-opiomelanocortine/cocaïne en amfetamine regulated transcript) neuronen.(42) Over het algemeen stimuleert alfa-adrenerge transmissie de eetlust, terwijl bèta-adrenerge, histaminerge, dopaminerge en serotonerge signaal transductie de eetlust remt door middel van het verzadigingsgevoel.(38) De

hypothalamus ontvangt negatieve feedback van de inname van koolhydraten en input van perifere hormonen waaronder insuline en leptine.(43)

Orexigene stoffen (eetlust stimulerend)	Anorexogene stoffen (eetlust remmend)
Monoaminerge neurotransmitters - Noradrenaline	Monoaminerge neurotransmitters - Noradrenaline - Histamine - Dopamine - Serotonine
Hypothalamie aminozuren: - Gamma-aminoboterzuur (GABA) - Glutamaat	Hypothalamie aminozuren: - GABA - Glutamaat
Hypothalamie neuropeptiden - Neuropeptide Y (NPY) - Agouti gerelateerd proteïne - Galanine - Orexines A/B of hypocretine I/II - Melanine concentrerend hormoon (MCH) - Endocannabinoiden (anandamine, 2-arachidonoylglycerol (2-AG)) - Endogene opiaten (β -endorfine, enkephalines, dynorfines)	Hypothalamie neuropeptiden - Melanocortine (α -MSH) - Cocaïne en amfetamine gerelateerd transcript (CART) - Corticotropine releasing hormoon (CRH)
	Acetylcholine
Perifeer - Ghreline	Perifeer - Leptine - Insuline - Cortisol - Tumor necrosis factor α (TNF- α)

Tabel 2: Overzicht van de verschillende stoffen met invloed op de centrale geregelde energiebalans(38, 42)

Histamine

Histamine heeft een eetlustremmende functie wanneer het bindt op zijn H1-receptoren in de ventromediale hypothalamus. Bij weinig selectieve antidepressiva zoals de TCA's vermoedt men dat hun antagonistisch effect op deze receptoren verantwoordelijk is voor de gewichtstoename die gezien wordt tijdens de behandeling.(43) Tertiaire TCA's hebben een groter antihistaminerg potentieel in vergelijking met de secundaire TCA's en geven eveneens een grotere gewichtstoename, wat de histamine theorie voor gewichtstoename ondersteunt.(12) Een theorie die voorts recent bevestigd werd door onderzoek dat aantoonde dat er een significante associatie bestaat tussen de affiniteit van antidepressiva met de H1-receptor en gewichtstoename.(44) Het SSRI met de meeste affiniteit voor H1-receptoren is citalopram, deze affiniteit is echter zeer laag in vergelijking met een bijvoorbeeld amitriptyline.(43)

Serotonine

Antidepressiva verhinderen de heropname van serotonine (5-HT). Deze potentiëring van het serotonerge systeem heeft een eetlustremmend effect. Verschillende subtypen van serotonerge receptoren spelen een rol bij de eetlustregulering. Agonisme van de postsynaptische 5-HT_{2C} receptor potentiëert het hypofage effect. Fluoxetine heeft een significante affiniteit voor deze receptor, welke niet gezien wordt bij de andere SSRI's, hetgeen zijn minimale effect op gewicht mede zou kunnen verklaren. Presynaptische autoreceptoren (5-HT_{1A}, _B en _D) spelen mogelijk een rol bij de afzwakking van het hypofage effect door modulatie van de serotonine vrijzetting.(42, 43)

Dopamine

Dopamine is geassocieerd met de regulering van de voedingsfrequentie en duur van de maaltijd. Antipsychotica, welke de D2-receptor blokkeren, veroorzaken gewichtstoename via dit mechanisme. SSRI's hebben echter nauwelijks een impact op dopamine receptoren. Sertraline blokkeert de dopamine re-uptake indirect, waardoor het op die manier de gewichtstoename zou kunnen moduleren.(42, 43)

Noradrenaline

Noradrenerge projecties naar de hypothalamus spelen een rol in het onderdrukken van de eetlust door stimulatie van α_1 -receptoren. Indirecte stimulatie van β_3 -adrenoreceptor ten gevolge van noradrenaline reuptake inhibitie tijdens de behandeling met SNRI's zou een mogelijke verklaring kunnen bieden voor hun anorexogeen en thermogeen effect.(43) Het mild anticholinerge effect van paroxetine, welk uniek is onder de SSRI's, zou mogelijk een rol kunnen spelen in toegenomen sedatief effect.(25, 27) Ook α_2 , β_1 en β_2 receptoren spelen een nog ongedefinieerde rol in de regulatie van de eetlust.(43)

Excitatoire en inhibitoire aminozuren

De neurotransmitters waarmee de synaptische transmissie gemoduleerd wordt in de hypothalamus zijn het inhibitoire GABA en excitatoire glutamaat. Er is enige evidentie dat GABA de eetlust stimuleert door de activatie van GABA_A-receptoren in de nucleus accumbens. Er worden echter GABA-receptoren teruggevonden op zowel NPY/AGRP als POMC/CART neuronen in het ventromediale deel van de nucleus arcuatus. Glutamaat beïnvloedt de eetlust door de binding van de NMDA-receptor. Deze receptoren worden teruggevonden op zowel POMC/CART neuronen als orexigene MCH en hypocretine/orexine neuronen.(42) Daarnaast wordt via NMDA-receptoren glutamaat gereguleerde modulatie van andere centrale neurotransmitters bekomen waaronder serotonine, dopamine en stikstofoxide (NO). De NMDA-receptoren kunnen op hun beurt ook gemoduleerd worden door serotonine. Ook GABAerge transmissie kan gestimuleerd worden met behulp van serotonine. Naast de invloed van serotonine hebben SSRI's ook een direct effect op de NO productie door inhibitie van het NO-synthase. De meest potente inhibitoren van NO synthase zijn fluoxetine en paroxetine, citalopram inhibeert het enzym het minst.(43)

Perifere signaaltransductie

Leptine is een cytokine dat geproduceerd wordt in vetweefsel. Activatie van leptinereceptoren in de hypothalamus onderdrukt de eetlust en verhoogt de energie uitgave. Daarnaast heeft het hormoon een regulatoire functie op andere hypothalamische assen waaronder serotonerge functie. Fluoxetine onderdrukt leptine vrijstelling en de vrijzetting van neuropeptide Y, hoewel de invloed hiervan op het gewicht onduidelijk blijft.(42, 43) Onderzoek bij patiënten op paroxetine (n=10) of een TCA (n=12) gedurende 6 weken kon geen stijging aantonen van de plasma leptine spiegel. Tijdens later onderzoek werd, na een behandelduur van 35 dagen voor paroxetine en amitriptyline en 28 dagen voor mirtazapine en venlafaxine, een gestegen leptine spiegel gezien voor amitriptyline en mirtazapine, maar niet voor venlafaxine en paroxetine.(45, 46) Leptine resistentie zou kunnen berusten op een antihistaminerg effect ter hoogte van de hypothalamus, welke een verklaring zou kunnen bieden voor de bevinding uit bovenstaand onderzoek, gezien zowel amitriptyline als mirtazapine sterke H1-antagonisten zijn.(46)

Ghreline is een gastro-intestinaal hormoon dat de voedselinname stimuleert. Onderzoek bij 52 patiënten op psychotrope medicatie besloot na een behandelduur van 2 weken dat de plasmaspiegels van ghreline bij patiënten op een antidepressivum onveranderd bleven. (47)

Ook inflammatoire cytokines worden geïmpliceerd als een mogelijk mechanisme waarlangs gewichtstoename zou kunnen plaatsvinden. Inflammatoire cytokines zijn verantwoordelijk voor een

reductie van de eetlust tijdens infectieuze aandoeningen. Betrokken cytokines zijn onder andere IL-1 en TNF- α . Voor mirtazapine en amitriptyline bleek dat ze in vivo het TNF- α systeem activeren, paroxetine en venlafaxine beïnvloeden het TNF- α systeem niet. Indien activatie van dit systeem plaatsvindt treedt deze vroegtijdig op tijdens de eerste weken van behandeling, waarna stabilisatie optreedt.(38, 45)

Het metabolisme

Naast de energie-inname wordt het gewicht bepaald door de besteding van deze energie, het metabolisme. De totale besteding van energie wordt bepaald door de fysieke activiteit, dieet-geïnduceerde thermogenese (de energie die het lichaam besteed aan de vertering, opname en opslag van voedingsstoffen) en het basaal metabool ritme (BMR), de energie die het lichaam nodig heeft om zijn functies te kunnen uitvoeren. De voedingstoestand wordt centraal gereguleerd door middel van input via perifere signaalpaden en output via endocriene mechanisme en modulatie van het autonome zenuwstelsel.(48, 49)

Het basaal metabool ritme omvat 50-80% van het dagelijks energie verbruik en is afhankelijk van leeftijd, geslacht, lichaamsvetmassa en genetische factoren. Een minimale verandering in het BMR kan over een langere tijdsspanne aldus een invloed uitoefenen op het lichaamsgewicht.(38, 48) Onderzoek bij 15 patiënten, waarvan 10 op een TCA en 5 op het SSRI fluvoxamine, over een behandelperiode van 2-4 weken, stelde een reductie van het basaal metabool ritme in het licht wat betrof de TCA's en een stijging van het BMR wat betrof fluvoxamine. De reductie van het BMR voor de TCA's kwam neer op 300-400kcal per dag, indien de voedselinname constant bleef.(49)

Het verbruik van energie wordt tevens bepaald door de dieet-geïnduceerde thermogenese. Er zouden genetische verschillen bestaan tussen individuen voor de oxidatie van vetten en het opdrijven hiervan bij verhoogde voedselinname.(48) In hetzelfde onderzoek als hierboven beschreven, zag men bij de patiënten die een TCA innamen tevens een reductie van de dieet geïnduceerde thermogenese.(49)

Uit onderzoek bij 3073 Amerikaanse patiënten bleek dat patiënten op antidepressiva gelijkaardige fysieke inspanningen (fietsen, wandelen,...) verrichten als de controlegroep. Wel was het gebruik van antidepressiva, ook na correctie voor depressieve symptomatologie, geassocieerd met toegenomen sedentair gedrag.(39) In een kleinschaliger onderzoek uit 1994 zag men de fysieke activiteit toenemen tijdens de behandeling met antidepressiva, maar deze bleef wel steeds lager dan de fysieke activiteit van de controlegroep. Een kanttekening hierbij is de gelijktijdige behandeling van patiënten met onder andere lithium, neuroleptica en benzodiazepinen.(40)

Genetica

Een Deense studie met als opzet polymorfismen in het serotonine en catecholamine systeem te identificeren bij patiënt met gewichtstoename onder invloed van antidepressiva, concludeerde dat polymorfismen in de catechol-O-methyltransferase (COMT), tryptofaan hydroxylase (TPH1), serotonine receptor 2C (HTR2C) en serotonine transporter (SLC6A4) genen geassocieerd waren met gewichtsveranderingen tijdens de behandeling. Enkel polymorfismen in het COMT rs4680 en het TPH1 rs18532 waren significant geassocieerd met gewichtstoename na correctie voor leeftijd en geslacht. COMT is een enzym dat de afbraak van catecholamines, waaronder dopamine en noradrenaline, medieert. Het COMT rs4680 AG genotype (heterozygoot) heeft een protectief effect tegen gewichtstoename tijdens de behandeling met antidepressiva. TPH1 is het snelheidsbepalende enzym voor de synthese van serotonine. Het A-allel is geeft aanleiding tot een verminderde synthese van serotonine en het AA-genotype is geassocieerd met een verhoogd risico op gewichtstoename tijdens het gebruik van antidepressiva. Het totale aantal patiënten dat geïncludeerd werd in deze studie bedroeg 165 personen, die met een gemiddelde behandelingsduur van 7,8 maanden. Het gebruikte type antidepressivum verschilde niet significant tussen patiënten die gewicht bijkwamen en

deze bij wie het gewicht stabiel bleef. Tevens waren de geïdentificeerde genotypen niet geassocieerd met een algemene susceptibiliteit voor een verhoogd BMI.(50)

Onderzoek bij 346 patiënten op nortriptyline gedurende 12 weken toonde aan dat een polymorfisme in het GNB3 gen (TT genotype C825T) gepaard ging met een betere respons van de depressieve symptomatologie en een hoger risico op gewichtstoename. Het gen codeert voor de β 3-subunit van het G proteïne complex dat betrokken is bij de signaal cascade na monoaminerge receptor activatie. Ditzelfde T-allel is ook geassocieerd met obesitas, een uitgesproken hongergevoel en ongemak tijdens vasten, gewichtstoename tijdens behandeling met antipsychotica, gewichtstoename tijdens zwangerschap en een minder goed effect van sibutramine op het gewicht. Tijdens hetzelfde onderzoek bleek het polymorfisme niet geassocieerd te zijn met gewichtstoename tijdens de behandeling met escitalopram gedurende 12 weken (n=449). (51)

Tijdens de behandeling met mirtazapine gedurende 8 weken bij 314 patiënten werd een polymorfisme in de α_{2a} adrenerge receptor (1291C/G) geassocieerd met gewichtstoename.(45)

Naast genen betrokken in de centrale energiehomeostase werd een hele reeks aan polymorfismen in genen betrokken bij het vetmetabolisme geïdentificeerd tijdens een onderzoek bij 643 depressieve patiënten die behandeld werden met citalopram gedurende gemiddeld 5,2 weken. Het ging hier voornamelijk over genen betrokken bij de synthese van collageen (COL4A3, COL5A1 en ITGA1), activiteit van schildklierhormoon (NCOR1 en NCOR2), energiemetabolisme (ADIPOQ en PPARGC1A) en myogene differentiatie (CDON).(52)

Tijdens onderzoek bij 80 kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva gedurende 18 maanden werd bij de helft van deze patiënten cytochroom P450 genotypering gebruikt om in te schatten welke patiënten het hoogste risico hadden op gewichtstoename om op die manier de keuze van het antidepressivum aan te passen. Het CYP450 enzym is betrokken bij de metabolisatie van onder andere geneesmiddelen, meer specifiek het CYP2D6 allel voor de metabolisatie van SSRI's en SNRI's en het CYP2C19 allel voor de metabolisatie van SSRI's. Er werden 3 genotypen geïdentificeerd; het 'wild type' voor normale metabolisatie, het 'single nucleotide polymorfisme' (SNP) voor trage metabolisatie met hoge plasmaspiegels en een gemengd 'WT/SNP' type. In de groep zonder voorafgaande farmacogenetische testen werd een significante stijging gezien van zowel het BMI als de plasma insulinewaarden. De BMI toename in de groep met voorafgaande farmacogenetische testen lag veel lager en was niet significant. Ook plasma insulinewaarden in deze groep stegen niet significant tijdens de onderzoekstermijn. De plasma insulinewaarden verschilden significant tussen de twee onderzoeksgroepen vanaf 3 maanden behandeling, het BMI verschildte significant vanaf 6 maanden behandeling.(53)

Gevolgen voor de patiënt van antidepressiva geassocieerde gewichtstoename

Impact op de mentale gezondheid van gewichtstoename

Er is een bidirectionele relatie tussen depressie en obesitas.(54) Gewichtstoename is geassocieerd met negatieve psychosociale gevolgen en kan een negatief effect hebben op zelfwaarde en zelfzekerheid.(37)

Uit onderzoek bij kandidaten voor bariatrische chirurgie bleek dat deze patiënten een hogere prevalentie hebben van depressieve aandoeningen in vergelijking met de algemene bevolking. Daarnaast bleek dat gewichtsverlies na de ingreep gepaard ging met een verbetering van de depressieve symptomatologie. De mate waarin het BMI veranderde correleerde tevens significant met de mate waarin de depressieve symptomatologie verbeterde; patiënten die meer gewicht verloren vertoonden ook een grotere verbetering van depressieve klachten. Daarnaast besloot dubbelblind onderzoek bij 193 obese patiënten met depressieve symptomatologie die bupropion namen gedurende 26 weken, dat een gewichtsreductie van 5% of meer van het initiële lichaamsgewicht depressieve symptomatologie verlichtte, zowel in de placebo groep als in de behandelgroep.(55)

Uit kwalitatief onderzoek bij 1007 Duitse patiënten bleek dat zowel obesitas als depressie geassocieerd zijn met negatieve attitudes en discriminatie en dat dit effect versterkt wordt indien een patiënt zowel obees als depressief is; een dubbel stigma. Dit kan zich bij de persoon in kwestie uiten in gevoelens van schuld of schaamte, marginalisatie en een verminderde levenskwaliteit, hoewel de impact ervan voorlopig onbekend is. Vrouwen zouden hier meer vatbaar voor zijn dan mannen.(56)

Tijdens onderzoek bij 401 patiënten naar de ervaring van neveneffecten tijdens het gebruik van SSRI's over een periode van 3 maanden, kwam gewichtstoename bij 17,2% van de patiënten voor. 11,5% Van de ondervraagde patiënten ervoer deze gewichtstoename als hinderlijk. In vergelijking gaven 11,2% van de patiënten gewichtsverlies aan als neveneffect, maar slechts 1,2% van de patiënten gaf aan dit ook storend te vinden. Zelfs tijdens deze korte opvolgtermijn werd gewichtstoename aangegeven als één van de meest storende neveneffecten, naast seksuele dysfunctie en vermoeidheid.(57)

Impact op de fysieke gezondheid van gewichtstoename

De fysieke impact van gewichtstoename is goed gedocumenteerd. Er is een verhoogd risico beschreven voor hypertensie, dyslipidemie, diabetes mellitus type 2, coronaire hartziekte, beroerte, obstructief slaapapnoe, non-alcoholische steatohepatitis, artrose en aandoeningen van het bewegingsapparaat en bepaalde types kanker. Daarnaast is het geassocieerd met een verhoogde algemene mortaliteit, premature mortaliteit en een verminderde levenskwaliteit.(19, 39, 52, 55, 58).

Tijdens een retrospectieve observationele studie waarin veranderingen van het BMI werden nagegaan voor 4 verschillende antidepressiva zag men voor alle middelen een stijging van het BMI optreden. Voor fluoxetine (n=51) bedroeg de gemiddelde BMI toename $2,8\text{kg/m}^2$, voor een gemiddelde behandelingsduur van 8,8 jaar. Bij patiënten die citalopram (n=56) innamen gedurende gemiddeld 7 jaar, werd een BMI toename van $2,3\text{kg/m}^2$ gezien. Patiënten op sertraline (n=56) kwamen na een gemiddelde behandelingsduur van 3,6 jaar, gemiddeld $1,5\text{kg/m}^2$ aan. Bij patiënten op mirtazapine (n=50) zag men een stijging van $2,2\text{kg/m}^2$ na een gemiddelde behandelingsduur van 5,1 jaar. Deze BMI toenames waren positief gecorreleerd met de duur van de behandeling en waren tevens statistisch significant voor fluoxetine en mirtazapine.(59) Retrospectief onderzoek van elektronische patiëntendossiers gedurende 10 jaar van 294719 patiënten op antidepressiva toonde aan dat het gebruik van antidepressiva het laagste was bij patiënten in lagere BMI klassen. Daarnaast was het gebruik ervan groter bij groepen patiënten met comorbiditeiten en patiënten die meerdere geneesmiddelen innamen, voornamelijk bij patiënten met diabetes mellitus, beroerte of bij gebruik van antipsychotica of anti-epileptica. De rate ratio voor de overgang van een normaal BMI naar overgewicht of obesitas was 1,29. Deze was eveneens 1,29 voor de overgang van overgewicht naar obesitas. Het risico op gewichtstoename bleef gelijk onafhankelijk van leeftijd, rokersstatus, socio-economische status en co-prescriptie van antipsychotica of anti-epileptica. Enkel de rate ratio's voor patiënten met coronaire hartziekten en diabetes mellitus waren lager in vergelijking met patiënten zonder comorbiditeit.(17)

Glucosehuishouding en diabetes mellitus

Meta-analytisch onderzoek uitgevoerd in 2013 besloot dat depressieve symptomatologie significant geassocieerd was met de incidentie van diabetes mellitus. Ook het gebruik van antidepressiva bleek significant geassocieerd met een hoger risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus. Zowel voor behandelde als onbehandelde depressieve symptomatologie kon gewichtstoename dit effect niet volledig verklaren. De auteurs postuleren als andere mogelijke oorzaken HPA-as hyperactiviteit en de overproductie van inflammatoire cytokinen.(60)

Een review uit 2006 die het effect van antidepressiva op het glucosemetabolisme en de insuline gevoeligheid onderzocht besloot dat antidepressiva met serotonerge werking een gunstig effect leken te hebben op de opname van glucose intracellulair en de insuline gevoeligheid. Als kanttekening hierbij hadden de studies waarnaar verwezen werd een relatief korte opvolgtermijn en rapporteren de

auteurs dan ook een gewichtsneutraal effect van serotonerge middelen. Antidepressiva met noradrenerge werking, zoals de TCA's, zouden net een tegenovergesteld effect uitoefenen op de glucosehuishouding met hyperglycemie en afgenomen insuline gevoeligheid tot gevolg. MAO-inhibitoren werden voornamelijk geassocieerd met hypoglycemie. Uit preliminair onderzoek naar SNRI's, die zowel noradrenerge als serotonerge werkingsprofielen hebben, bleek dat deze middelen een grotendeels neutraal metabool effect zouden hebben.(61) Tijdens de analyse van 3 gepoolde dubbelblinde onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus (n=1024) die behandeld werden met duloxetine gedurende 1 jaar in kader van neuropathische pijn, werd een milde stijging van de nuchtere glucose waargenomen, zowel op korte als op langere termijn. Ook een HbA1c stijging werd op lange termijn waargenomen. Beide waren niet geassocieerd met gewichtstoename tijdens het onderzoek.(62)

Recenter prospectief cohortonderzoek bij 151347 patiënten, waarvan 9197 continu antidepressiva gebruikten, besloot dat het relatieve risico op de ontwikkeling van type 2 diabetes mellitus verdubbelde bij patiënten die gedurende de opvolgperiode van 4 jaar antidepressiva continu gebruikten voor een periode meer dan 6 maanden, ongeacht de ernst van de depressieve symptomatologie. Dit verhoogde risico was zowel zichtbaar bij gebruik van een SSRI of TCA. Het absolute risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus over een periode van 5 jaar toonde een bescheiden verhoging die dosis respons gewijs verliep. Daarnaast werd vastgesteld dat patiënten die een antidepressivum gebruikten gemiddeld 2,5kg aan kwamen, in vergelijking met 1,4kg voor niet gebruikers, tijdens de gemiddelde opvolgperiode van 4 jaar, wat volgens de auteurs voldoende zou kunnen zijn om bij te dragen aan het verhoogde risico op diabetes mellitus.(63)

Bij patiënten die reeds diabetes mellitus hadden en ofwel fluoxetine (n=15), sertraline (n=12), citalopram (n=12) of mirtazapine (n=16) innamen, bleek dat het BMI gemiddeld afnam in tegenstelling tot patiënten zonder diabetes mellitus op antidepressiva. De patiënten met diabetes mellitus in dit onderzoek hadden wel een hoger risico om al overgewicht te hebben tijdens de start van de behandeling.(59)

Cardiovasculaire risico

Een prospectieve studie die de associatie tussen depressie, het gebruik van antidepressiva en cardiovasculaire risicofactoren onderzocht bij obese patiënten met type 2 diabetes mellitus besloot dat zowel de blijvende aanwezigheid van depressieve symptomen als het gebruik van antidepressiva geassocieerd waren met een verhoogde bloeddruk of het gebruik van medicatie hiervoor, roken, een BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ en een lagere inspanningscapaciteit. Het gebruik van antidepressiva was ook geassocieerd met verhoogde serum lipiden of het gebruik van medicatie hiervoor. De ingenomen antidepressiva waren SSRI's (57%), SNRI's (24%) en TCA's (19%).(64)

Cross-sectioneel onderzoek naar de invloed van antidepressiva op het cardiovasculaire risicoprofiel besloot dat, voor een gegeven BMI, patiënten die een SSRI gebruikten (n=219) een lagere systolische en diastolische bloeddruk en hogere HDL-cholesterol waarden hadden in vergelijking met patiënten die geen SSRI gebruikten. Patiënten die een TCA namen (n=116) hadden hogere waarden voor de diastolische bloeddruk en serum triglyceriden in vergelijking met mensen die geen TCA gebruikten, voor een gegeven BMI. Daarnaast werd opgemerkt dat patiënten die een TCA gebruikten of patiënten met een hoger BMI een toegenomen insulineresistentie vertoonden. Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de associatie van TCA gebruik en hypertriglyceridemie. Het gebruik van SSRI's was geassocieerd met hogere HDL-cholesterol waarden, onafhankelijk van BMI. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat SSRI gebruik gelinkt wordt aan een verminderde productie van inflammatoire markers. SSRI's zouden, via een inhibitorisch effect op het sympathisch zenuwstelsel, een bloeddrukverlagend effect hebben. TCA's zijn geassocieerd met hogere diastolische bloeddrukken, onafhankelijk van BMI, wat ook een effect op de autonome regulatie impliceert. Beide klassen

antidepressiva hebben aldus een effect op de bloeddruk die onafhankelijk van het lichaamsgewicht optreedt. Tevens zag men bij patiënten die een SSRI gebruikten een lagere prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen dan bij niet gebruikers. Voor TCA's werd erg geen verschil opgemerkt.(65)

Een review uit 2006 besloot dat algemeen genomen antidepressiva die meer de neiging geven tot gewichtstoename een klinisch significant effect kunnen uitoefenen op de serumlipiden, vermoedelijk indirect ten gevolge van deze gewichtstoename. Er was geen evidentie dat antidepressiva een direct effect hadden op de lipidenhomeostase.(66)

Therapietrouw

Tijdens follow-up onderzoek bij 406 patiënten die gedurende 3 maanden behandeld werden met een SSRI bleek dat 25% de therapie onderbroken hadden. Gewichtsveranderingen waren significant geassocieerd met het stopzetten van de behandeling.(67) Tijdens onderzoek bij patiënten die een TCA namen onderbrak 48% van de patiënten de therapie omwille van gewichtstoename.(37)

Tijdens navraag bij 344 patiënten die een antidepressivum innamen bleek dat 22% de medicatie niet of niet regelmatig innam. Als belangrijkste reden hiervoor werd, na het vergeten van de medicatie, gewichtstoename aangegeven. Tevens werd gewichtstoename door patiënten aangegeven als 'extreem moeilijk om mee te leven'. Gewichtstoename bleek eveneens een belangrijke drijfveer, naast seksuele neveneffecten en onvoldoende effect van het middel, om over te schakelen naar een ander preparaat.(68)

Opties voor preventie en behandeling van antidepressiva geassocieerde gewichtstoename

Voor de aanpak van gewichtstoename tijdens het gebruik van antidepressiva zijn er niet farmacologische en farmacologische interventies beschikbaar. Vooreerst is het echter van essentieel belang dat de patiënt correct geïnformeerd wordt over het risico op gewichtstoename ten gevolge van het antidepressivum in kwestie alvorens de behandeling wordt opgestart. Caloriereductie, lichaamsbeweging en cognitieve gedragstherapie zijn de belangrijkste niet farmacologische hulpmiddelen om gewichtsverlies te bekomen en behouden. Daarnaast kan het gewicht wekelijks worden bijgehouden zodat eventuele gewichtsveranderingen vroegtijdig opgespoord worden. Dieetadvies, een voedingsdagboek en gedragstechnieken zoals trager eten, frequentere en kleinere maaltijden, kunnen allemaal bijdragen. Tevens kan bij aanvang van therapie een middel overwogen worden met minder effect op het gewicht of kan in geval van gewichtstoename van middel veranderd worden. Een minder goed klinisch effect op de depressieve symptomatologie kan hier een nadelig gevolg van zijn. De medicamenteuze behandeling van obesitas blijft gereserveerd voor patiënten waarbij niet medicamenteuze interventies niet of onvoldoende effect hebben en worden enkel gebruikt in conjunctie met niet farmacologische interventies. Medicamenteuze behandeling kan opgestart worden bij patiënten met een BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ of bij patiënten met een BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ in de aanwezigheid van risicofactoren zoals diabetes mellitus of een verhoogd cardiovasculair risico. Orlistat is een middel dat de opname van vetten in de darm verhindert door de inhibitie van lipasen geproduceerd door de maag en pancreas. Naast orlistat is liraglutide (Saxenda®), een GLP-1 analoog, beschikbaar in België voor de behandeling van overgewicht en obesitas. Andere middelen die gebruikt kunnen worden in het kader van gewichtsreductie maar hier als dusdanig niet voor geregistreerd zijn in België, zijn metformine, naltrexone en topiramaat. Centraal werkende sympathomimetica zoals amfetaminen en aanverwanten worden niet aangeraden voor het gebruik van de behandeling van obesitas gezien het risico op misbruik.(1, 69-72)

Onderzoek bij obese vrouwen boven 40-jaar met majeure depressie toonde aan dat er geen significant verschil was tussen vrouwen met (n=65) en zonder (n=125) depressie wat betreft het effect van het

gebruikte gewichtsverliesinterventieprogramma, in dit geval calorierestrictie in combinatie met lichaamsbeweging. Patiënten die meer dan 12 sessies bijwoonden verloren meer gewicht, onafhankelijk van depressieve symptomatologie.(73) Onderzoek bij 135 senioren tussen 65-85 jaar gedurende 6 maanden besloot dat de aanwezigheid in de verschillende lessen (yoga of lichaamsbeweging) significant minder was onder andere bij patiënten depressieve symptomatologie bij aanvang van het programma.(74) Tijdens retrospectief onderzoek bij 44 obese patiënten met majeure depressieve stoornis bleek dat deze slechts 63% van het gewichtsverlies bereikten dat niet depressieve patiënten bereikt hadden na 16 sessies van een gewichtsverliesprogramma gebruikt voor patiënten met diabetes mellitus, bestaande uit calorierestrictie en lichaamsbeweging. Patiënten met binge eating disorder bereiken maar 55% van het gewichtsverlies dat patiënten zonder de aandoening bereikten (n = 43). Bij depressieve patiënten was er tevens sprake van een significant hogere drop out.(75) Tijdens de behandeling van 64 patiënten met overgewicht (BMI>27) door middel van 2 verschillende dieetinterventies bleek dat patiënten met een score van meer dan 10 op de Beck depressie inventaris (matige tot ernstige depressie), een hogere kans hadden om het programma te verlaten voor het einde ervan op 10 weken tijd.(76)

Het effect dat het gebruik van antidepressiva heeft op het succes van gewichtsverliesinterventies aan de hand van calorierestrictie en lichaamsbeweging werd onderzocht bij postmenopauzale vrouwen met overgewicht of obesitas gedurende 12 maanden. Het vetpercentage en de buikomtrek waren gereduceerd in alle behandelingsgroepen (dieet, lichaamsbeweging of beide), onafhankelijk van het gebruik van antidepressiva. Het gewicht was significant gereduceerd in alle groepen behalve bij patiënten die geen antidepressivum namen en enkel aan lichaamsbeweging deden. De aanwezigheid tijdens de sessies verschilde niet tussen gebruikers en niet gebruikers van antidepressiva, met uitzondering van de dieetsessie in de combinatiegroep waar antidepressiva gebruikers minder frequent aanwezig waren.(77) Onderzoek bij 100 obese patiënten met depressieve symptomatologie besloot na 12 maanden dat de behandeling met antidepressiva therapietrouw aan behandelingsregimes voor obesitas verhoogde.(78)

Bespreking

Antidepressiva worden gebruikt voor de behandeling van een aantal aandoeningen die in zichzelf ook een invloed op het gewicht kunnen uitoefenen. Depressie is hier het best gekende en meest onderzochte voorbeeld van. Er zijn tegenstrijdige resultaten gepubliceerd over het verband tussen gewichtstoename en depressie. Mogelijk kan depressie aanleiding geven tot een gewichtstoename die niet erg uitgesproken is. Voornamelijk het atypisch depressieve subtype zou aanleiding kunnen geven tot gewichtstoename. Er zijn echter wel eenduidige resultaten over het feit dat patiënten die antidepressiva innemen, meer gewicht bijkomen dan depressieve patiënten die hiervoor geen medicatie innemen. Dit farmacologische effect van antidepressiva op het gewicht is meer uitgesproken dan verklaard zou kunnen worden door een verbetering van de depressieve symptomatologie.

Voor bepaalde klassen antidepressiva zoals de TCA's en MAO-inhibitoren is het effect van antidepressiva op het lichaamsgewicht goed gekend, voornamelijk omdat het op korte termijn optreedt. Bij producten zoals de SSRI's treedt gewichtstoename pas op indien het middel gedurende enkele maanden continu gebruikt wordt. Omdat veel prospectief onderzoek zich beperkt tot enkele weken tijd werd initieel gedacht dat het om gewicht neutrale producten ging. Een verhoogd risico op gewichtstoename blijkt echter te blijven bestaan indien de behandeling wordt voortgezet gedurende 6 jaar, waarbij het risico op gewichtstoename het grootste is in het 2^e en 3^e behandeljaar. Hieruit mogen we afleiden dat patiënten het eerste behandeljaar relatief weinig bijkomen, waarna in het 2^e en 3^e behandeljaar een forse gewichtstoename kan plaatsvinden. Dit is een erg significante vondst omdat in het kader van hervalpreventie aangeraden wordt de behandeling lang genoeg voort te zetten.

De mate van gewichtstoename dat een middel veroorzaakt verschilt wat betreft de potentie van het middel om gewichtstoename te veroorzaken maar ook door de proportie patiënten bij wie het middel deze gewichtstoename induceert. Middelen die de grootste potentie hebben om gewichtstoename te veroorzaken lijken citalopram, paroxetine en venlafaxine te zijn. Voor de meeste SSRI's, waaronder fluoxetine, sertraline, escitalopram en citalopram, lijkt de gewichtstoename pas op gang te komen na minimaal 7 à 8 maanden behandelduur. Voor paroxetine zijn er studies beschikbaar die al na 6 maanden behandeling een significante gewichtstoename rapporteren. Een overzicht van de proportie patiënten waarbij de verschillende middelen een gewichtstoename van meer dan 7% veroorzaken wordt per studie weergegeven in tabel 3. Het is echter onmogelijk definitieve conclusies te trekken of een vergelijking te maken tussen de resultaten van deze studies vermits het gaat om een mengeling van prospectieve onderzoeken met kleine patiëntenpopulatie, retrospectieve onderzoeken en cross-sectioneel onderzoek met verschillende behandelduur en verschillende indicatiestellingen. Concreet betekent dit dat het mogelijk is dat sommige patiënten relatief veel gewicht bijkomen ondanks dat de gemiddelde gewichtstoename voor een bepaald middel meevalt. Een voorbeeld hiervan werd gezien tijdens retrospectief onderzoek waarbij na 1 jaar behandeling met duloxetine de gemiddelde gewichtstoename slechts 100g bedroeg maar wel 17% van de patiënten meer dan 7% gewichtstoename ervoeren. Mogelijk liggen individuele genetische verschillen aan de basis hiervan. In slechts één van deze onderzoeken werd een placebo arm geïnccludeerd, waarvoor de proportie patiënten die meer dan 7% lichaamsgewicht bijkwamen 3,1% bedroeg in vergelijking met 10,8% voor duloxetine en 13,8% voor paroxetine na 26 weken behandeling.

	Blumenthal et al. (1j)	Maina et al. (2,5j)	Uguz et al.	Fava et al. (1j)	Nelson et al. (26w)	Wise et al. (52w)
Fluoxetine	14%	8,7%	7% (gem. 12,2m)			
Sertraline	15%	4,5%	20% (gem. 13m)			
Escitalopram	15%		48,7% (gem. 12,75m)			
Citalopram	16%	14,3%	31,6% (gem. 14,89m)			
Paroxetine	14%	14,3%	55% (gem. 14,57m)	25,5%	13,8%	
Fluvoxamine		10,7%				
Duloxetine	17%		33,3% (gem. 12,08)		10,8%	15%
Venlafaxine	18%		52,1% (gem. 17,93m)			

Tabel 3: Proportie patiënten waarbij het lichaamsgewicht meer dan 7% steeg

Van de SSRI's lijken fluoxetine, sertraline en escitalopram het minste aanleiding te geven tot gewichtstoename. De proportie patiënten waarbij een gewichtstoename van $\geq 7\%$ wordt gezien blijft relatief beperkt en de gemiddelde gewichtstoename is frequent niet significant of verschilt niet significant van de placebo arm, indien geïnccludeerd.

Bupropion daarentegen geeft aanleiding tot een gewichtsverlies van 1 à 2 kg op zowel korte als lange termijn. Qua effectiviteit zou dit middel potenter zijn dan onder andere fluoxetine, citalopram en trazodone, maar minder effectief dan middelen zoals de SNRI's, paroxetine, escitalopram of sertraline.(79)

Een moeilijkheid die zich voordoet tijdens het onderzoek naar gewichtstoename ten gevolge van antidepressiva, is dat de behandelde aandoening van invloed kan zijn op het gewicht en zo ook dat symptoomreductie door de behandeling het gewicht kan beïnvloeden. Een andere moeilijkheid is dat het effect op gewicht bij gebruik van een SSRI of SNRI pas na langere tijd lijkt op te treden. Gezien antidepressiva vaak langdurig gebruikt worden, dient ook het effect op langere termijn bestudeerd te worden. Er zijn echter weinig prospectieve onderzoeken beschikbaar met een behandelduur van een jaar of langer, waarschijnlijk omwille van praktische redenen. Een nadeel van een lange opvolgtermijn is tevens dat er interactie kan plaatsvinden van andere, ziekte en medicatie ongerelateerde factoren

die ook een invloed hebben op het gewicht. Een voorbeeld hiervan is de lichte stijging van het gewicht die gezien wordt naarmate men ouder wordt. Ethisch is het moeilijk te verantwoorden een placebo arm te introduceren in een prospectieve studieopzet. Veel beschikbare resultaten zijn dan ook afkomstig uit retrospectieve of cross-sectionele onderzoeken. Zowel prospectief als retrospectief onderzoek zijn onderhevig aan drop-out, al dan niet ten gevolge van gewichtstoename, waardoor gevonden resultaten mogelijk een onderschat beeld geven van de werkelijke situatie. In geval van retrospectief en niet gerandomiseerd onderzoek is het plausibel dat bij de keuze van een middel rekening is gehouden met het lichaamsgewicht van de patiënt, hetgeen de resultaten eveneens kan beïnvloeden.

Risicofactoren voor gewichtstoename tijdens de behandeling met antidepressiva die in verschillende onderzoeken terugkomen zijn de keuze van het middel, de duur van de behandeling, een laagnormaal initieel lichaamsgewicht of BMI en een leeftijd onder 50-65 jaar. Voor andere mogelijke risicofactoren zijn er oftewel tegenstrijdige bevindingen of te weinig onderzoek beschikbaar om conclusies te kunnen trekken. Onderzoek naar een eventueel verband met de dosering van de medicatie werd niet geïdentificeerd.

De onderliggende mechanismen waarop antidepressiva het gewicht beïnvloeden zijn grotendeels onopgehelderd. Invloed kan hoofdzakelijk plaatsvinden op 2 aangrijpingspunten in de energiehuishouding; de eetlust en het metabolisme.

De invloed van antidepressiva op de eetlust is het best onderzocht. Een belangrijke oorzaak van gewichtstoename bij gebruik van weinig selectieve producten zoals de TCA's en mirtazapine is het centrale H1-antagonisme dat deze middelen veroorzaken. Bij beide middelen treedt de gewichtstoename al na enkele weken behandeling op. Bij de SSRI's en SNRI's, welke slechts beperkte bindingsaffiniteit voor H1-receptoren hebben, is geen gewichtstoename aanwezig in de vroege fase van de behandeling. Tijdens de behandeling met SSRI's en SNRI's ziet men, indien de behandeling lang genoeg voortgezet wordt, echter wel gewichtstoename optreden. Een ander mechanisme moet hier aan de basis liggen van de gewichtstoename. Een hypothese voor dit effect is dat een minimale verandering in het basaal metabool ritme zich uit in een positieve energiebalans en op termijn op die manier tot gewichtstoename kan leiden. De gewichtsafname in de eerste weken behandeling zou het resultaat zijn van hypofagie die ontstaat door potentiëring van het serotonerge systeem.

Samenvattend zijn er twee mogelijke mechanismen die in mindere of meerdere mate een rol spelen bij gewichtstoename onder behandeling met antidepressiva; hyperfagie, dat relatief kort na de start van de behandeling optreedt, en mogelijk een vertraging van het basaal metabool ritme, van welk het effect pas tot uiting kan komen na maanden continue behandeling. De mate van gewichtstoename varieert aanzienlijk tussen patiënten op eenzelfde antidepressivum. Vermoed wordt dat genetische variaties aan de basis liggen van dit fenomeen. In één onderzoek werd met succes de bevindingen uit farmacogenetisch onderzoek gebruikt om de behandeling voor de patiënt te personaliseren.⁽⁵³⁾

Er zijn aanwijzingen dat gewichtstoename als hinderlijk ervaren wordt door patiënten en dat dit een negatief effect kan hebben op zelfwaarde en zelfzekerheid. In dit geval wordt een psychische stressor gecreëerd door de behandeling met antidepressiva, die mogelijk een invloed kan hebben op het welbevinden. Indien ongewenste gewichtstoename optreedt tijdens de behandeling met antidepressiva kan dit aanleiding geven tot therapieontrouw en zo eveneens de genezing hinderen. De fysieke implicaties van gewichtstoename zijn beter gekend en beschreven in tegenstelling tot de psychologische last van gewichtstoename. De effecten die antidepressiva hebben op de glucose homeostase lijken deels rechtstreeks te zijn maar ook deels gemedieerd te worden door gewichtstoename. Gewichtstoename bij patiënten die antidepressiva nemen zou mogelijk kunnen bijdragen aan een hogere incidentie van diabetes mellitus type 2. Indien de patiënt reeds diabetes

mellitus heeft en er overwogen wordt een antidepressivum op te starten, lijken SSRI's een gunstig effect uit te oefenen op de glucosehuishouding. Het gebruik van antidepressiva kan invloed hebben op enkele cardiovasculaire risicofactoren, gedeeltelijk ten gevolge van gewichtstoename maar mogelijk is er ook een direct effect op de bloeddruk en serumlipiden.

Het voorkomen van obesitas en het gebruik van antidepressiva stijgen beide tegelijkertijd in de Westerse maatschappij. Er is reeds gepostuleerd dat het stijgende gebruik van antidepressiva ten minste ten dele zou kunnen bijdragen aan de stijging van de obesitas prevalentie. Een mogelijk verband tussen beide kan voorlopig echter niet gelegd worden ten gevolge van het gebrek aan onderzoek op langere termijn.(10)

Preliminair onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met overgewicht of obesitas toonde aan dat het gebruik van antidepressiva geen effect had op de hoeveelheid kilo's die verloren werden bij gewichtsinterventies bestaande uit lichaamsbeweging en/of calorierestrictie. Mogelijk zou het gebruik van antidepressiva zelfs de therapietrouw aan gewichtsverliesinterventies verhogen. Er is echter weinig inzicht in de mate waarin deze interventies kunnen bijdragen aan gewichtsreductie. In geval van antipsychotica bleek het effect van farmacologische en gedragsmatige therapie een kleine reductie van het lichaamsgewicht te geven (<5%).(80) Er bestaat een mogelijkheid dat antidepressiva het volgen van gewichtsverlies interventies bemoeilijken door bijvoorbeeld een toegenomen eetlust of meer sedentaire gedrag te veroorzaken. Er is echter weinig onderzoek hierover beschikbaar en de resultaten zijn tegenstrijdig.

Een gezonde voeding en lichaamsbeweging zouden steeds nagestreefd moeten worden, zeker indien antidepressiva gebruikt worden waarvan geweten is dat ze gewichtstoename kunnen veroorzaken. Levensstijlinterventies kunnen bijdragen om gewicht binnen de perken te houden, zeker bij patiënten die niet meer dan 7% van hun initiële lichaamsgewicht bereiken. De mogelijkheid bestaat wel dat de ervaren gewichtstoename groter is dan hetgeen bestreden kan worden met levensstijlinterventies en de beschikbare farmacologische preparaten. Er werden geen studies geïdentificeerd die zich toespitsten op de termijn waarop gewichtsverlies optreedt na het stopzetten van de behandeling met antidepressiva. Indien het onderliggende mechanisme enkele maanden nodig heeft om gewichtstoename te veroorzaken, zou het ook kunnen dat het enkele maanden duurt vooraleer men het gewicht ook weer kwijt is.

Besluit

Antidepressiva worden gebruikt voor de behandeling van verschillende psychiatrische aandoeningen, waarvan de meest gekende de depressieve stoornis is. Middelen binnen deze klasse waarnaar het meest gegrepen wordt zijn de SSRI's. De SNRI's, die een recentere groep producten vormen, worden in toenemende mate gebruikt. Zowel de SSRI's als de SNRI's hebben een effect op het gewicht waarbij er tijdens de eerste maanden van de behandeling in geringe mate gewichtsverlies optreedt waarna, indien de behandeling voortgezet wordt, gewichtstoename kan optreden. De gewichtstoename die kan plaatsvinden tijdens de behandeling met antidepressiva is vermoedelijk een combinatie van farmacologische en symptoomreducerende effecten van de behandeling, mogelijk is er ook invloed van externe factoren gedurende de behandeling. De individuele bijdrage van elke factor is onduidelijk. Ook de uiteindelijke gewichtstoename die elk middel veroorzaakt en bij hoeveel patiënten een bepaald middel deze gewichtstoename induceert is onduidelijk. Het onderzoek dat momenteel beschikbaar is laat niet toe om hier absolute cijfers op te kleven, wel kunnen we de verschillende middelen met elkaar vergelijken.

Het mechanisme waarop verschillende antidepressiva het gewicht beïnvloeden is slecht begrepen. Hyperfagie, vermoedelijk gemedieerd door centraal H1 antagonisme, kan een verklaring vormen voor de gewichtstoename die gezien wordt op korte termijn tijdens de behandeling met TCA's en

mirtazapine. Bij de SSRI's en SNRI's moet een ander mechanisme aan de grondslag van gewichtstoename liggen gezien de selectiviteit van deze producten voor serotonine receptoren en de laattijdigheid waarmee gewichtstoename optreedt. Een hypothese hiervoor, die overigens sinds begin jaren '90 niet meer verder onderzocht is geweest, is een verandering van het 'set point' waarop het basale metabolisme afgesteld is. Dit is een interessante hypothese omdat deze kan verklaren waarom het effect pas laattijdig optreedt en kan verklaren waarom met calorierestrictie en lichaamsbeweging slechts een beperkte gewichtsreductie bekomen kan worden, gezien slechts 10-15% van het metabolisme gespendeerd wordt aan fysieke inspanning in tegenstelling tot de 80% van het basale metabolisme. Indien gewichtsverlies na stopzetting van de behandeling ook maanden op zich zou laten wachten kan dit een extra argument voor de theorie vormen. Vermoedelijk liggen genetische polymorfismen aan de basis van de vatbaarheid van sommige patiënten voor SSRI en SNRI geïnduceerde gewichtstoename.

Vermits in het kader van herhalpreventie aangeraden wordt antidepressiva voldoende lang in te nemen en de medicatie soms chronisch gebruikt wordt, kan gewichtstoename een belangrijke impact hebben op de mentale en fysieke gezondheid van de patiënt. Indien overwogen wordt om een antidepressivum op te starten moet de keuze van het middel hierop afgestemd te worden. De arts kan bij de patiënt te informeren of en in welke mate gewichtstoename als storend ondervonden zou worden. Daarnaast dient rekening gehouden te worden met het huidige gewicht van de patiënt omwille van mogelijke fysieke gezondheidsimplicaties. Het is van essentieel belang de patiënt in te lichten over de mogelijkheid tot gewichtstoename en realistische verwachtingen in verband met eventuele interventies te creëren. Calorierestrictie en lichaamsbeweging moeten in gezonde mate nagestreefd worden en kunnen helpen het gewicht binnen de perken te houden maar kunnen niet bij elke patiënt het bijgekomen gewicht onder controle krijgen. Een goed ingelichte patiënt weet waaraan hij of zij zich kan verwachten en heeft inspraak tijdens de opstart van de behandeling, hetgeen zowel de therapietrouw als het vertrouwen in de behandeling en behandelend arts bevordert. Hiervoor is het echter nodig dat de behandelend arts op de hoogte is van de impact die dit probleem op de patiënt en mogelijk zelfs op het niveau van de volksgezondheid kan hebben. In elk geval is de behandeling van een forse gewichtstoename moeizaam en is preventie in eerste instantie aangewezen. Indien een significante gewichtstoename optreedt moet tijdig ingegrepen worden en eventueel overgeschakeld worden naar een ander preparaat.

Hoewel het moeilijk is over dit braak liggende onderzoeksdomein harde conclusies te trekken, zijn er toch een aantal belangrijke implicaties voor de huisartsenpraktijk die uit dit literatuuronderzoek afgeleid kunnen worden. Gezien naast de psychiatrie, de huisartsengeneeskunde vermoedelijk één van de disciplines is waarin dat antidepressiva het meest frequent worden opgestart en voorgeschreven, zijn de bevindingen uit dit werk concreet toepasbaar in de huisartsenpraktijk. Het is van belang dat de huisarts op de hoogte is van het effect dat de verschillende antidepressiva op het gewicht kunnen hebben ten einde een goed doordachte keuze te maken indien een antidepressivum opgestart wordt. De huisarts heeft het meest volledige overzicht over het gezondheidsdossier van de patiënt en kan bij de keuze van een middel rekening houden met zaken zoals obesitas of overgewicht, metabool syndroom of diabetes mellitus en andere cardiovasculaire risicofactoren, de aanwezigheid van hypothyroidie of PCOS, een voorgeschiedenis van gastric bypass, enz. Daarnaast functioneert de huisarts als laagdrempelig aanspreekpunt voor de patiënt, waardoor de huisarts in een ideale positie verkeerd om informatie te verstrekken aan de patiënt, gewichtstoename vroegtijdig op te sporen door de patiënt te wegen en/of de buikomtrek te meten, navraag te doen naar therapieontrouw, de behandeling van gewichtstoename aan te sturen door te verwijzen naar een diëtist of bewegingscoach of de medicatie aan te passen zo nodig. In onderstaande tabel worden enkele praktische punten voor de praktijkvoering aangehaald.

Meeneembodschappen voor de huisartsenpraktijk

- Gewichtstoename kan optreden indien de behandeling met SSRI's of SNRI's meer dan 7 maanden voortgezet wordt.
- Paroxetine, citalopram en venlafaxine geven het meeste aanleiding tot gewichtstoename.
- Fluoxetine, sertraline en escitalopram geven het minste aanleiding tot gewichtstoename.
- Bupropion is het enige middel dat op korte en lange termijn aanleiding geeft tot een milde gewichtsreductie.
- Naast de keuze van het middel zijn de duur van de behandeling, een laag initieel lichaamsgewicht of BMI en een jongere leeftijd (onder 50 tot 65 jaar) risicofactoren voor gewichtstoename.
- Het risico op gewichtstoename is het hoogste in 2^e en 3^e behandeljaar.
- Indien gewichtstoename als storend ervaren zou worden door de patiënt kan hiermee rekening gehouden worden bij het kiezen van een middel.
- In geval van overgewicht of obesitas of bij gestoorde glucosetolerantie of nuchtere glucose kan hiermee rekening gehouden worden bij het kiezen van een middel.
- Indien men bedacht is op het optreden van gewichtstoename kan men hier sneller op ingrijpen; tijdens het consult kan de patiënt eventueel gewogen of de buikomtrek gemeten worden.
- De arts is zich ervan bewust dat storende gewichtstoename kan leiden tot therapieontrouw.
- De arts is zich ervan bewust dat gewichtsreductieinterventies bij een deel van de patiënten onvoldoende zijn om het effect van het antidepressivum op het gewicht in te dijken.

Tabel 4: Meeneembodschappen voor toepassing in de huisartsenpraktijk

Referenties

1. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie; 2018.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. seventh edition ed: Elsevier; 2012.
3. Hengeveld MW, van Balkom AJLM. Leerboek psychiatrie. tweede editie ed: De tijdstroom; 2010.
4. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1-21.
5. Zimmerman M, Posternak MA, Attiullah N, Friedman M, Boland RJ, Baymiller S, et al. Why isn't bupropion the most frequently prescribed antidepressant? *J Clin Psychiatry*. 2005;66(5):603-10.
6. Naarding P, Beers E. Molemans Praktische Psychofarmacologie. tweede editie ed: Prelum; 2015.
7. Infospot: de antidepressiva. Dienst voor geneeskundige verzorging van het RIZIV; 2014.
8. Declercq T, Habraken H, van den Amele H, Callens J, De Lepeleire J, Cloetens H. Depressie bij volwassenen.: Domus Medica; 2016.
9. Van Weel-Baumgarten EM, Van Gelderen MG, Grundmeijer HGM, Licht-Strunk E, Van Marwijk HWJ, Van Rijswijk HCAM, et al. Depressie. tweede herziening ed. Huisarts en wetenschap: Nederlands huisartsen genootschap; 2012.
10. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry*. 2016;6:e759.
11. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1259-72.
12. Bostwick JM. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(6):538-50.
13. Grundy A, Cotterchio M, Kirsh VA, Kreiger N. Associations between anxiety, depression, antidepressant medication, obesity and weight gain among Canadian women. *PLoS One*. 2014;9(6):e99780.
14. Lasserre AM, Glaus J, Vandeleur CL, Marques-Vidal P, Vaucher J, Bastardot F, et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):880-8.
15. Gibson-Smith D, Bot M, Milaneschi Y, Twisk JW, Visser M, Brouwer IA, et al. Major depressive disorder, antidepressant use, and subsequent 2-year weight change patterns in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(2):e144-51.
16. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Khaled S, Bulloch AG. Weight gain in relation to major depression and antidepressant medication use. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):288-93.
17. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *Bmj*. 2018;361:k1951.
18. Shi Z, Atlantis E, Taylor AW, Gill TK, Price K, Appleton S, et al. SSRI antidepressant use potentiates weight gain in the context of unhealthy lifestyles: results from a 4-year Australian follow-up study. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016224.
19. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):889-96.
20. Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1365-71.
21. Arterburn D, Sofer T, Boudreau DM, Bogart A, Westbrook EO, Theis MK, et al. Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *J Clin Med*. 2016;5(4).
22. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1170-6.

23. Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(4):417-24.
24. Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37(1):46-8.
25. Dannon PN, Iancu I, Lowengrub K, Gonopolsky Y, Musin E, Grunhaus L, et al. A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30(6):326-34.
26. Sansone RA, Wiederman MW, Shrader JA. Naturalistic study of the weight effects of amitriptyline, fluoxetine, and sertraline in an outpatient medical setting. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(2):272-4.
27. 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.* 2000;61(11):863-7.
28. Kasper S, Lemming OM, de Swart H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiology.* 2006;54(3):152-9.
29. Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali KG, Gandhi C. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(11):1767-75.
30. Dannon PN, Iancu I, Cohen A, Lowengrub K, Grunhaus L, Kotler M. Three year naturalistic outcome study of panic disorder patients treated with paroxetine. *BMC Psychiatry.* 2004;4:16.
31. Nelson JC, Lu Pritchett Y, Martynov O, Yu JY, Mallinckrodt CH, Detke MJ. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006;8(4):212-9.
32. Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006;8(5):269-78.
33. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A, Watkin JG, Carter WP. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. *Depress Anxiety.* 2007;24(1):41-52.
34. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther.* 2002;24(4):662-72.
35. Kloiber S, Domschke K, Ising M, Arolt V, Baune BT, Holsboer F, et al. Clinical risk factors for weight gain during psychopharmacologic treatment of depression: results from 2 large German observational studies. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(6):e802-8.
36. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(11):1443-51.
37. Himmerich H, Schuld A, Haack M, Kaufmann C, Pollmacher T. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants. *J Psychiatr Res.* 2004;38(5):485-9.
38. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res.* 2003;37(3):193-220.
39. Jensen-Otsu E, Austin GL. Antidepressant Use is Associated with Increased Energy Intake and Similar Levels of Physical Activity. *Nutrients.* 2015;7(11):9662-71.
40. Kazes M, Danion JM, Grange D, Pradignac A, Simon C, Burrus-Mehl F, et al. Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *J Affect Disord.* 1994;30(3):193-207.
41. Wurtman J, Wurtman R. The Trajectory from Mood to Obesity. *Curr Obes Rep.* 2018;7(1):1-5.
42. Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiol Behav.* 2007;92(1-2):263-71.

43. Harvey BH, Bouwer CD. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(2):90-7.
44. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10):1673-7.
45. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(4):252-60.
46. Schilling C, Gilles M, Blum WF, Daseking E, Colla M, Weber-Hamann B, et al. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(1):99-103.
47. Himmerich H, Fulda S, Kunzel HE, Pfennig A, Dzaja A, Cummings DE, et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment. *Neuropsychobiology.* 2005;52(1):11-6.
48. Tataranni PA. From physiology to neuroendocrinology: a reappraisal of risk factors of body weight gain in humans. *Diabetes Metab.* 1998;24(2):108-15.
49. Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res.* 1995;3 Suppl 4:435s-9s.
50. Secher A, Bukh J, Bock C, Koefoed P, Rasmussen HB, Werge T, et al. Antidepressive-drug-induced bodyweight gain is associated with polymorphisms in genes coding for COMT and TPH1. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24(4):199-203.
51. Keers R, Bonvicini C, Scassellati C, Uher R, Placentino A, Giovannini C, et al. Variation in GNB3 predicts response and adverse reactions to antidepressants. *J Psychopharmacol.* 2011;25(7):867-74.
52. Corfittsen HT, Drago A. Insight gained from genome-wide interaction and enrichment analysis on weight gain during citalopram treatment. *Neurosci Lett.* 2017;637:38-43.
53. Ageu LS, Levai CM, Andreescu NI, Grigoras ML, Hogeia LM, Chiriac DV, et al. Modern molecular study of weight gain related to antidepressant treatment: clinical implications of the pharmacogenetic testing. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(1):165-73.
54. Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications. *Psychiatr Clin North Am.* 2005;28(1):39-54, vii-viii.
55. Jantarantotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(1):1-10.
56. Luck-Sikorski C, Schomerus G, Jochum T, Riedel-Heller SG. Layered stigma? Co-occurring depression and obesity in the public eye. *J Psychosom Res.* 2018;106:29-33.
57. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, Ming E, Lee JY, Fireman B, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(7):959-65.
58. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 21:5-9.
59. Chiwanda L, Cordiner M, Thompson AT, Shajahan P. Long-term antidepressant treatment in general practice: changes in body mass index. *BJPsych Bull.* 2016;40(6):310-4.
60. Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(1):31-7.
61. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(1):157-68.
62. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care.* 2007;30(1):21-6.
63. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2611-6.
64. Rubin RR, Gaussoin SA, Peyrot M, DiLillo V, Miller K, Wadden TA, et al. Cardiovascular disease risk factors, depression symptoms and antidepressant medicine use in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(8):1581-9.

65. Serodio KJ, Ardern CI, Rotondi MA, Kuk JL. Tricyclic and SSRI usage influences the association between BMI and health risk factors. *Clin Obes.* 2014;4(6):296-302.
66. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(4):523-37.
67. Goethe JW, Woolley SB, Cardoni AA, Woznicki BA, Piez DA. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(5):451-8.
68. Ashton AK, Jamerson BD, W LW, Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005;66(2):96-106.
69. Schwartz TL, Nihalani N, Virk S, Jindal S, Chilton M. Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *Obes Rev.* 2004;5(4):233-8.
70. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med.* 2003;70(7):614, 6, 8, passim.
71. Hirschfeld RM. Long-term side effects of SSRIs: sexual dysfunction and weight gain. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 18:20-4.
72. Zajecka JM. Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 2:20-5.
73. Ludman E, Simon GE, Ichikawa LE, Operskalski BH, Arterburn D, Linde JA, et al. Does depression reduce the effectiveness of behavioral weight loss treatment? *Behav Med.* 2010;35(4):126-34.
74. Flegal KE, Kishiyama S, Zajdel D, Haas M, Oken BS. Adherence to yoga and exercise interventions in a 6-month clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2007;7:37.
75. Pagoto S, Bodenlos JS, Kantor L, Gitkind M, Curtin C, Ma Y. Association of major depression and binge eating disorder with weight loss in a clinical setting. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(11):2557-9.
76. Somerset SM, Graham L, Markwell K. Depression scores predict adherence in a dietary weight loss intervention trial. *Clin Nutr.* 2011;30(5):593-8.
77. Imayama I, Alfano CM, Mason C, Wang C, Duggan C, Campbell KL, et al. Weight and metabolic effects of dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal antidepressant medication users and non-users: a randomized controlled trial. *Prev Med.* 2013;57(5):525-32.
78. Svacina S. Our experience with antidepressant treatment in the obese and type 2 diabetics. *Prague Med Rep.* 2005;106(3):291-6.
79. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357-66.
80. Jensen GL. Drug-induced hyperphagia: what can we learn from psychiatric medications? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(5):578-81.