

Geneesmiddelengeïnduceerde gewichtstoename

Nr 6 | 2012 (46) | Pagina 61-66 | Thema-artikel

Tags

gewichtstoename gewichtsafname geneesmiddelengeïnduceerde psychofarmaca antidiabetica geslachtshormonen overige geneesmiddelen maatregelen

*Dit artikel is een vertaling en bewerking van **Prises de poids d'origine médicamenteuse** dat verscheen in ons Franse zusterblad *La revue Prescrire* 2011; 31: 748-752 ([zie pag. 66](#)).*

Gewichtstoename, doorgaans veroorzaakt door een overmatige calorie-inname en een verminderd energiegebruik, kan een bijwerking zijn van geneesmiddelen. Zij kunnen deze toename onder meer veroorzaken door de eetlust te stimuleren of het basaalmetabolisme te vertragen. Het is niet zonder meer mogelijk om een geneesmiddel dat gewichtstoename veroorzaakt, te vervangen door een ander geneesmiddel ([Gebu 2012; 46: 61-66](#)).

Inleiding

Gewichtstoename kan het gevolg zijn van een toegenomen vet- of spiermassa of van waterretentie.¹ Een toegenomen vet- of spiermassa kan worden veroorzaakt door een stofwisselingsstoornis, waarbij complexe hormonale, neuronale en genetische mechanismen zijn betrokken en waarbij ook psychologische en culturele factoren kunnen meespelen. Waterretentie, bijvoorbeeld in de vorm van oedeem of ascites, kan eveneens worden veroorzaakt door bepaalde aandoeningen, zoals hart-, nier- en leveraandoeningen of hypothyreoïdie (myxoedeem).¹ Voorts kunnen ook geneesmiddelen gewichtstoename veroorzaken. Op basis van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), die zijn verkregen middels zelfrapportage, bleek dat in Nederland in 2010 bij ruim 40% van de volwassenen en kinderen ouder dan vier jaar sprake was van overgewicht, waaronder wordt verstaan een 'Body Mass Index' (BMI) van 25 kg/m² of hoger. Bijna 10% van de Nederlanders had in dat jaar een BMI van 30 kg/m² of hoger.² Het is niet bekend welk aandeel geneesmiddelen hebben in het veroorzaken van overgewicht. Na de bespreking van de risico's en de oorzaken van gewichtstoename zullen achtereenvolgens de diverse geneesmiddelen en geneesmiddelengroepen worden besproken die aanleiding kunnen geven tot gewichtstoename. Vervolgens worden enkele algemene maatregelen besproken om geneesmiddelengeïnduceerde gewichtstoename te verminderen. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

Gewichtstoename een risicofactor voor gezondheidsproblemen

Het lichaamsgewicht wordt vaak uitgedrukt als de BMI die wordt verkregen door het lichaamsgewicht (kg) te delen door de lengte (m) in het kwadraat (kg/m²). Aan de hand van deze index kunnen worden onderscheiden ondergewicht (<18,5 kg/m²), normaal gewicht (18,5-25 kg/m²), overgewicht (25-30 kg/m²) en obesitas ofwel adipositas (>30 kg/m²). Deze indeling berust op de constatering dat bij een toenemende BMI het gezondheidsrisico eveneens toeneemt en is gebaseerd op gegevens van het Kaukasische ras. De relatie tussen BMI en gezondheidsrisico's is anders in andere populaties.³ In grote observationele onderzoeken (ca. 17.500-2.300.000 pat., vervolgduur 2-25 jr.), zowel in Kaukasische als in Aziatische populaties, is gevonden dat obesitas en soms ook overgewicht is geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico, onder meer door maligniteiten, diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen.⁴⁻¹² De vetverdeling, die niet in de BMI wordt meegenomen maar als surrogaatmaat via de middelomtrek kan worden benaderd, is ook van voorspellende waarde voor het mortaliteitsrisico. Dit bleek uit de resultaten

van een groot cohortonderzoek (359.387 pat., mediane vervolgduur 9,7 jr.) waarin was gevonden dat een toenemende middelomtrek eveneens is geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico.¹³ Onbekend is of geneesmiddelengeïnduceerde gewichtstoename een gelijksoortig risico met zich meebrengt.

Algemene oorzaken gewichtstoename

Doorgaans ontstaat gewichtstoename door een overmatige calorie-inname in relatie tot een verminderd energieverbruik, bijvoorbeeld veroorzaakt door kwantitatieve of kwalitatieve veranderingen in het dieet of een gebrek aan lichaamsbeweging.¹ Gewichtstoename en obesitas kunnen ook het gevolg zijn van erfelijke afwijkingen in genen die zijn betrokken bij de regulering van het lichaamsgewicht, endocriene aandoeningen zoals het syndroom van Cushing (met hyperadrenocorticisme), stoornissen in de balans van geslachtshormonen en aandoeningen van de hypothalamus die de verzadiging, de eetlust en het energieverbruik reguleren.¹ Diverse geneesmiddelen kunnen eveneens gewichtstoename veroorzaken.

Geneesmiddelen kunnen op verschillende manieren gewichtstoename veroorzaken, bijvoorbeeld door het stimuleren van de eetlust en de suikerinname of het dorstgevoel (die mogelijk aanleiding geeft tot een toename van de consumptie van caloriehoudende dranken), door het basaalmetabolisme te verlagen, de lichaamsvetverdeling te wijzigen en de lichamelijke activiteit te verminderen.¹ ¹⁴ Vaak is niet precies bekend op welke manier geneesmiddelen het gewicht beïnvloeden. Als de gewichtstoename in zekere mate is te verklaren door de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel, dan kan men spreken van een type I- of type A-bijwerking. Dit is voor de meeste in dit artikel besproken geneesmiddelen aannemelijk. Een onvoorspelbare en ongewone bijwerking wordt een type II- of type B-bijwerking genoemd ([Gebu 2001; 35: 133-137](#) en [2012; 46: 25-29](#)).

Het kan soms moeilijk zijn om de invloed van bepaalde aandoeningen te onderscheiden van de invloed van de geneesmiddelen op het gewicht. Hierbij kan worden gedacht aan cachexie bij patiënten met een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV) of het 'Acquired Immuno-Deficiency Syndrome' (AIDS) die in theorie door behandeling weer op een normaal gewicht komen.

Categorieën van wetenschappelijk bewijs.

In [Gebu 2012; 46: 25-29](#) werden de categorieën van wetenschappelijk bewijs ten aanzien van bijwerkingen uiteengezet. Ofschon het gerandomiseerde onderzoek (of meta-analysen daarvan) de hoogste bewijscategorie (A) vertegenwoordigt, is een observationeel onderzoek (bv. patiëntcontrole-onderzoek) vaak geschikter om bijwerkingen, en met name de zeldzame, op te sporen ([Gebu 2012; 46: 25-29](#)). Alleen gerandomiseerd onderzoek naar bijwerkingen dat voldoende statistische zeggingskracht heeft om verschillen te kunnen tonen, heeft voldoende bewijskracht om een uitspraak over bijwerkingen te kunnen onderbouwen. Categorie B wordt gevormd door observationeel onderzoek: het patiëntcontrole- en cohortonderzoek. De resultaten uit observationeel onderzoek kunnen echter zijn vertekend door het ontbreken van randomisatie. Uitgebreide meldingen bij bijwerkingenbureaus (C), gegevens uit de registratietekst (D), casuïstische mededelingen en meldingen bij nationale bijwerkingenbureaus (E) en de mening van deskundigen of gegevens ontleend aan leerboeken en overzichtsartikelen zonder duidelijke bronvermelding (F) zijn de belangrijkste andere categorieën. Deze laatste categorie blijft in dit artikel buiten beschouwing.

Psychofarmaca

Antidepressiva. Gewichtstoename bij gebruik van tricyclische antidepressiva (TCA's, bv. *amitriptyline* en *nortriptyline*) is mogelijk het gevolg van eetluststimulatie en de antimuscarine-effecten die het dorstgevoel stimuleren en aanleiding kunnen geven tot een verhoogde consumptie van frisdrank.¹⁵ Verondersteld wordt dat sommige serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en ook andere antidepressiva (bv. *duloxetine*, *mirtazapine* en *venlafaxine*) gewichtstoename kunnen veroorzaken door de eetlust te stimuleren.¹⁴

In een literatuuroverzicht en meta-analyse uit 2009 werden gerandomiseerde en observationele onderzoeken opgenomen met als

doel de effecten van antidepressiva (vnl. SSRI's, TCA's) op het gewicht in kaart te brengen (categorie A-B).¹⁶ In totaal werden 106 onderzoeken ingesloten, met name kortdurende onderzoeken (4-8 wk.) met kleine patiëntenaantallen (veelal <100 pat. per ond.). onduidelijk is hoe de gewichtstoename in verschillende onderzoeken vastgesteld. op korte termijn (4-12 wk., tot. 27.002 pat.) gaven amitriptyline (1,5 kg), mirtazapine (1,7 kg) en nortriptyline (2 een significante gewichtstoename. statistisch maar geringe gewichtsafname (<1 werd waargenomen bij enkele ssri's waaronder *fluoxetine* en andere antidepressiva (*bupropion*, *duloxetine*, *venlafaxine*). Bij behandeling langer dan vier maanden (tot. 11.155 pat.) was er sprake van een statistisch significante gewichtstoename bij gebruik van amitriptyline (2,2 kg) en *paroxetine* (2,7 kg) en werden de gewichtsreducerende effecten van enkele geneesmiddelen niet meer waargenomen.¹⁶ Opmerkelijk is dat de onderzoekers gerandomiseerd en observationeel onderzoek samenvatten. Het is bovendien niet duidelijk waarom zij dit hebben gedaan en wat dit betekent voor de betrouwbaarheid van de uitkomsten.

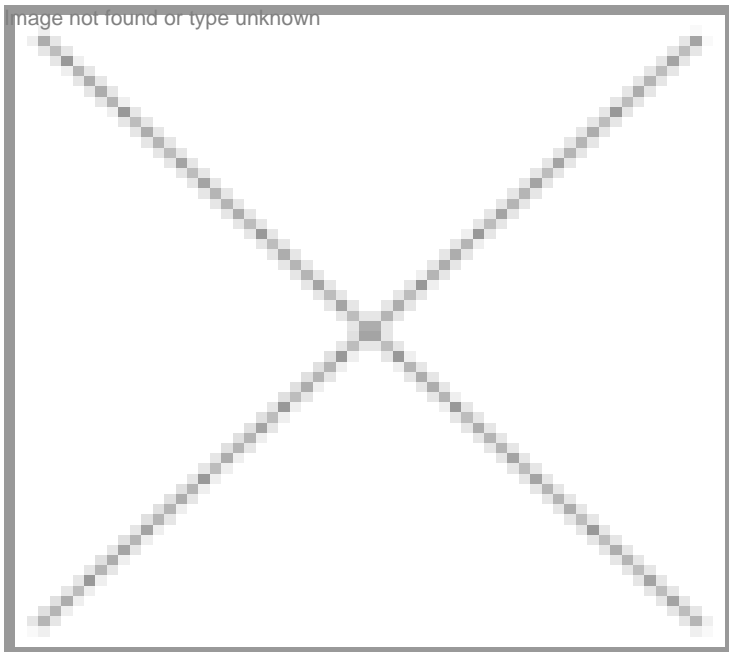
In een Fins patiëntcontrole-onderzoek (categorie B) werden 1.404 volwassen gebruikers van antidepressiva ingesloten, die deze middelen gemiddeld 3,7 jaar gebruikten, en daaraan werden 4.133 controlepersonen gekoppeld die geen antidepressivum gebruikten.¹⁷ Op basis van gegevens van zelfgerapporteerde gewichtsveranderingen bleek dat de mate van gewichtstoename significant groter maar gering was bij gebruikers van een antidepressivum vergeleken met de controlegroep (2,8 vs. 1,4 kg). Dit gold ook voor de afzonderlijke groepen: SSRI's (2,8 vs. 1,4 kg, 1.210 pat. en 3.563 controlepers.), TCA's (2,7 vs. 1,3 kg, 140 pat. en 402 controlepers.) en overige antidepressiva (2,4 vs. 1,7 kg, 422 pat. en 1.237 controlepers.).¹⁷

Gewichtstoename bij gebruik van de mono-amine-oxidase (MAO)-remmers *fenelzine* en *tranylcypromine* (beide niet in Nederland geregistreerd) is gemeld in enkele casuïstische mededelingen (categorie E).¹⁸

Vaak is niet bekend op welke wijze geneesmiddelen het gewicht beïnvloeden.

Antipsychotica. Gewichtstoename is een bekende bijwerking van antipsychotica, zowel van de klassieke (*chloorpromazine*, *flufenazine*, *haloperidol*) als de atypische (*aripiprazol*, *clozapine*, *olanzapine*, *quetiapine*, *risperidon*, *sertindol*).¹⁹ Antipsychotica kunnen in theorie gewichtstoename veroorzaken door de histamine (H)₁-receptor en de serotonine (5-HT)_{2C}-receptor te blokkeren (eetluststimulatie). Daarnaast lijken onafhankelijke effecten op het metabolisme (insuline- en triglyceridenhuishouding) een rol te spelen.^{19 20} Antipsychotica zijn ook geassocieerd met het ontstaan van diabetes mellitus.¹⁹

In 1999 verscheen een literatuuroverzicht en meta-analyse van 81 gepubliceerde en niet-gepubliceerde observationele en gerandomiseerde dubbelblinde en niet-geblindeerde onderzoeken (tot. >30.000 pat.) bij patiënten met een psychotische stoornis (vooral schizofrenie) met als doel de associatie tussen antipsychotica en gewichtsveranderingen vast te stellen (categorie A-B).²¹ De auteurs concludeerden dat er na 10 weken sprake was van een statistisch significante gewichtstoename bij gebruik van clozapine (4 kg [95%BI=2,7-5,3]), olanzapine (3,5 kg [3,3-3,7]), sertindol (2,9 kg [1,8-4]), chloorpromazine (2,1 kg [0,9-3,4]), en risperidon (2 kg [1,6-2,4]) en haloperidol (0,5 kg [0,1-1]), maar niet van flufenazine.²¹ Eén van de voornaamste beperkingen van de meta-analyse is de korte onderzoeksduur van de ingesloten onderzoeken.²¹ Recent is een literatuuroverzicht van dubbelblinde en niet-geblindeerde onderzoeken gepubliceerd waarin ook de middellangetermijneffecten (6-12 mnd.) van enkele antipsychotica (haloperidol, olanzapine en risperidon) zijn onderzocht (categorie A) bij patiënten met een psychotische stoornis.²² Op de middellange termijn gaven olanzapine (gem. 0,4 kg/mnd.) en risperidon (gem. 0,3 kg/mnd.) een significante gewichtstoename ten opzichte van placebo (gem. 0,15 kg/mnd.).²²



De atypische antipsychotica, met name clozapine, olanzapine en sertindol, lijken te zijn geassocieerd met de grootste gewichtstoename.¹⁹ In een in 2009 gepubliceerde meta-analyse van met name kortdurende gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met schizofrenie bleek dat clozapine (3,4 kg [2,0-4,9], 3 ond. met 170 pat.), olanzapine (3,3 [2,2-4,4], 9 ond. met 2.952 pat.) en sertindol (3,3 kg [0,2-6,4], 2 ond. met 779 pat.) vergeleken met haloperidol de grootste gewichtstoename gaven (categorie A).²³ Ook de andere atypische antipsychotica, behoudens aripiprazol, gaven een significante gewichtstoename van 0,9 tot 1,5 kg.²³

In [Gebu 2010; 44: 31-32](#) werd geconcludeerd dat kortdurend (off-label)gebruik van aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon door kinderen en adolescenten met psychotische stoornissen, stemmings- en agressiestoornissen leidde tot een snelle en significante gewichtstoename vergeleken met niet-gebruikers.

Lithium. Verschillende mechanismen lijken te zijn betrokken bij door lithium veroorzaakte gewichtstoename, zoals een verandering in het koolhydraat- en vetmetabolisme, de stemmingsstabilisatie en overmatige vochtinname ten gevolge van dorst bij lithiumgebruik.¹⁵ Recent is een literatuuroverzicht en meta-analyse gepubliceerd over de bijwerkingen van lithium (categorie A).²⁴ Gewichtstoename, die door de auteurs als klinisch relevant werd beschouwd als deze meer dan 7% van het totale lichaamsgewicht bedroeg, was één van de uitkomsten. 14 gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met een bipolaire stoornis werden ingesloten (aantal pat.: 116-421, vervolgduur 3 wk. tot 1,5 jr.) waarin werd gerapporteerd over effecten op het gewicht. Een gewichtstoename (>7%) werd significant vaker waargenomen bij gebruikers van lithium dan bij placebo (odds ratio OR 1,9 [1,3-2,8]), maar kwam minder vaak voor in vergelijking met olanzapine (OR 0,3 [0,2-0,5])²⁴

Anti-epileptica. Bij gebruik van anti-epileptica, met name *pregabaline*, *valproïnezuur* en *vigabatrine*, komt gewichtstoename voor.²⁵ Mogelijk is de oorzaak hiervan een toegenomen energie-inname door een lage bloedglucoseconcentratie of een afname van het energieverbruik door de effecten van anti-epileptica op gamma-aminoboterzuur (GABA)²⁶

In een secundaire analyse van 41 gerandomiseerde (dubbelblinde en open) en observationele onderzoeken (categorie A-B, tot 3.187 pat.) was sprake van een gewichtstoename van meer dan 7%, door de auteurs als klinisch relevant beschouwd, bij 17% van de gebruikers van pregabaline gedurende één jaar.²⁷ De mediane gewichtstoename bij deze 17% bedroeg zes kg.²⁷ In een literatuuroverzicht van 16 onderzoeken van met name patiëntenseries en daarnaast retrospectieve onderzoeken en secundaire analyses (aantal pat. 22-480, categorie B-E), kwam gewichtstoename voor bij vier tot 71% van de gebruikers van valproïnezuur.²⁶ In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n=459, vervolgduur 12 mnd.) waarin de werkzaamheid en bijwerkingen van *carbamazepine* en *vigabatrine* werden vergeleken, werd gewichtstoename significant vaker gemeld bij *vigabatrine* dan *carbamazepine* (11 vs. 5%, categorie A).²⁸ De resultaten van een klein open onderzoek (n=97) toonden dat de gemiddelde gewichtstoename 3,7 kg was bij patiënten die *vigabatrine* gedurende één jaar gebruikten.²⁹ Van *gabapentine* is eveneens gewichtstoename gemeld, namelijk bij 8,8% van de patiënten die in een gerandomiseerd open onderzoek (n=610) het middel als toevoeging aan een bestaande behandeling met anti-epileptica kregen.³⁰

Levetiracetam

is in de gepubliceerde onderzoeken niet geassocieerd met gewichtstoename. Een secundaire analyse van vier gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken (tot. 970 pat., gem. 4 mnd.) toonde dat een klinisch relevante gewichtstoename (>7%) voorkwam bij 4,5% van de patienten in de levitiracetamgroep vergeleken met 5,9% in de placebogroep (categorie B-E)³¹ Van *topiramaat* werd gewichtsafname gemeld.²⁶

Bij aanvang van de behandeling dienen patiënten te worden voorgelicht over mogelijke gewichtstoename door geneesmiddelen.

Antidiabetica

Verondersteld wordt dat verschillende mechanismen zijn betrokken bij het gewichtstoemende effect van enkele antidiabetica, zoals een afgenomen eiwitafbraak en -synthese, een verminderd energieverbruik en een afname van de glucosurie waardoor minder calorieën verloren gaan met de urine.^{32 33} Hypoglykemie ten gevolge van de behandeling kan leiden tot een toegenomen voedselinname.

Insuline. *Insuline* geeft vaak aanleiding tot gewichtstoename, vooral tijdens intensieve behandeling.^{34 35} In het 'Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT)-onderzoek werden 1.441 patiënten van 13 tot 39 jaar met diabetes mellitus type 1 ingesloten en gerandomiseerd naar intensieve of een standaard insulinebehandeling (categorie A).³⁴ De gemiddelde vervolgduur was 6,5 jaar. Het risico op overgewicht, gedefinieerd als een BMI van >27,8 kg/m² bij mannen of >27,3 kg/m² bij vrouwen, was significant hoger in de groep die intensief werd behandeld (relatief risico RR 1,73 [1,43-2,09]).³⁴ In het 'UK Prospective Diabetes Study' (UKPDS)-onderzoek werden bijna 3.900 patiënten (mediane leeftijd 54 jr.) met diabetes mellitus type 2 ingesloten en gedurende 10 jaar gevolgd (categorie A).³⁵ Primair werd de werkzaamheid van een intensieve behandeling met insuline of sulfonylureumderivaten of een conventionele therapie (dieetadviezen) onderzocht. Als secundair eindpunt werd gewichtsverandering onderzocht. Intensieve behandeling gaf een significante toename van 2,9 kg en dit was? hoger bij insuline (4 kg) dan bij sulfonylureumderivaten (1,7-2,6 kg).³⁵

Thiazolidinedionderivaten. *Pioglitazon* en het inmiddels van de markt gehaalde *rosiglitazon*, hebben een gewichtsverhogend effect vanwege water- en zoutretentie en een toename van subcutaan vet (*Gebu 2005; 39: 107-115*). In gerandomiseerde onderzoeken, primair ontworpen om de werkzaamheid te onderzoeken, gaven thiazolidinedionderivaten, eventueel in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen, een gewichtstoename van twee tot vier kg (categorie A)³³

Geslachtshormonen

Van geslachtshormonen en hun agonisten en antagonist is eveneens bekend dat ze aanleiding kunnen geven tot gewichtstoename.³⁶

Gecombineerde anticonceptiva en oestrogenen. Oestrogenen kunnen water- en zoutretentie veroorzaken en op die manier gewichtstoename veroorzaken.³⁶ In *Gebu 2008; 42: 99-105* werd geconcludeerd dat bij het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geen significant effect op het gewicht aantoonbaar was. Dit gegeven werd bevestigd in een recent gepubliceerde meta-analyse van vier gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken in de Cochrane-bibliotheek (categorie A).³⁷ Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn meldingen van gewichtstoename bij gecombineerde anticonceptiva gedaan van *levonorgestrel* (met name oestrogeen met levonorgestrel: 19 meldingen,³⁸ in Nederland de frequentst gebruikte anticonceptiepil³⁹) (categorie E). Deze meldingen betreffen een lagere categorie van wetenschappelijk bewijs.

Progestagenen (voor anticonceptie en andere indicaties). Progestagenen kunnen de eetlust en het gewicht beïnvloeden en kunnen ook water- en zoutretentie veroorzaken.^{20 36} In een patiëntcontrole-onderzoek zijn gewichtsveranderingen gedurende drie jaren onderzocht bij 379 gebruiksters van geïnjecteerd *medroxyprogesteron* (categorie B) en vergeleken met evenveel gebruiksters van andere intra-uteriene anticonceptiva (IUD), die werden gekoppeld op basis van leeftijd en gewicht.⁴⁰ Er was sprake van een significante gewichtstoename van 1,9-4,5 kg in de medroxyprogesterongroep vergeleken met 0,6-1,2 kg in de IUD-groep.⁴⁰ In een ander onderzoek werden de statussen van adolescente (13-19 jr.) gebruiksters van medroxyprogesteron (n=44) en orale anticonceptiva (n=89) vergeleken en werden gewichtsveranderingen vergeleken (categorie B-E)⁴¹ De mediane

gewichtstoename na één jaar verschilde niet-significant (3 en 1,5 kg resp.).⁴¹ Voorts zijn er bij Lareb 24 meldingen gedaan van gewichtstoename bij gebruik van IUD met progestagenen en vijf met medroxyprogesteron (categorie E).³⁸ Ook van andere progestagenen voor anticonceptie (bv. *cypoteron* bevattende orale anticonceptiva, *etonogestrel* implantaten) zijn meldingen van gewichtstoename gedaan bij Lareb (categorie E).³⁸ Behalve dat in de productinformatie van etonogestrel implantaten gewichtstoename (>10% van gebruikers) wordt genoemd, wordt ook gewichtsafname (1-10%) genoemd (categorie D).⁴²

Overige middelen. Testosteron en andere androgenen. *Testosteron* en andere androgene substanties, zoals *danazol*, kunnen gewichtstoename veroorzaken door hun anabole effecten (toename van eiwitsynthese en spiermassa)³⁶ en hiervan zijn bij Lareb enkele meldingen gedaan (resp. 2 en 1, categorie E).³⁸

Overige geneesmiddelengroepen

Corticosteroiden. Orale corticosteroiden hebben effecten op de stofwisseling en de water- en zoutretentie en kunnen op die manier zorgen voor gewichtstoename.²⁰ ⁴³ Tijdens langetermijnbehandeling wijzigen ze tevens de lichaamsvetverdeling, met een toename van de vetaccumulatie in de nek en rug.⁴³

Antiretrovirale middelen. Antiretrovirale middelen geven aanleiding tot redistributie van lichaamsvet.²⁰ Gewichtstoename is vastgesteld voor proteaseremmers bij de behandeling van patiënten met infecties met HIV, met name als ze werden gecombineerd met corticosteroiden.²⁰

Antihistaminica. Antihistaminica kunnen in theorie de eetlust stimuleren en gewichtstoename induceren.²⁰ In een meta-analyse uit de Cochrane-bibliotheek werd de werkzaamheid van *ketotifen* bij kinderen met astma bronchiale en/of een piepende ademhaling onderzocht (categorie A).⁴⁴ Secundair werden ook bijwerkingen onderzocht. In vijf gerandomiseerde onderzoeken (tot. aantal pat. 283) kwam gewichtstoename significant vaker voor bij gebruikers van ketotifen dan placebo (RR 1,42 [1,02-1,99]), maar de mate van gewichtstoename werd niet vermeld.⁴⁴ Van de frequentst in Nederland gebruikte antihistaminica, *desloratadine* en *levocetirizine* maar met name van *cetirizine*, zijn bij Lareb ook enkele meldingen gedaan (resp. 2, 3 en 6) (categorie E).³⁸

?-blokkers. ?-blokkers grijpen in op het glucosemetabolisme en interfereren met de insulinerregulatie en kunnen zo gewichtstoename veroorzaken.²⁰ In een literatuuroverzicht werden acht onderzoeken, die vooral secundaire analyses van gerandomiseerd onderzoek betroffen, ingesloten waarin de effecten van ?-blokkers op het gewicht werden onderzocht (categorie B-E).⁴⁵ In zeven van de acht onderzoeken was gewichtstoename significant groter in de groep die een ?-blokker kreeg, vergeleken met de controlegroep (placebo en andere antihypertensiva). Met name *propranolol* (tot 3 kg) en ook *metoprolol* (0,5-1,5 kg) gaven gewichtstoename.⁴⁵ In twee van de acht onderzoeken was overigens sprake van een gewichtsafname, maar deze was niet-significant. In het bijwerkingengegevensbestand van Lareb wordt gewichtstoename door metoprolol 25 maal genoemd (categorie E).³⁸

Vertigomiddelen. Van vertigomiddelen, en dan met name *flunarizine* en *piracetam*, zijn meldingen van gewichtstoename bekend (categorie E).¹⁴

Maatregelen

Patiënten dienen bij aanvang van een medicamenteuze behandeling op de hoogte te worden gebracht van mogelijke gewichtstoename door geneesmiddelen, maar 'informed consent' is niet altijd eenvoudig te verkrijgen, zoals bij de behandeling van sommige psychiatrische aandoeningen. In theorie kan angst voor bijwerkingen leiden tot een verminderde therapietrouw of zelfs tot het staken van de behandeling ([Gebu 2012; 46: 49-55](#)).

De noodzaak om een bepaald geneesmiddel te gebruiken, kan worden heroverwogen als het gewicht van een patiënt toeneemt, maar altijd dient eerst de balans van werkzaamheid en bijwerkingen te worden opgemaakt. Als patiënten het gebruik staken van het geneesmiddel dat de gewichtstoename veroorzaakt, kunnen zij het overtollige gewicht mogelijk kwijtraken, maar ze komen niet altijd weer terug op hun oorspronkelijke gewicht. Soms is er een ander geneesmiddel beschikbaar dat even werkzaam is maar geen gewichtstoename geeft. Dit zal per individuele patiënt moeten worden bekeken. In de praktijk is het echter niet altijd mogelijk om een andere behandeling in te zetten, bijvoorbeeld bij patiënten bij wie psychosen onder controle zijn met een antipsychoticum. In dit soort gevallen zou de patiënt moeten worden geadviseerd om het dieet aan te passen en meer lichamelijke inspanning te verrichten en het gewicht regelmatig te controleren.

In [Gebu 2010; 44: 34-35](#) is geconcludeerd dat de medicamenteuze behandeling van overgewicht voorlopig een illusie is, gezien de negatieve balans van werkzaamheid en bijwerkingen. Dit geldt des te meer voor geneesmiddelengeïnduceerd overgewicht.

Plaatsbepaling

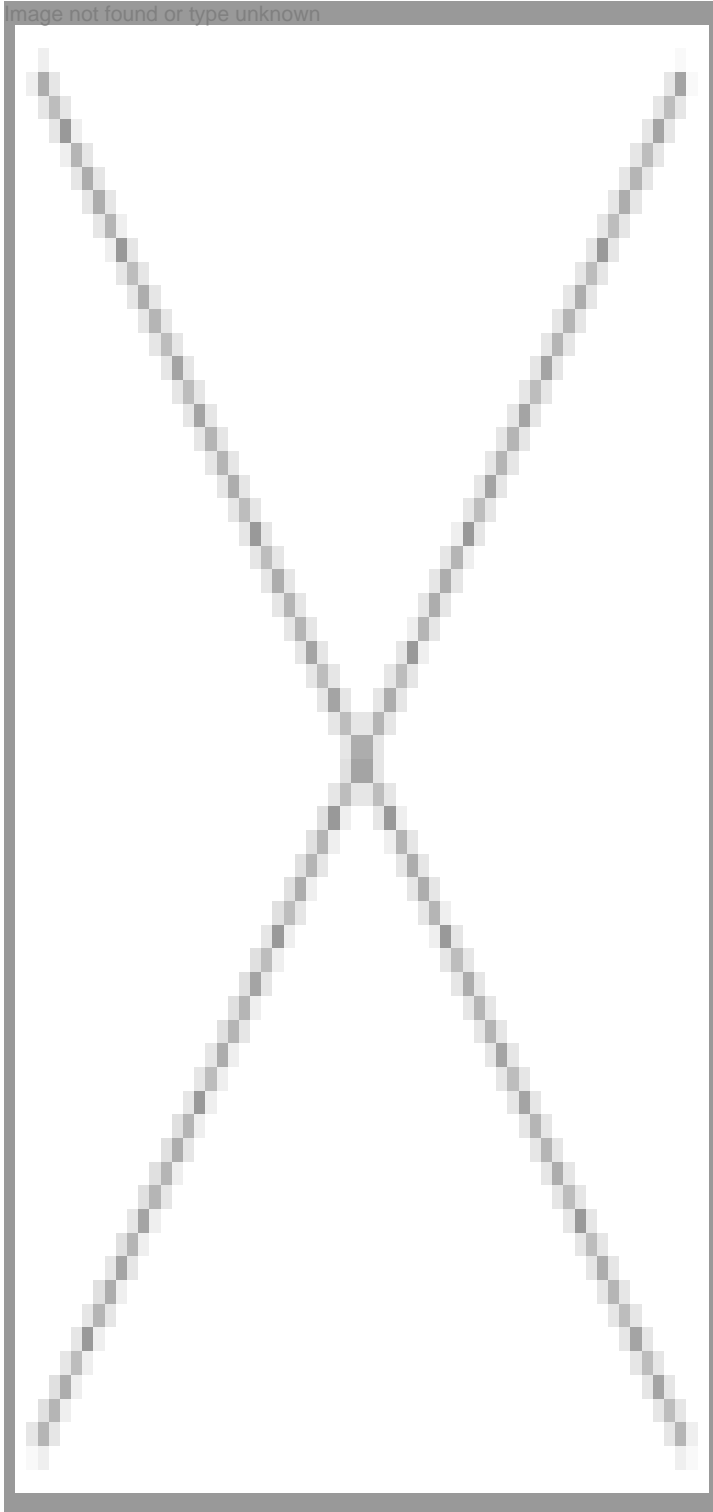
Vaak ontstaat gewichtstoename door een overmatige calorie-inname of een verminderd energieverbruik, bijvoorbeeld veroorzaakt door veranderingen in het dieet of een gebrek aan lichaamsbeweging. Geneesmiddelen kunnen ook aanleiding geven tot gewichtstoename, onder meer door de eetlust te stimuleren of door het basaalmetabolisme te verlagen. Van overgewicht en obesitas is een mortaliteitsrisico gevonden in observationele onderzoeken, maar onbekend is of geneesmiddelengeïnduceerde gewichtstoename eenzelfde risico met zich meebrengt. Patiënten dienen voor de aanvang van een medicamenteuze behandeling te worden geïnformeerd over het mogelijke effect van het geneesmiddel op het gewicht en wat zij hieraan zelf kunnen doen (bv. lichaamsbeweging).

De geneesmiddelengroepen waarvan het uitgebreidst is vastgesteld dat ze gewichtstoename kunnen veroorzaken, zijn psychofarmaca (antidepressiva, antipsychotica en dan met name de atypische, lithium), anti-epileptica, antidiabetica en geslachtshormonen. Andere middelen, waaronder β -blokkers en antihistaminica, worden ook met gewichtstoename in verband gebracht. In de meeste gevallen is de gewichtstoename gering, bedraagt deze enkele kilogrammen en is niet duidelijk wat de klinische relevantie hiervan is. Soms wordt een toename van ten minste 7% ten opzichte van het uitgangsgewicht als klinisch relevant beschouwd door onderzoekers.

Gegevens over gewichtstoename door geneesmiddelen zijn soms gebaseerd op gerandomiseerde onderzoeken of meta-analysen daarvan, de hoogste categorie van wetenschappelijk bewijs, maar vaak waren deze onderzoeken niet primair opgezet om deze associatie te onderzoeken. Ook is niet altijd duidelijk hoe de gewichtstoename is vastgesteld, of deze op de weegschaal is beoordeeld of is gerapporteerd door de patiënt zelf. Doorgaans zijn de patiëntenaantallen klein en is de onderzoeksduur kort, waardoor een belangrijke vraag niet kan worden beantwoord, namelijk of en in welke mate de gewichtstoename in de loop der tijd toeneemt. Veel van de genoemde geneesmiddelen moeten immers langdurig worden gebruikt. Voorts zijn vrij veel gegevens afkomstig uit observationele onderzoeken die vaak geschikter zijn om bijwerkingen aan te tonen dan gerandomiseerde onderzoeken, maar die kunnen zijn vertekend door het ontbreken van randomisatie.

In vergelijking met het originele Franse artikel is een aanvullende zoekactie uitgevoerd naar literatuur over geneesmiddelengeïnduceerde gewichtstoename, is de mate van gewichtstoename gekwantificeerd en is aangegeven wat de bewijskracht is. Niet in Nederland beschikbare geneesmiddelen en geneesmiddelen waarvan alleen bewijs uit categorie F [zie kader pag. 62](#)) beschikbaar is, zijn buiten beschouwing gelaten.

Tabel. Stof- en merknamen.



Trefwoorden: gewichtstoename, gewichtsafname, geneesmiddelengeïnduceerde, psychofarmaca, antidiabetica, geslachtshormonen, overige geneesmiddelen, maatregelen

Literatuurreferenties

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Larry Jameson J, et al. (red.). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 2008.

2.

Statline. Leefstijl, preventief onderzoek; persoonskenmerken [document op het internet]. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Via: <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=81177NED&D1=13,25,38-42&D2=0-2,4-13,34-38&D3=0&D4=1&HD=110905-0955&HDR=G3,G2,T&STB=G1>.

3. BMI classification [document op het internet] . World Health Organization (WHO). Via:

http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.

4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.

5. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2694-2703.

6. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, Stamler J, Wang R, Pirzada A, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 2006; 295: 190-198.

7. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-778.

8. Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779-787.

9. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298: 2028-2037.

10. Prospective Studies Collaboration. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-1096.

11. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211-2219.

12. Chen Z, Yang G, Offer A, Zhou M, Smith M, Peto R, et al. Body mass index and mortality in China: a 15-year prospective study of 220 000 men. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 472-481.

13. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105-2120.

14. Sweetman SC (red.). *Martindale: the complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press, 2009.

15. Anoniem. Antidepressants. In: Aronson JK (red.). *Meyler's side effects of psychiatric drugs*. Amsterdam: Elsevier, 2009: 1-184.

16. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1259-1272.

17. 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: 2611-2616.

18. Cordas TA, Lutufo Neto F. Weight gain and MAO inhibitors: two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 227-228.

19. Anoniem. Neuroleptics. In: Aronson JK (red.). *Meyler's side effects of psychiatric drugs*. Amsterdam: Elsevier, 2009: 185-374.

20. Sitsen JMA, Cohen AF, Franson KL, Smits P, Struijker Boudier HAJ, Bortel LM van (red.). *Farmacologie*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2009.

21. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.

22. Parsons B, Allison DB, Loebel A, Williams K, Giller E, Romano S, et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009; 110: 103-110.

23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.

24. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721-728.

25. Dukes MNG, Aronson JK (red.) *Meyler's side effect of drugs*. Amsterdam: Elsevier, 2000.

26. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24: 969-978.

27. Cabrera J, Emir B, Dills D, Kevin Murphy T, Whalen E, Clair A. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2012 Apr 12 [Epub ahead of print].

28. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. *Lancet* 1999; 354: 13-19.

29. Guberman A, Bruni J. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. *The Canadian*

Vigabatrin Study Group. Seizure 2000; 9: 112-118.

30. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, Arzimanoglou A, Portal JJ. Gabapentin add-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. The French Gabapentin Collaborative Group. Seizure 1998; 7: 55-62.
31. Gidal BE, Sheth RD, Magnus L, Herbeuval AF. Levetiracetam does not alter body weight: analysis of randomized, controlled clinical trials. Epilepsy Res 2003; 56: 121-126.
32. Anoniem. Insulins and other hypoglycemic drugs. In: Aronson JK (red.). Meyler's side effects of endocrine and metabolic drugs. Amsterdam: Elsevier, 2009: 357-474.
33. Malone M. Medications associated with weight gain. Ann Pharmacother 2005; 39: 2046-2055.
34. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 1995; 18: 1415-1427.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
36. Anoniem. Sex hormones and related drugs. In: Aronson JK (red.). Meyler's side effects of endocrine and metabolic drugs. Amsterdam: Elsevier, 2009: 135-314.
37. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev 2011: CD003987.
38. Bijwerkingendatabank [internet]. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Via: www.lareb.nl/databank.
39. GIPdatabank [internet]. College voor zorgverzekeringen (CVZ). Via: <http://www.gipdatabank.nl>.
40. Pantoja M, Medeiros T, Baccarin MC, Morais SS, Bahamondes L, Fernandes AM. Variations in body mass index of users of depot-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. Contraception 2010; 81: 107-111.
41. Risser WL, Gefter LR, Barratt MS, Risser JM. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. J Adolesc Health 1999; 24: 433-436.
42. Productinformatie etonogestrel (Implanon®), via: www.cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
43. Anoniem. Corticosteroids and related drugs. In: Aronson JK (red.). Meyler's side effects of endocrine and metabolic drugs. Amsterdam: Elsevier, 2009: 1-100.
44. Bassler D, Mirta AAD, Ducharme FM, Foster J, Schwarzer G. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD001384.
45. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. Hypertension 2001; 37: 250-254.

Gerelateerde artikelen

- [Symposium 'Wetenschap en Economie'](#)
29-09-2016
- [Roken en interacties met geneesmiddelen](#)
01-08-2002 | prof. dr P. Smits, mw Y.G.L. de Graaf, prof. dr D.J.Th. Wagenaar
- [Geneesmiddelen laat in de zwangerschap](#)
21-12-1973
- [Neuroleptica 1](#)
22-05-1970