

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

LECHLEITNER M

Gewichtsveränderungen unter Therapie mit Antiepileptika

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (4) (Ausgabe für
Österreich), 7-10*

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (4) (Ausgabe für Schweiz)
6-8*

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



**INTERDISZIPLINÄRES ORGAN FÜR PRÄVENTION UND
THERAPIE VON KRANKHEITEN DURCH ERNÄHRUNG**

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Gewichtsveränderungen unter Therapie mit Antiepileptika

M. Lechleitner

Die weltweite Zunahme von Übergewicht und Adipositas wird mit komplexen Interaktionen zwischen genetischen und Lebensstilfaktoren begründet. Zur Gewichtszunahme kann jedoch auch eine Reihe von medikamentösen Therapieformen beitragen, einschließlich antiepileptischer Substanzen, wie Valproat, Gabapentin, Carbamazepin, Tiagabin und Vigabantrin. Valproat scheint dabei sowohl die pankreatische Insulinsekretion, wie auch die Insulinresistenz zu beeinflussen. Eine Gewichtsreduktion findet sich als Nebenwirkung einer Therapie mit Felbamat und Topiramate, während Gabapentin ein gewichtsneutrales Verhalten zeigt. Die klinischen Kontrolluntersuchungen unter antiepileptischer Therapie sollten deshalb eine Kontrolle von Gewicht und metabolischem Risikoprofil beinhalten.

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Gewichtsveränderungen

Body Weight Change Associated with Antiepileptic Therapy. The percentage of obesity is increasing worldwide and seems to be related to complex interactions between genetic and life-style mechanisms. Various drug therapies were found to enhance weight gain, including antiepileptic substances, such as valproate, gabapentin, carbamazepine, tiagabine and vigabatrin. Valproate might modulate pancreatic insulin secretion and seems to increase insulin resistance. Weight loss is a side-effect of the antiepileptics felbamate and topiramate, while no weight changes are described for gabapentine. The clinical controls under antiepileptic therapy should therefore include the determination of body weight and the metabolic risk profile. *J Ernährungsmed* 2004; 6 (4): 7–10.

Key words: antiepileptic therapy, weight changes

Bei stetig zunehmender Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung führen vor allem die Folgeerkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und kardiovaskuläre Komplikationen, zu einem wesentlichen Anstieg der Mortalität [1–3] (Abb. 1).

Die Definition des Übergewichts beruht in der klinischen Routine vor allem auf dem Body Mass Index (BMI); bei einem BMI über 30 kg/m² spricht man von Adipositas.

In Europa sind derzeit mehr als die Hälfte der 35- bis 65jährigen übergewichtig (BMI 25,0–29,9 kg/m²) oder adipös. Die Prävalenz der Adipositas liegt in der Größenordnung von 10–20 % bei Männern und 15–25 % bei Frauen.

Im Hinblick auf Prävention und Behandlung von Übergewicht und Adipositas muß auch eine Gewichtszunahme als mögliche Nebenwirkung einer medikamentösen Langzeittherapie Berücksichtigung finden. Die Gewichtszunahme führt dabei neben dem Risiko der Entwicklung von Adipositasfolgeerkrankungen auch zu einer wesentlichen Beeinflussung der Therapiecompliance. Neben verschiedenen Formen der Hormonersatztherapie, der antihyper-

tensiven Behandlung mit Betablockern sowie einer Reihe von Psychopharmaka [4, 5] zählen auch Antiepileptika [6] zu jenen Medikamentenklassen, die das Körpergewicht beeinflussen können.

Unter antiepileptischer Therapie wird dabei sowohl eine Gewichtszunahme (Valproat, Gabapentin, Carbamazepin, Tiagabin, Vigabantrin) als auch eine Gewichtsabnahme (Topiramate, Felbamat) beschrieben. Als gewichtsneutral gelten Lamotrigin, Levetiracetam und Phenytoin [7]. In der folgenden Übersicht werden die in die Gewichtsveränderung involvierten potentiellen Wirkmechanismen diskutiert und die Auswirkungen auf die Therapieform zusammengefaßt.

Regulation von Appetit und Sättigung

In den letzten Jahren konnte vor allem anhand von Tiermodellen Einblick in eine Reihe von Mechanismen, die in die zentrale Regulation von Appetit, Sättigung und Energiehaushalt involviert sind, gewonnen werden [8] (Abb. 2). Besondere Beachtung fand dabei Leptin, das Produkt des „Obesity-Gens“ [9, 10]. Bei ausreichender Energiezufuhr und entsprechenden Fettdepots bewirkt das Adipozytenprodukt Leptin im Zentralnervensystem eine Hemmung der Freisetzung von NPY, der stärksten bekannten

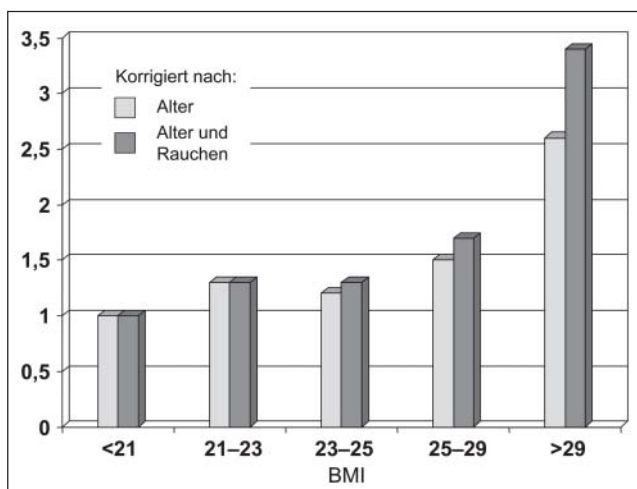


Abbildung 1: BMI und KHK-Risiko (Mod. nach Nurses' Health Study, Manson et al. N Engl J Med 1990)

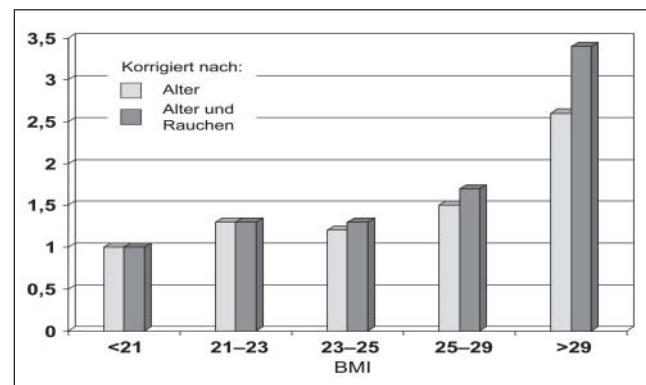


Abbildung 2: Zentrale Mechanismen zur Gewichtsregulation

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Monika Lechleitner, Univ.-Klinik für Innere Medizin, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;

E-Mail: monika.lechleitner@uibk.ac.at

appetitstimulierenden Substanz. Über eine parallele Stimulation des Sympathikotonus kommt es zur Erhöhung des Energieverbrauchs im Rahmen der Thermogenese über die sogenannten Uncoupling-Proteine (UCP). Nur bei extrem seltenen Formen von Übergewicht war beim Menschen ein Leptinmangel als Auslöser einer Adipositas nachzuweisen. Adipöse Patienten zeigen aufgrund einer Leptinresistenz meist erhöhte Plasmaleptinspiegel [11], die wie weitere Adipozytenprodukte (Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Resistin, freie Fettsäuren) in die Entwicklung einer Insulinresistenz involviert sein können. Als wichtige, an der Auslösung von Sättigung beteiligte Mechanismen gelten das serotoninerge System sowie der Melanocortin-4-Rezeptor. Afferente Impulse aus dem Gastrointestinaltrakt steuern kurzfristig Appetit und Sättigungsgefühl. Das Peptidhormon Ghrelin führt zur Appetitstimulation, beeinflusst aber auch die Sekretion von Wachstumshormon [12, 13], Cholezystokinin und Glucagon-like-Peptide bewirken ein Sättigungsgefühl [8].

Gewichtsveränderung unter medikamentöser Therapie

Eine Gewichtszunahme tritt grundsätzlich bei einem Mißverhältnis zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch auf und kann durch Medikamente begünstigt werden. So führen Änderungen im Eßverhalten als Nebenwirkung einer medikamentösen Therapie zu einer Erhöhung der Kalorienzufuhr, sedierende Effekte bewirken eine Verminderung der körperlichen Aktivität und des Energiever-

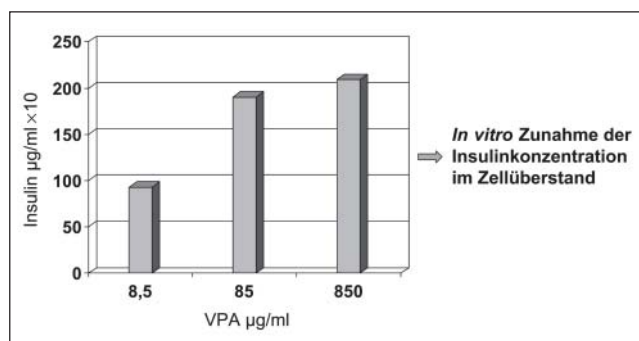


Abbildung 3: Inkubation von humanen Pankreasinzellen mit Valproat (VPA)

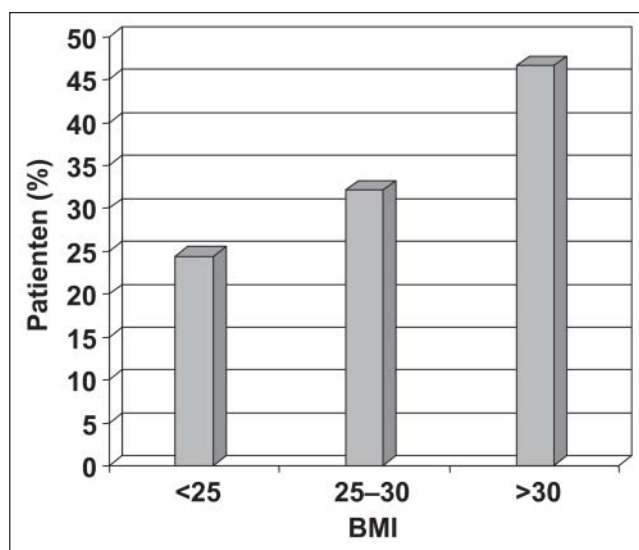


Abbildung 4: Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion >10 % unter Topiramat (n = 88)

brauchs. Zu diesen grundlegenden allgemeinen Möglichkeiten der Einflußnahme auf das Körpergewichtsverhalten können spezifische Wirkmechanismen in die Regulation von Appetit, Sättigung und Energieverbrauch eingreifen. Diese ursprünglichen Nebeneffekte haben aber auch zur Entwicklung von Medikamenten beigetragen, die in der gewichtsreduzierenden Behandlung zum Einsatz kommen. So wird Sibutramin, ein schwach antidepressiv wirkender Serotonin- und Noradrenalin-Re-uptake-Hemmer, aufgrund seiner appetithemmenden und den Energieumsatz steigernden Effekte in der Therapie der Adipositas eingesetzt.

Im Hinblick auf eine mögliche Gewichtsmodulation durch Antiepileptika waren vor allem die Substanzen Valproat, Topiramat und Zonisamid Gegenstand rezenter Untersuchungen und aktueller Publikationen. Unter diesen neueren Antiepileptika ist weiters die Gewichtsveränderung unter Gabapentin von klinischer Bedeutung, da diese Substanz in der Behandlung der diabetischen Neuropathie zur Anwendung kommt.

Valproat

Eine Reihe von klinischen Studien beschreibt eine deutliche Gewichtszunahme unter Therapie mit Valproat, begleitet von einem Anstieg der Serumleptinwerte, der Nüchterninsulinspiegel sowie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCO) [14-16]. Diese Ergebnisse weisen auf eine mögliche Zunahme der Insulinresistenz unter Valproattherapie hin. Als weiterer potentieller Mechanismus, der in die Entwicklung einer Gewichtszunahme unter Valproattherapie involviert sein könnte, wird eine Modulation der pankreatischen Insulinsekretion durch Valproat diskutiert. Valproat entspricht strukturell einer verzweigt-kettigen Fettsäure und somit wäre über eine direkte Stimulation der Pankreasinzellen – oder indirekt über Verdrängung freier Fettsäuren aus der Albuminbindung – eine Steigerung der Insulinsekretion denkbar. Diese Hypothese wird durch eine klinische Untersuchung unterstützt, in welcher Patientinnen unter Valproatbehandlung gegenüber der Kontrollgruppe einen erhöhten Body Mass Index, jedoch keine Zunahme des als Maß für die Insulinresistenz geltenden HOMA-Index [17] aufwiesen [18]. Als mögliche Ursache der Gewichtserhöhung fand sich unter Valproattherapie eine signifikante Erhöhung der postprandialen Insulinsekretion. Auch *In-vitro*-Stimulationsexperimente von Pankreasinzellen mit Valproat weisen auf eine potentielle Modulation der pankreatischen Insulinsekretion durch diese Substanz hin [19] (Abb. 3).

Topiramat

Topiramat wird als Antiepileptikum eingesetzt, findet aber aufgrund seiner analgetischen und stimmungsstabilisierenden Effekte auch breitere klinische Anwendung. Topiramat weist GABAerge Eigenschaften auf, moduliert die Carboanhydrase und die Aktivität des Na/Ca-Kanals [20, 21]. Als potentielle Nebenwirkung der Topiramattherapie gilt eine Gewichtsabnahme, die umso ausgeprägter ist, je stärker das Übergewicht des Patienten vor Beginn dieser antiepileptischen Therapieform war [Luef G et al., unpublizierte Daten] (Abb. 4). Topiramat scheint dabei sowohl die zentrale Appetitregulation als auch den Energieverbrauch zu beeinflussen.

So konnten York und Mitarbeiter im Tiermodell aufzeigen, daß unter Topiramattherapie zwar die Produktion des appetitstimulierenden NPY zunimmt, die Expression des entsprechenden Rezeptors jedoch vermindert wird [22]. Hinsichtlich des Energieverbrauchs bewirkt Topiramat eine

Zunahme der Thermogenese über eine verstärkte Expression der Uncoupling-Proteine.

Bei adipösen Patienten unter antiepileptischer Therapie stellt Topiramat somit eine Therapieoption dar, die das Körpergewicht unter Umständen günstig beeinflussen kann [23]. Die Anwendung von Topiramat allein als gewichtsreduzierende Substanz verbietet sich derzeit wegen der potentiellen Nebenwirkungen, klinische Studien in modifizierter Darreichungsform und damit besserer Verträglichkeit sind in Planung.

Gabapentin

Gabapentin wird vor allem in der Add-on-Therapie bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie eingesetzt [24], findet aber auch in der Behandlung der distalen sensomotorischen Form der diabetischen Polyneuropathie Anwendung [25]. Eine potentielle Gewichtszunahme als Nebenwirkung der Gabapentintherapie ist insbesondere für den diabetischen Patienten von klinischer Bedeutung, da eine Zunahme der Insulinresistenz und eine Verschlechterung der metabolischen Kontrolle zu erwarten wären.

In einer großen Post-Marketing-Studie unter Einfluß von 3100 Patienten führte Gabapentin in einer Add-on-Kombinationstherapieform bei weniger als 5 % der behandelten Patienten zu einer Gewichtszunahme [24]. Eine zum Teil unterschiedliche Beeinflussung des Körpergewichts fand sich unter einer Therapie mit höherer und hoher (> 3000 mg/Tag) Dosis [26]. In einer Untersuchung an 44 Patienten wiesen 25 eine Gewichtszunahme auf, 3 eine Gewichtsreduktion und 16 Patienten zeigten ein stabiles Körpergewicht. Die derzeit vorliegenden Studienergebnisse lassen somit den Schluß zu, daß insbesondere im niedrigeren Dosierungsbereich von Gabapentin, wie er in der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie zur Anwendung kommt, eine Gewichtszunahme eine unwahrscheinliche Nebenwirkung dieser Therapieform darstellt.

Zonisamid

Das Sulfonamidderivat Zonisamid stellt eine weitere neue Substanz in der Therapie der Epilepsie dar. Zonisamid zeigt neben einer Blockierung der Na/Ca-Kanäle serotonerge und adrenerge Eigenschaften [27]. Da in kleineren Studien unter antiepileptischer Therapie mit Zonisamid eine Gewichtsabnahme beobachtet werden konnte [27], erfolgte die Anwendung dieses Antiepileptikums, ähnlich wie Topiramat, auch in Studien zur Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten. In einer rezenten Publikation wird über eine effektive Gewichtsabnahme unter Zonisamidtherapie bei geringer Nebenwirkungsrate berichtet [28]. Weitere größere Studien zum Stellenwert von Zonisamid in der Gewichtsreduktion sind in Planung.

Schlußfolgerung

Aus den Ergebnissen zahlreicher Studien zur Gewichtsveränderung unter medikamentöser Therapie ergibt sich für die klinische Praxis die Empfehlung der regelmäßigen Gewichtskontrolle und kardiovaskulären Risikoprofil-Diagnostik (Blutdruck, Lipidwerte, Blutzucker). Gerade auch im Hinblick auf die Therapiecompliance sollten entsprechende Maßnahmen zur Gewichtsstabilisierung Anwendung finden, wie Ernährungsberatung und Steigerung der körperlichen Aktivität, bzw. eine entsprechende Therapieumstellung oder Kombinationsbehandlung.

Literatur:

1. Flegal KM, Carroll M, Kuczmarski R, Johnson C. Overweight and obesity in the United States. *Int J Obes Rel Metab Disord* 1998; 22: 38–47.
2. Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 907–19.
3. Eckel RH. Obesity and heart disease. *Circulation* 1997; 96: 3248–50.
4. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Beta-adrenergic receptor blockers add weight gain. *Hypertension* 2001; 37: 250–4.
5. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686–90.
6. Jallon P, Picard F. Body weight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24: 969–75.
7. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002; 22: 27–39.
8. Schwarz MW, Woods SC, Porte D jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–4.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
10. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51–9.
11. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *N Y Acad Sci USA* 2002; 967: 379–88.
12. Olszewski PK, Li D, Grace MK, Billington CJ, Kotz CM, Levine AS. Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus. *Peptides* 2003; 24: 597–602.
13. Eisenstein J, Greenberg A. Ghrelin: update. *Nutr Rev* 2003; 61: 101–4.
14. Isojarvi JL, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579–84.
15. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, deMartino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53: 230–2.
16. Isojarvi JL, Tauboll E, Pakarinen AJ, Van Parys J, Rattya J, Harbo HF, Dale PO, Fauser BC, Gjerstad H, Koivunen R, Knap M, Tapanainen JS. Altered ovarian function and cardiovascular risk in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 111: 290–2.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RL. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
18. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, Trinka E, Unterberger I, Bauer G, Lechleitner M. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1274–8.
19. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinka E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a positive mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 32: 557–8.
20. Shank RJ, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics and mechanism of action. *Epilepsia* 2000; 41: S3.
21. Gordon A, Price LH. Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 968.
22. York DA, Singer L, Thomas S, Bray JA. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. *Nutrition* 2000; 16: 967–75.
23. Chengappa KNR, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate. *Clin Therapeutics* 2002; 24: 1576–84.
24. Wilton LV, Shakir S. A postmarketing surveillance study of gabapentin in add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia* 2002; 43: 983–92.
25. Llewelyn JG. The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003; 74: S15–S19.
26. De Toledo JK, Toledo C, DeCerce J, Ramsay RE. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 394–6.
27. Oommen KJ, Mathews S. Zonisamid: a new antiepileptic drug. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 192–200.
28. Gadde KH, Francisky DM, Wagner HR, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 1820–5.