

## Behandlung von Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme

**Alkomiet Hasan**

### Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Hasan, Alkomiet. 2025. "Behandlung von Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme." *PPT Psychopharmakotherapie* 32 (3): 89–97. <https://doi.org/10.52778/ppt20250008>.

### Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:  
**Deutsches Urheberrecht**  
Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:  
<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



# Behandlung von Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme

Alkomiet Hasan, Augsburg

Eine Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme (Antipsychotic-induced weight gain [AIWG]) ist eine häufige Nebenwirkung bei Anwendung von Antipsychotika. Die mit dieser Nebenwirkung im Zusammenhang stehenden Komplikationen wie Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen und onkologische Erkrankungen bedingen einen Teil der Exzessmortalität bei der Schizophrenie. Hochrisikopräparate sind Clozapin und Olanzapin, aber auch Quetiapin, Risperidon und Paliperidon sind hier problematisch. In den meisten Fällen ist eine Dosisreduktion oder eine Umstellung des Antipsychotikums nicht möglich. Aus diesen Gründen ist die Add-on-Behandlung mit Metformin, wenn nichtpharmakologische Interventionen nicht wirksam oder möglich waren, mittlerweile der Goldstand in der Behandlung einer AIWG. Dabei handelt es sich um eine Off-Label-Behandlung. Die GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-Analoga) gewinnen auch bei der AIWG mehr Bedeutung, sind aber sicherlich im Moment noch nicht für die regelhafte Anwendung empfohlen. Weitere Optionen zum Management einer AIWG sind die Gabe von Topiramate oder eine Add-on-Gabe von Aripiprazol. In diesem Artikel werden die Ursachen, das diagnostische Vorgehen und das Management einer AIWG dargestellt.

**Schlüsselwörter:** Antipsychotika, Gewichtszunahme, Metformin, GLP-1-Analoga, Prävention

Psychopharmakotherapie 2025;32:89–97.

DOI: 10.52778/ppt20250008

## Einleitung

Die Behandlung mit Antipsychotika, aber auch mit vielen anderen psychopharmakologisch wirksamen Medikamenten kann zu einer teilweise deutlichen Gewichtszunahme führen, mit den bekannten Konsequenzen, wie Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre, metabolische und onkologische Erkrankungen. Diese bedingen dann eine Zunahme der Mortalität von Menschen mit schweren Erkrankungen – insbesondere bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Übergewicht ist natürlich ein gesamtgesellschaftliches Problem – wir gehen heute davon aus, dass vier von zehn Frauen und sechs von zehn Männern in Deutschland übergewichtig sind [33]. Eine Adipositas lag 2021 bei 14,8 % der Frauen und 18,7 % der Männer in Deutschland vor, und dieser Anteil ist in den letzten



## Treatment of antipsychotic-induced weight gain

Antipsychotic-induced weight gain (AIWG) is a common side effect of antipsychotic drug use. The complications associated with this side effect, such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular and oncological diseases, cause part of the excessive mortality in schizophrenia. High-risk compounds are clozapine, olanzapine, but also quetiapine, risperidone and paliperidone are problematic here. In most cases, a dose reduction or a change in the antipsychotic drug is not possible. For these reasons, when non-pharmacological interventions have not been effective or possible, add-on treatment with metformin has become the standard intervention in the treatment of AIWG. This is an off-label treatment. The GLP1-receptor agonists are also gaining more and more importance in the AIWG but are certainly not yet recommended for regular use. Other options for managing AIWG are the administration of topiramate or an add-on administration of aripiprazole. In this article, the causes, diagnostic procedure and management of AIWG are presented.

**Key words:** antipsychotics, weight gain, metformin, GLP-1 receptor agonists, prevention

15 Jahren deutlich gestiegen [33]. Wie sieht es bei Menschen mit einer psychischen Erkrankung aus? Eine große Metaanalyse mit 120 Studien aus 43 Ländern zeigte für Menschen mit einer schweren psychischen Erkrankung wie einer Schizophrenie oder einer bipolaren Erkrankung eine Prävalenz von 25,9 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 23,3–29,1) für eine Adipositas und von 60,1 % (95%-KI 55,8–63,1) für ein Übergewicht [1]. Sofort wird deutlich, dass die ohnehin schon dramatischen Zahlen für Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung in der Subpopulation der Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen deutlich übertroffen werden. Generell können wir somit annehmen, dass zwei von drei Menschen mit einer schweren psychischen Erkrankung ein Übergewicht haben und davon mindestens jeder Dritte eine Adipositas.

Wenn wir uns die Ursachen der Gewichtszunahme und Adipositas bei Menschen mit einer schweren psychischen Erkrankung anschauen, dann dürfen wir nicht den Fehler machen, einen monokausalen Ansatz zu wählen. Viel zu oft wird die

**Univ. Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan**, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg; Deutsches Zentrum für psychische Gesundheit (DZPG), Standort München/Augsburg; Geschwister-Schönert-Straße 1, 86156 Augsburg, E-Mail: alkomiet.hasan@bkh-augsburg.de

Ursache ausschließlich in der psychopharmakologischen Behandlung gesehen – diese ist ein wesentlicher, aber nicht der alleinige Faktor. Folgende Befunde zeigen die multifaktorielle Genese der Gewichtszunahme mit einem Fokus auf Antipsychotika und Schizophrenie [17]:

- Eine Subgruppe von Menschen mit einer Schizophrenie zeigt bereits vor Beginn einer Behandlung mit Antipsychotika ein erhöhtes Risiko für Übergewicht oder einen Diabetes mellitus
- Im Verlauf der Erkrankung steigt dieses Risiko massiv und ist ein wesentlicher Faktor der erhöhten kardiovaskulären Mortalität und der metabolischen Störungen (vor allem Diabetes mellitus Typ 2)
- Neben ungesundem Lebensstil, reduzierter Selbstfürsorge, Stigma und anderen Faktoren stellt natürlich die antipsychotische Behandlung mit bestimmten Antipsychotika einen sehr wichtigen Faktor für Übergewicht und Folgeerkrankungen dar.
- Die sogenannten Hochrisikopräparate für eine Gewichtszunahme (siehe unten) zeichnen sich in der Regel durch typische Rezeptoreigenschaften aus. Für die Gewichtszunahme werden unter anderem die Histamin- $H_1$ -, die Serotonin- $5-HT_{2C}$ -, die Dopamin- $D_2$ - und die muskarinergen  $M_3$ -Rezeptoren verantwortlich gemacht [34].

Für die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme hat sich in der Literatur mittlerweile der Begriff AIWG (Antipsychotic-induced weight gain) etabliert. Die Würdigung aller Faktoren lässt dabei nur einen Schluss zu: Es ist nicht die Frage, *ob* es zu einer Gewichtszunahme bei Menschen mit einer Schizophrenie kommt, sondern *in welchem Umfang* die Gewichtszunahme auftreten wird. Dadurch bekommen Maßnahmen zur Prävention und Behandlung von Gewichtszunahme und Adipositas bei Menschen mit einer Schizophrenie eine besondere Bedeutung in der klinischen Praxis.

### Definition von Übergewicht und Adipositas (Lancet Commission 2025)

Bis vor Kurzem war die Definition relativ klar und basierte vor allem auf dem Body-Mass-Index (BMI). Mitte Januar 2025 wurden aber von einer Lancet Commission neue Kriterien veröffentlicht, die unsere Betrachtungsweise von Übergewicht und Adipositas verändern werden [27]. Bisher galten und gelten weiterhin die in **Tabelle 1** dargestellten Grenzen zur Einteilung in Über- und Untergewicht.

Der Einteilung aus **Tabelle 1** folgend wurden bisher sämtliche Prävalenzzahlen, Leitlinien, Präventionsprogramme und Therapien entwickelt. Die Zulassung der Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1)-Agonisten, die im weiteren Verlauf besprochen werden, basiert ebenfalls auf dieser Abstufung. Was hat sich nun mit den neuen Empfehlungen der Lancet Commission geändert? Die Grundannahme der Kommission war, dass der BMI zwar geeignet ist, um Menschen mit einem bereits er-

**Tab. 1.** Körpergewichtskategorien (adaptiert und erweitert nach [17, 39])

| Kategorie             | BMI [kg/m <sup>2</sup> ] | Risiko für Begleiterkrankungen |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Untergewicht          | < 18,5                   | Niedrig (Ausnahme Anorexie)    |
| Normalgewicht         | 18,5–24,9                | Durchschnittlich               |
| Übergewicht           | ≥ 25                     |                                |
| ■ Präadipositas       | 25–29,9                  | Gering erhöht                  |
| ■ Adipositas Grad I   | 30–34,9                  | Erhöht                         |
| ■ Adipositas Grad II  | 35–39,9                  | Hoch                           |
| ■ Adipositas Grad III | ≥ 40                     | Sehr hoch                      |

höhten Gesundheitsrisiko zu identifizieren, aber dass der BMI keine direkte und klare Repräsentation des Körperfetts darstellt, nichts über die Körperfettverteilung aussagt und nicht aussagen kann, ob zu viel Körperfett ein individuelles Gesundheitsproblem darstellt [27]. Die Folgen sind nach Einschätzung der Lancet Commission eine Über- und Unterdiagnostik einer Adipositas. Die neuen Definitionen unterscheiden zwei Arten der Adipositas (**Abb. 1**):

#### Präklinische Adipositas (preclinical obesity)

- Kein Nachweis eines Organschadens oder Gewebefunktionsstörung
- Keine Einschränkung der Alltagskompetenz
- Höheres Risiko für
  - Klinische Adipositas
  - Kardiovaskuläre Erkrankung
  - Bestimmte Krebserkrankungen
  - Diabetes mellitus Typ 2

#### Klinische Adipositas (clinical obesity)

- Zu viel Körperfett (evaluiert über eine Messung des Taillenumfangs oder direkte Fettmessungen)
- Reduzierte und gestörte Organfunktionen
  - z. B. Luftnot
  - Orthopädische Probleme
  - Cluster von metabolischen Störungen
  - Weitere Organstörungen wie Fettleber oder Fertilitätsprobleme

Diese beiden neuen Diagnosekategorien führen weitere objektive Kriterien ein, wobei die präklinische Adipositas ein Ge-

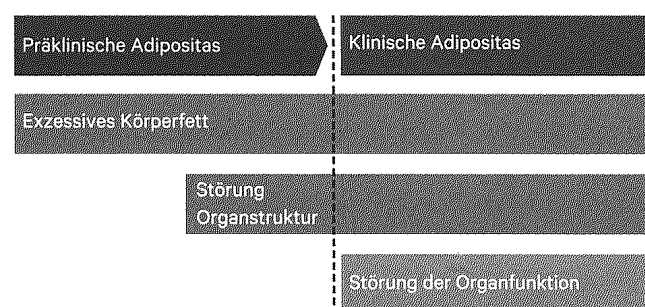


**Abb. 1.** Pathophysiologie präklinische und klinische Adipositas (nach [27])

sundheitsrisiko und keine Erkrankung im engeren Sinne darstellt und die klinische Adipositas eine fortlaufende chronische Erkrankung darstellt [27]. Nachteile dieser Einteilung sind unter anderem, dass die Bestimmung der Parameter für das „exzessive Körperfett“ komplexer ist als die BMI-Bestimmung, und dass die breite Implementierung in der Versorgungslandschaft viel Zeit in Anspruch nehmen wird. Interessant ist, dass die Lancet Commission basierend auf diesen beiden Diagnosen Vorschläge zum Management gemacht hat, die auch für den Umgang mit der AIWG bedeutsam sein werden. Für die präklinische Adipositas schlägt die Kommission [27] vor:

- Beratungsprogramme zum Gewichtsverlust und zur Prävention einer weiteren Gewichtszunahme
- Engmaschiges Monitoring
- Aktive Interventionen wie Sportprogramme oder Gewichtsreduktionsprogramme

Für die klinische Adipositas schlägt die Kommission [27] vor:

- Evidenzbasierte Behandlungsoptionen
- Die Behandlung sollte individualisiert mit enger Einbeziehung der betroffenen Person erfolgen
- Der Erfolg der Maßnahmen soll über einer Verbesserung von Symptomen (wie etwa Luftnot, Schmerzen, Müdigkeit) und weniger über eine Reduktion des Gewichts definiert werden

Wie im weiteren Verlauf dargestellt, ist die Implementierung solcher Programme im ambulanten Setting in Deutschland sehr herausfordernd. Zusammenfassend bedeutet diese Neuerung, dass in Zukunft die Bedeutung des BMI für die Diagnose einer Adipositas an Bedeutung verlieren wird. Stattdessen werden der Anteil und die Verteilung des Körperfetts und das Auftreten und die Schwere von Organschäden die Diagnose und Therapie der Adipositas definieren.

### Vorgehen zum Management der AIWG

Die folgende Darstellung basiert auf der S3-Leitlinie Schizophrenie [11] und unterscheidet allgemeine Strategien von spezifischen Interventionen.

1. Der erste und in der Praxis wichtigste Schritt ist die Messung des Körpergewichts vor Beginn einer Pharmakotherapie und regelmäßig im Verlauf der weiteren stationären und ambulanten Behandlung. Dies gilt auch für Menschen mit einer Schizophrenie, die keine Behandlung mit einem Psychopharmakon erhalten.
2. Der nächste Schritt umfasst die Aufklärung und die Psychoedukation der betroffenen Person und der Angehörigen und Vertrauensperson über die Thematik. Hierzu gehört die Abfrage und Einordnung einer möglichen Gewichtszunahme, ferner Messung des Gewichts bei jedem ambulanten Kontakt.
3. Über die letzten Jahre hat sich die Regel etabliert, dass bei einer Zunahme des Körpergewichts von  $\geq 7\%$  im Verlauf

der Behandlung reagiert werden muss. Ohne dass es hier eine Evidenz gibt, muss diese 7%-Regel kritisch betrachtet werden – eine Gewichtszunahme um 7 % ist schon sehr umfangreich und präventive Maßnahmen sind dann kaum mehr möglich. Für die klinische Praxis empfiehlt sich, die Grenze niedriger bei 3 bis 5 % anzusetzen. Einige Leitlinien haben mittlerweile die Grenze auf  $\geq 3\%$  herabgesetzt [5]. Hierfür entscheidend ist, dass die Gewichtsmessungen über die Zeit reliabel und vergleichbar durchgeführt werden. Eine Messung ohne Hose und Schuhe erlaubt hier in der klinischen Praxis stabile Messwerte.

4. Der nächste Schritt umfasst die erneute Aufklärung und Psychoedukation und die Anwendung von allgemeinen Maßnahmen wie Reduktion der Portionsgröße oder angeleitete Aktivierung
5. Dann folgen spezifische nichtpharmakologische Therapiemaßnahmen wie Ernährungsprogramme und Bewegungsprogramme
6. Wenn die Schritte 4 und 5 nicht wirksam oder nicht möglich waren, wird eine Umstellung der auslösenden Medikation und/oder die Hinzugabe einer gewichtsstabilisierenden oder gewichtsreduzierenden Medikation erforderlich.
7. Weitere Optionen sind dann z. B. bariatrische Interventionen, die seit Einführung der GLP-1-Analoga möglicherweise noch mehr in den Hintergrund treten werden.

### Spezifische nichtpharmakologische Interventionen zur Behandlung der AIWG

Dass die Reduktion einer Gewichtszunahme durch Verhaltensänderungen herausfordernd ist, gilt nicht nur für Menschen mit einer Schizophrenie, sondern für uns alle. Dennoch sind Maßnahmen zur Verhaltensänderung wichtig und wirksam – hierzu wurde im ersten Quartal 2025 eine neue Metaanalyse basierend auf 14 randomisiert-kontrollierten Studien veröffentlicht, die zeigen konnte, dass in Bezug auf die Gewichtsentwicklung Lifestyle-Interventionen wie etwa Diät (unter anderem auch mit Formulaprodukten) plus Sport ( $-3,93$  kg; 95%-KI  $-5,98$  bis  $-1,90$ ) und eine kognitive Verhaltenstherapie ( $-1,95$  kg; 95%-KI  $-3,76$  bis  $-0,32$ ) gut wirksam waren [23]. Die Implementierung dieser Programme mag im stationären Setting noch gelingen, aber die Verfügbarkeit im ambulanten Setting ist in Deutschland kaum gegeben. Diese Barriere müssen wir uns bei Betrachtung der nichtpharmakologischen Interventionen immer vor Augen führen. Generell können viele verhaltenstherapeutische Elemente in die Regelversorgung überführt werden. Typische Elemente sind dabei [10]:

- Selbstbeobachtung von Verhalten und Fortschritt (Körpergewicht, Essmenge, Bewegung)
- Einübung eines flexibel kontrollierten Ess- und Bewegungsverhaltens (im Gegensatz zur rigiden Verhaltenskontrolle)
- Stimuluskontrolle

- Kognitive Umstrukturierung (Modifizierung des dysfunktionalen Gedankenmusters)
- Zielvereinbarungen
- Problemlösetraining/Konfliktlösetraining
- Soziales Kompetenztraining/Selbstbehauptungstraining
- Verstärkerstrategien (z. B. Belohnung von Veränderungen)
- Rückfallprävention
- Strategien zum Umgang mit wieder ansteigendem Gewicht
- Soziale Unterstützung

Diese Elemente sind für die Anwendung in der Allgemeinbevölkerung entwickelt worden. Für Menschen mit einer schweren psychischen Erkrankung sind verschiedene adaptierte Programme entwickelt worden, wobei das STRIDE-Programm [16] für Menschen, die Antipsychotika erhalten, sicher das Bekannteste ist. Das Programm wurde in der zitierten Studie evaluiert: Nach sechs Monaten hatten die Teilnehmenden 4,4 kg und nach zwölf Monaten 2,6 kg mehr Gewicht verloren als die Kontrollgruppe und die Blutzuckerspiegel hatten sich normalisiert [16]. Letzteres ist sicher für die kardiovaskuläre Mortalität besonders hervorzuheben. Das Programm beinhaltet verschiedene Interventionen, die teilweise im Einzel- und teilweise im Gruppensetting absolviert wurden. Folgende Elemente waren Teil des Programms [16, 17]:

- Verbesserte Wahrnehmung der Problematik durch ein Monitoring der Diät, der körperlichen Aktivität und des Schlafs
- Erstellung eines individualisierten Diät- und Aktivitätsplans
- Reduktion der Kalorienzufuhr
- Reduktion der Portionsgrößen beim Essen. Modifikation des Inhalts der Mahlzeiten und Auswahl von Alternativmahlzeiten
- Vermehrte Zufuhr von Früchten, Gemüse, Ballaststoffen und fettarmen Produkten
- Steigerung der körperlichen Aktivität
- Erstellung eines Risikopplans für Situationen, in denen ungesund gegessen werden könnte
- Erfassung und Visualisierung des Fortschritts und kontinuierliche Anpassung des individuellen Programms
- Berücksichtigung der Effekte der aktuellen Psychopathologie auf die Bemühungen um eine Veränderung des Lebensstils

Diese Liste macht deutlich, dass auch STRIDE ein aufwendiges Programm ist. In Deutschland ist es denkbar, solche Programme im stationären Rahmen zu implementieren – im ambulanten Sektor fehlen aktuell die Strukturen, um solche Programme flächendeckend einzuführen.

### Dosisreduktion/Umstellung der antipsychotischen Medikation

Die S3-Leitlinie Schizophrenie empfiehlt, bei jeder Nebenwirkung als ersten Schritt eine Dosisreduktion oder die Umstellung der antipsychotischen Therapie zu prüfen [11]. Jede

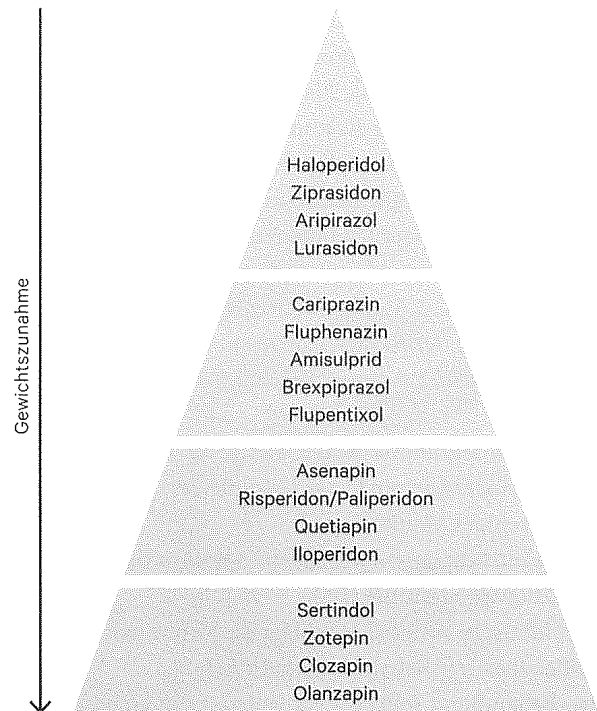


Abb. 2. Hierarchie der Antipsychotika in Bezug auf die Gewichtszunahme (basierend auf [24])

Dosisreduktion oder Umstellung birgt ein gewisses Risiko für eine klinische Verschlechterung, wobei die neueste Metaanalyse hier das Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung bei Umstellung als nicht erhöht darstellt [22]. Bei einer Dosisreduktion besteht ein etwas erhöhtes Risiko für ein Rezidiv [22].

Gleichzeitig wissen wir, dass bei vielen Antipsychotika, die zu relevanter Gewichtszunahme führen (wie etwa Olanzapin), die Dosisreduktion zur Behandlung dieser Nebenwirkung sehr wirksam ist. Hintergrund ist ein relevanter Dosis-Nebenwirkungs-Effekt dieser Substanzen. In der klinischen Praxis wird dies immer eine individuelle Entscheidung bleiben, die von vielen Faktoren (z. B. Schwere der Indexepisode, Ansprechen auf die Behandlung, komorbider Substanzgebrauch, frühere Rezidive) abhängig ist. Zur Festlegung der Umstellungsstrategie ist es wichtig, die Antipsychotika hinsichtlich ihres AIWG-Potenzials einzuteilen. Hierfür eignet sich **Abbildung 2**, die auf einer Metaanalyse von 18 Studien basiert [24]. Dabei haben Clozapin und Olanzapin das höchste Risiko für eine AIWG, während Haloperidol, Ziprasidon, Aripiprazol und Lurasidon das geringste Risiko aufweisen.

Prinzipiell kann angenommen, dass die Kombination von Antipsychotika das Risiko für eine AIWG reduzieren kann (beispielsweise Kombination aus Aripiprazol und Clozapin), aber auch erhöhen kann (z. B. Risperidon und Olanzapin). Letzteres ist eher die Regel. Neben den antipsychotischen Kombinationen sind auch Kombinationen mit anderen psychopharmakologisch aktiven Präparaten in Bezug auf eine AIWG problematisch. Insbesondere Mirtazapin, Paroxetin und die

trizyklischen Antidepressiva, aber auch Stimmungsstabilisierer wie Lithium oder Valproinsäure können eine Gewichtszunahme bedingen. Daher lohnt es sich immer zu prüfen, ob nicht eher insbesondere die psychiatrische Ko-Medikation angepasst wird, bevor die Antipsychotikadosis reduziert oder angepasst wird.

### Gabe von Metformin zur Prävention und Behandlung einer AIWG

Metformin wird als Off-Label-Anwendung in der S3-Leitlinie Schizophrenie zur Behandlung von AIWG empfohlen [11]. Seit der Drucklegung der Leitlinie 2019 hat die Bedeutung von Metformin in dieser Indikation nochmal zugenommen. Verschiedene Metaanalysen wurden publiziert, die alle konsistent weiterhin die Effektivität von Metformin zur Reduktion des Gewichts bei AIWG zeigen [18, 37]. Neu seit 2019 ist die zunehmende Erkenntnis, dass Metformin auch zur Prävention eines AIWG eingesetzt werden kann. Eine Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass die präventive Gabe von Metformin eine AIWG um 4,03 kg reduzieren kann (95%-KI -5,78 bis -2,28). Hier ist aber zu bedenken, dass dieses Statement auf vier kleinen Studien mit nur 131 Teilnehmenden und einer geringen Sicherheit der Evidenz basiert [2]. Eine weitere, später publizierte Metaanalyse zu dem Thema zeigte einen präventiven Effekt von 3,12 kg im Mittel (95%-KI -4,22 bis -2,01 kg) unter Einbeziehung von 14 kleinen Studien und 1126 Teilnehmenden. Auch hier ist die Sicherheit der Evidenz eher gering [40]. Dennoch sind mittlerweile zwei internationale Leitlinien verfügbar, die die präventive Gabe von Metformin empfehlen [5, 14], was unter Würdigung der guten Verträglichkeit und geringen Kosten von Metformin sowie der immensen Bedeutung von AIWG gut nachvollziehbar ist. Typische Nebenwirkungen von Metformin sind verschiedene gastrointestinale Beschwerden; ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht nicht.

Tab. 2. Eindosierungsschema Metformin [5]

| Zeitraum                            | Metformin-Dosierung |         |
|-------------------------------------|---------------------|---------|
|                                     | Morgens             | Abends  |
| Woche 1                             | 500 mg              |         |
| Woche 2                             | 500 mg              | 500 mg  |
| Prüfung Wirksamkeit/Verträglichkeit |                     |         |
| Woche 4                             | 1000 mg             | 500 mg  |
| Prüfung Wirksamkeit/Verträglichkeit |                     |         |
| Woche 6                             | 1000 mg             | 1000 mg |

Abbildung 3 zeigt den Algorithmus aus der aktuellen internationalen Leitlinie [5] zur Prävention und Abschwächung einer AIWG. Interessant ist, dass die internationale Perspektive bei bestimmten Konstellationen immer den Beginn mit einem GLP-1-Agonisten vorsieht. Dies ist in Deutschland so aufgrund der fehlenden Erstattbarkeit nicht möglich, aber gibt ein Ausblick über die Entwicklungen in diesem Bereich (siehe auch unten).

Die Zieldosierung von Metformin beträgt 1000 bis 2000 mg pro Tag. Das in Tabelle 2 dargestellte Eindosierungsschema wird mittlerweile empfohlen und kann sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung der AIWG verwendet werden.

Vor Beginn der Behandlung muss eine Off-Label-Aufklärung erfolgen. Im ambulanten Sektor empfiehlt es sich, vorab die Kostenübernahme zulasten der GKV zu klären (siehe auch Kasten). Hier kann die S3-Leitlinie zitiert werden, die einen entsprechenden Off-Label-Disclaimer, eine Evidenzbeschreibung und die Indikation enthält – der Empfehlungsgrad beträgt dabei A. Aktuell gilt dies für die *Behandlung* einer AIWG, aber es ist zu erwarten, dass auch die S3-Leitlinie den internationalen Leitlinien folgt und die *Prävention* einer AIWG ergänzen wird.

Die betroffenen Personen sollen über die sehr selten auftretende Laktatazidose (< 1/10 000, siehe Zeichen einer Laktatazido-

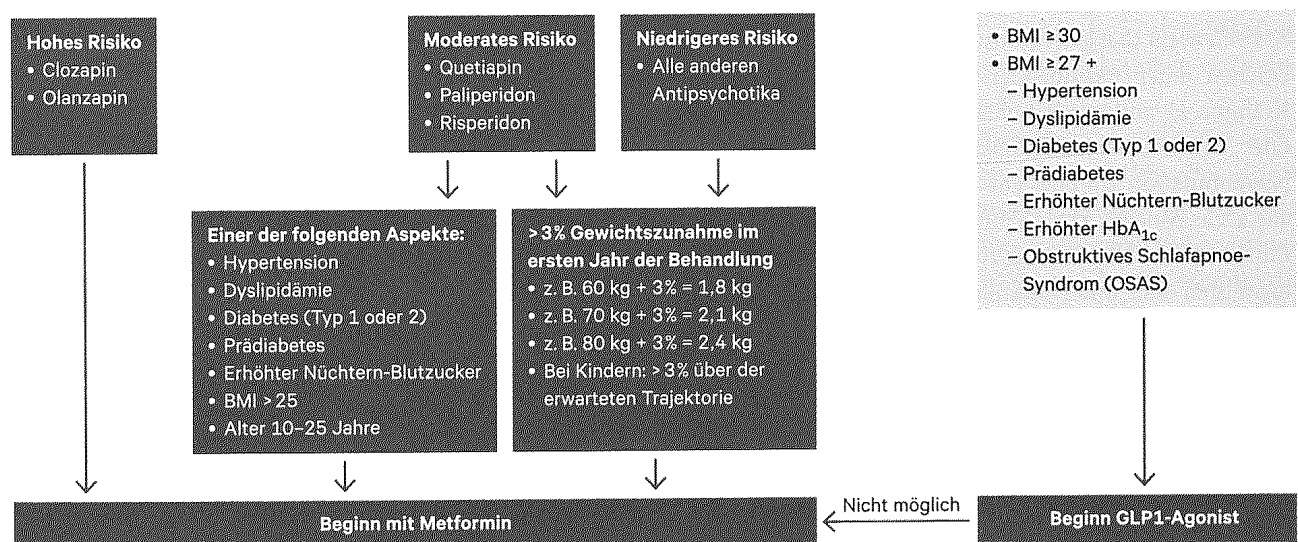


Abb. 3. Algorithmus zur präventiven Gabe von Metformin (nach [5])

## Off-Label Metformin (sozialrechtliche Betrachtung)

Für die Begründung der Erstattbarkeit lohnt es sich, die aktuell gültigen Kriterien für einen Off-Label-Gebrauch anzuschauen, die basierend auf dem „Nikolausbeschluss“ des Bundessozialgerichts (6. Dezember 2005, Az.: BvR 347/98) wie folgt lauten:

- Vorliegen einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung
  - AIWG bei Menschen mit einer Schizophrenie bedingt einen relevanten Teil der exzessiven Mortalität, die eine Reduktion der Lebenserwartung um teilweise 15 bis 20 Jahre bedingt.
- Fehlen einer anerkannten entsprechenden Therapiealternative
  - Es sollte gezeigt werden, dass nichtpharmakologische Maßnahmen nicht wirksam oder nicht möglich waren. Letzteres ist in Deutschland der Fall, weil entsprechende Programme schlichtweg fehlen.
- Sonstige Kriterien der GKV-Leistungspflicht sind erfüllt
  - Gilt für alle Menschen, die GKV versichert sind
- Kein Verstoß gegen das Arzneimittelgesetz
  - Gemäß Definition des Gemeinsamen Bundesausschusses gilt: „Die Verschreibung eines in

Deutschland zugelassenen Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikationen ist arzneimittelrechtlich möglich, liegt dann aber ggf. in der alleinigen (haftungsrechtlichen) Verantwortung der Vertragsärztin oder des Vertragsarztes.“ Es liegt also kein Verstoß vor.

- Positive Nutzen-Risiko-Analyse
  - Ist durch die Metaanalysen und Leitlinien belegt. Diese sollten bei Beantragung der Erstattung zitiert werden – dieser Artikel fasst die aktuell wesentlichen Publikationen zusammen.
- Durchführung der Behandlung durch einen qualifizierten Arzt
  - Als Fachärztin/Facharzt ist davon auszugehen, dass Sie die Leitlinien kennen und sich mit Metformin auseinandergesetzt haben, wenn Sie es verordnen wollen.
- Selbstbestimmungsrecht des Patienten beachten
  - Dies ist in unserer Arbeit hoffentlich immer der Fall.

se unten) *aufgeklärt* werden. Ein Risiko besteht vor allem in folgenden Situationen [17]:

- Dehydration aufgrund von Erbrechen/Durchfall/Fasten
- Einleitung einer antihypertensiven Therapie
- Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Übermäßiger Alkoholkonsum

Bei *Einleitung* einer Metformin-Behandlung sollten folgende Kontrolluntersuchungen erfolgen (erweitert nach [5]):

- BMI/Gewicht (bei jeder Konsultation)
- Zeichen einer beginnenden Laktatazidose wie Luftnot, Krämpfe, Hypothermie, unklare abdominelle Beschwerden oder Asthenie (bei jeder Konsultation)
- Nierenfunktion (mindestens einmal im Jahr; mindestens alle sechs Monate, auch häufiger bei Menschen > 75 Jahre, Einnahme von NSAR, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder/und Diuretika [vor allem Schleifendiuretika] – die genannten Komedikamente sollten eigentlich nicht mit Metformin kombiniert werden; hier ist die kombinierte Behandlung aufgrund der Off-Label-Situation immer individuell und kritisch zu prüfen)
- Vitamin B<sub>12</sub> (mindestens einmal im Jahr, alle sechs Monate bei veganer Ernährung, Einnahme von Protonenpumpenhemmern, nach bariatrischer Chirurgie, bei chronischen Magen-Darm-Erkrankungen).

Metformin muss *beendet* werden (abgeleitet nach [5]) bei:

- einem Verdacht auf eine akute Laktatazidose oder einer Konstellation, die begünstigend ist für eine Laktatazidose (z. B. Dehydrierung, Alkohol-Intoxikation, dekompensierte Herzinsuffizienz, kürzlicher Herzinfarkt, schwerer Infekt, hypovolämischer Schock)
- 48 Stunden vor einer Operation oder vor der Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel (Beginn frühestens 48 Stunden nach der Intervention)
- Glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min
- BMI < 20
- „Sick-day-Regel“ – wenn sich der Mensch körperlich unwohl fühlt, soll Metformin beendet werden und erst nach Genesung wieder begonnen werden
- Beendigung der antipsychotischen Therapie

## GLP-1-Analoga als Add-on-Behandlungen bei AIWG

Natürlich müssen aufgrund des immensen Erfolgs auch GLP-1-Analoga (z. B. Semaglutid, Liraglutid) und die doppelten GLP-1/GIP-Agonisten (wie etwa Tirzepatid) als mögliche Therapieoption für AIWG diskutiert werden – die aktuelle internationale Leitlinie [5] empfiehlt die Anwendung ja bei bestimmten Konstellationen (antipsychotische Therapie + Erfüllung der Einschlusskriterien der STEP-1-Studie [38],

Abb. 3). Auf die Darstellung der Wirksamkeitsdaten diese Medikamente wird an dieser Stelle verzichtet, da die Wirksamkeit mittlerweile als allgemeingültig angesehen werden kann. Offen ist jedoch das Thema der Verträglichkeit und Sicherheit insbesondere im Kontext der Anwendung in Kombination mit Psychopharmaka bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen. Hier haben Schoeters et al. [29] sich kürzlich in der *Psychopharmakotherapie*, vor allem vor dem Hintergrund der eigenen Arbeit in JAMA Network Open [30], mit der erhöhten Suizidalität unter einer Behandlung mit GLP-1-Analoga beschäftigt. Bedeutsam ist diese Thematik, da die GLP-1-Analoga mittlerweile als Lifestyle-Medikamente ohne medizinische Indikation eingesetzt und in so großer Zahl angewendet werden, dass auch das seltene Ereignis Suizid dann gehäuft auftreten kann. Die Autoren schreiben in ihrem Artikel, dass „aktuelle Untersuchungen und Warnungen jedoch potenzielle Nebenwirkungen wie suizidale Gedanken in den Fokus rücken und eine umfassende Prüfung durch globale Gesundheitsbehörden angestoßen haben“ [29]. Hier wurde Bezug auf die Entscheidung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) von Mitte 2023 genommen, dieses Risiko zu untersuchen, nachdem dort circa 150 Berichte mit einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten und Selbstverletzung, Suizidgedanken und Suizidhandlungen eingegangen waren. Analog war die Situation bei der FDA in den USA [12].

Menschen mit einer Schizophrenie haben per se ein signifikant erhöhtes Suizidrisiko, sodass dieses Thema hier noch bedeutsamer erscheint. Auf der anderen Seite führt die AIWG mit den bekannten Folgen sicher zu mehr Todesfällen als Suizide bei Menschen mit einer Schizophrenie, sodass die individuelle Beratung und Entscheidungsfindung im Sinne einer strengen Risiko-Nutzen-Evaluation entscheidend ist. Ein genereller Verzicht der Anwendung von GLP-1-Analoga in der hier besprochenen Indikation scheint jedoch aktuell nicht gerechtfertigt. Insgesamt bleibt die Literatur uneinheitlich, und es gibt verschiedene Publikationen, teilweise mit einem  $N > 20\,000$ ,  $N > 35\,000$  oder  $N = 120\,000$ , die das Suizidalitätssignal nicht bestätigen konnten [6, 9, 19, 31, 36]. Natürlich muss bedacht werden, dass diese Daten vor allem bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes evaluiert worden sind – diese sind soziodemographisch anders als die jüngeren Menschen, die die GLP-1-Analoga als Lifestyle-Medikament oder zur Behandlung einer Adipositas erhalten. Interessant ist, dass GLP-1-Analoga auch als Therapie von Depressionen diskutiert werden und eine erste Metaanalyse mit 2071 Personen aus fünf randomisierten klinischen Studien und einer prospektiven Kohortenstudie positive Effekte auf depressive Symptome zeigte [7]. Zum jetzigen Zeitpunkt kann das Risiko für eine Zunahme der Suizidalität nicht ganz sicher verneint werden, auch wenn ein direkter Zusammenhang eher unwahrscheinlich erscheint. Das Deutsche Ärzteblatt schrieb hierzu: „Im vergangen-

Jahr (2023) stand der Verdacht im Raum, dass GLP-1-Rezeptoragonisten das Risiko von Selbsttötungsgedanken und -handlungen erhöhen könnten. Mittlerweile verdichten sich die Hinweise, dass es diesen Zusammenhang wohl eher nicht gibt“ [12]. Eine kontinuierliche Risikobewertung der Situation bleibt aber zum jetzigen Zeitpunkt unerlässlich. Wir erinnern uns dabei kurz an 2006, als Rimonabant (Antagonist am Cannabinoid-Rezeptor  $CB_1$ ) als Weltneuheit zur Behandlung der Adipositas eingeführt worden ist – die Indikationen waren für die Adipositas die gleichen wie bei den GLP-1-Analoga. Relativ früh wurde deutlich, dass Rimonabant bestehende Depressionen verschlechtern kann, aber nach kurzer Zeit zeigte sich auch, dass die Substanz auch depressive Symptome bei bisher nicht an einer Depression erkrankten Personen auslösen kann. Weiterhin kam es zu einer Häufung von Suiziden, sodass das Medikament rasch vom Markt genommen wurde [8, 41]. Es wird gleich deutlich, dass die Situation mit den GLP-Analoga anders ist, da diese seit vielen Jahren millionenfach verschrieben werden, ohne dass es ein klares Signal für mehr Suizide gibt – bei Rimonabant war das Problem binnen weniger Monate nach Zulassung sichtbar.

#### **Gibt es noch andere Risiken für die Anwendung bei AIWG?**

Eine Veränderung der Resorption im Darm kann die Spiegel von verschiedenen Psychopharmaka stören. Im Zweifel sollten bei Beginn einer GLP-1-Analoga-Behandlung die Spiegel der verabreichten Medikamente kontrolliert werden.

In Bezug auf die Wirksamkeit sind verschiedene Metaanalysen für die Anwendung von GLP-1-Analoga zur Behandlung einer AIWG verfügbar [3, 32]. Die aktuelle Metaanalyse [3] hat fünf Studien und eine Kohortenstudie (Gesamt- $N = 269$ ) berücksichtigt und zeigen können, dass eine Behandlung mit Exenatid mit  $-2,48$  kg (95%-KI  $-5,12$  bis  $+0,64$ ) zu einer numerischen, aber keiner signifikanten Gewichtsreduktion geführt hat. Liraglutid war wirksamer und reduzierte das Gewicht signifikant um  $4,70$  kg (95%-KI  $-4,85$  bis  $-4,56$ ). Beide Interventionen führten nicht zu Komplikationen oder einer Verschlechterung der Psychopathologie.

Wie ist die Rolle der GLP-1-Analoga im Kontext der AIWG einzuordnen? Generell gilt, dass mit Metformin eine sichere, gut untersuchte und kostengünstige Alternative zur Verfügung steht, die immer die primäre Intervention sein sollte. Ausnahmen könnten Menschen mit AIWG und den Zulassungskriterien für die Nutzung von GLP-1-Analoga sein – diese würden dann die GLP-1-Analoga nicht off Label für AIWG erhalten, sondern on Label für eine Adipositas Grad I oder eine Präadipositas + kardiovaskuläre Risikofaktoren (Abb. 3). Eine andere Anwendung könnte bei Menschen mit AIWG bestehen, die nicht auf Metformin respondiert haben. Hier sind erste naturalistische Fallserien verfügbar, die zeigen, dass die GLP-1-Analoga bei Metformin-Non-Respondern das Gewicht deutlich reduzieren können [25] – randomisierte kontrollier-

te Studien fehlen noch. Ob die GLP-1-Analoga bei AIWG zu signifikant höherer Gewichtsreduktion als Metformin führen, wurde bisher nicht in Head-to-Head-Studien untersucht. Die Daten von Menschen, die die GLP-1-Analoga innerhalb der Zulassung erhalten haben, legen dieses jedoch nahe.

### Andere pharmakologische Add-on-Behandlungen bei AIWG

Die S3-Leitlinie empfiehlt noch die Gabe von Topiramaten, aber diese Strategie wurde nicht als erste Wahl definiert und dem Metformin nachgeordnet [11]. Die Dosierungen von Topiramaten werden im Bereich von 25 bis 100 mg angegeben, wobei einige Arbeiten auch bis zu 300 mg pro Tag empfehlen. Möglich ist auch die Kombination aus Topiramat und Metformin. Die bereits zitierten Metaanalysen nennen ebenfalls Topiramat, wobei die erreichte Prävention oder Gewichtsabnahme geringer ist als bei Metformin [2, 18]. Andere Strategien beinhalten die Gabe von Ranitidin, Nizatidin oder Orlistat, wobei keine dieser Strategien in der Praxis angewendet wird.

### Chirurgische und interventionelle Therapien

Bei einer extremen Adipositas und bei einem Versagen der zuvor dargestellten nichtpharmakologischen und pharmakologischen Interventionen kann in Einzelfällen auch eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden [17]. Während in den USA diese Interventionen häufig durchgeführt werden, erfolgen sie in Deutschland eher selten. Die Operation/Intervention darf dabei nicht allein stehen, sondern muss durch psychotherapeutische und ernährungsmedizinische Nachsorgeprogramme begleitet werden. Die Indikation für diese Eingriffe beginnt bei Adipositas Grad II und wird oft erst bei Grad III durchgeführt. Folgende Interventionen sind verfügbar [17]:

- Schlauchmagen
- Magenbypass-Operation
- Omega-Loop-Bypass
- Magenbandoperation (kommt aufgrund des schlechten Outcomes nur noch selten zur Anwendung)
- Magenballon (keine Operation, sondern endoskopische Intervention)

In Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Interventionen bei Menschen mit einer psychischen Erkrankung liegen verschiedene Studien vor [4, 13, 20, 26, 28]. Generell sind die Interventionen in Bezug auf den Endpunkt Gewichtsreduktion wirksam und zeigen ein ausreichend gutes Sicherheitsprofil; allerdings wurde eine Zunahme von Notaufnahmekontakten nach diesen Interventionen gezeigt [13, 15], was die Notwendigkeit einer umfassenden Nachsorge unterstreicht. Ein relativ stabiles Signal in Bezug auf eine leichte Zunahme der Suizidalität nach bariatrischen Eingriffen (vor allem bei Magen-Bypass) wurde vielfach gezeigt (z. B. [35] mit einer  $N > 120\,000$  oder [21] mit  $> 68\,000$  Personenjahren). Diese Ereignisse sind weiter-

hin sehr selten und stellen die bariatrischen Interventionen nicht per se infrage [21]. Allerdings muss insbesondere in der Nachsorge von vulnerablen Gruppen, wie etwa Menschen mit einer Schizophrenie, besonders auf die Suizidalität geachtet werden. Daher sollten diese Eingriffe bei Menschen mit einer Schizophrenie nur in längeren stabilen Phasen, unter guter Behandlung, bei ausreichender Adhärenz und ohne eine aktive komorbide Substanzmittelabhängigkeit durchgeführt werden.

### Interessenkonflikterklärung

Alkomiet Hasan erhielt Vortragshonorare von AbbVie, Advanz, Janssen, Otsuka, Rovi, Recordati und Lundbeck. Er war Mitglied in Advisory Boards für AbbVie, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lundbeck Otsuka, Recordati, Rovi und Teva. Einladungen zu Kongressen oder anderen Aktivitäten wurden nicht angenommen. Er ist Herausgeber der AWMF S3-Leitlinie Schizophrenie, Angestellter des Freistaats Bayern und der Bezirkskliniken Schwaben.

### Literatur

1. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, Afsheen N, et al. Prevalence of overweight and obesity in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:769309.
2. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA, Lockwood JT, et al. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;10:CD013337.
3. Bak M, Campforts B, Domen P, van Amelsvoort T, et al. Glucagon-like peptide agonists for weight management in antipsychotic-induced weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2024;150:516–29.
4. Brito ME, Sampaio IM, Ferreira AC, Lorencetti PG, et al. Patients with schizophrenia undergoing gastric bypass surgery: a case series study. *Obes Surg* 2020;30:3813–21.
5. Carolan A, Hynes-Ryan C, Agarwal SM, Bourke R, et al. Metformin for the prevention of antipsychotic-induced weight gain: Guideline development and consensus validation. *Schizophr Bull* 2024 Dec 9:sbae205.
6. Chen C, Zhou R, Fu F, Xiao J. Postmarket safety profile of suicide/self-injury for GLP-1 receptor agonist: a real-world pharmacovigilance analysis. *Eur Psychiatry* 2023;66:e99.
7. Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, et al. The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2024;32:117–27.
8. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706–13.
9. De Giorgi R, Koychev I, Adler AI, Cowen PJ, et al. 12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study. *EclinicalMedicine* 2024;74:102726.
10. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. (DAG). S3-Leitlinie Adipositas – Prävention und Therapie – AWMF-Registernummer 050–001. Stand 17.10.2024.
11. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN). S3-Leitlinie Schizophrenie. AWMF Register-Nummer 038–009. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>; (momentan in Überarbeitung, Zugriff am 24.04.2025).
12. Firmer V. GLP-1-Rezeptor-Agonisten: Viele Daten sprechen gegen Suizidrisiko durch Wegovy und Co. *Dtsch Arztebl Int* 2024;121:A1230–A 2.
13. Fisher D, Coleman KJ, Arterburn DE, Fischer H, et al. Mental illness in bariatric surgery: A cohort study from the PORTAL network. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25:850–6.
14. Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, Hynes C, et al. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evid Based Ment Health* 2022;25:15–22.
15. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013;6:449–68.
16. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC, Yarborough MT, et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:71–81.
17. Hasan A (Hrsg.): Praxishandbuch Somatik und Psyche. Wissen über somatische Erkrankungen für alle, die in Psychiatrie und Psychotherapie tätig sind. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2024.

18. Hegde NC, Mishra A, Maiti R, Mishra BR, et al. Pharmacological interventions for antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: A network meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2024;90:12–21.
19. Hurtado I, Robles C, Peiro S, Garcia-Sempere A, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study. *Diabetologia* 2024;67:2471–80.
20. Kouidrat Y, Amad A, Stubbs B, Moore S, et al. Surgical management of obesity among people with schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review of outcomes and recommendations for future research. *Obes Surg* 2017;27:1889–95.
21. Neovius M, Bruze G, Jacobson P, Sjöholm K, et al. Risk of suicide and non-fatal self-harm after bariatric surgery: results from two matched cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:197–207.
22. Ostuzzi G, Vita G, Bertolini F, Tedeschi F, et al. Continuing, reducing, switching, or stopping antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders who are clinically stable: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2022;9:614–24.
23. Ou-Yang L, Liang SC, Huang ZJ, Zhang QL, et al. Non-pharmacological interventions for weight in patients with schizophrenia: A network meta-analysis. *Frontiers Psychiatry* 2025;Volume 16 – 2025.
24. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64–77.
25. Prasad F, De R, Korann V, Chintoh AF, et al. Semaglutide for the treatment of antipsychotic-associated weight gain in patients not responding to metformin – a case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 2023;13:20451253231165169.
26. Pressanto C, Scholtz S, Ali N. Obesity and bariatric surgery in adults living with severe mental illness: perceptions and clinical challenges. *BJ Psych Bull* 2022;1–6.
27. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:221–62.
28. Samuels J, Carmichael H, Hazel K, Velopulos C, et al. Chronic psychiatric diagnoses increase emergency department utilization following bariatric surgery. *Surg Endosc* 2023;37:2215–23.
29. Schoretsanitis G, Egermann U, Weiler S. GLP-1-Rezeptoragonisten: Potenzielle psychiatrische Risiken und klinische Implikationen. *Psychopharmakotherapie* 2025;32:63–6.
30. Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, et al. Disproportionality analysis from World Health Organization data on semaglutide, liraglutide and suicidality. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2423385.
31. Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, Rej S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality among patients with type 2 diabetes: active comparator, new user cohort study. *BMJ* 2025;388:e080679.
32. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:293–302.
33. Statista. Wie viele Deutsche sind übergewichtig? <https://de.statista.com/infografik/17609/anteil-uebergewichtiger-in-deutschland/> (Zugriff am 24.04.2025).
34. Sudar FP, Zekerallah SS, Paulzen M, Mathiak K, et al. Unraveling antipsychotic induced weight gain in schizophrenia – A proof-of-concept study exploring the impact of the cumulative historical occupancy of different receptors by antipsychotics. *Psychiatry Res* 2025;348:116452.
35. Sumithran P, Roberts L, Caterson ID, Brown RM, et al. Incidence of adverse mental health outcomes after sleeve gastrectomy compared with gastric bypass and restrictive bariatric procedures: a retrospective cohort study. *Obesity (Silver Spring)* 2023;31:1913–23.
36. Ueda P, Soderling J, Wintzell V, Svanstrom H, et al. GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death. *JAMA Intern Med* 2024;184:1301–12.
37. Wang Y, Wang D, Cheng J, Fang X, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions on metabolic disturbance induced by atypical antipsychotics in adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2021;35:11119.
38. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002.
39. World Health Organisation (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. <https://iris.who.int/handle/10665/42330> (Zugriff am 24.04.2025).
40. Yu O, Lu M, Lai TKY, Hahn M, et al. Metformin co-commencement at time of antipsychotic initiation for attenuation of weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2024;14:20451253241255476.
41. Zylka-Menhorn V. Rimona-bant vom Markt genommen. *Dtsch Arztebl* 2008;105:A2300.