



INFO PHARM

PHARMACOTHERAPY

ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AND THEIR "TYPICAL" METABOLIC SIDE EFFECTS

Introduction

Atypical antipsychotic agents (AAPs), also known as second generation antipsychotics, have become the more commonly prescribed drug therapy for acute and chronic psychotic disorders in the last decade. They consist of clozapine (Clozaril[®]), olanzapine (Zyprexa[®]), quetiapine (Seroquel[®]), risperidone (Risperdal[®]), ziprasidone (Geodon[®] - not marketed in Canada) and aripiprazole (Abilify[®] - available through the Special Access Program in Canada). These agents are less likely to cause extrapyramidal side effects such as rigidity, tremor and akathisia, over the typical or conventional antipsychotic agents (e.g., chlorpromazine, haloperidol) and thus are classed as atypical. The lower risk of extrapyramidal side effects of the AAPs may be associated with their greater affinity for serotonin receptors over dopamine D₂ receptors.¹ Some AAPs have their own unique side effect profile such as clozapine, which is associated with risk of agranulocytosis and generally reserved for refractory cases.¹ However, all AAPs are not without risks and recent attention has been drawn to their metabolic effects, mainly weight gain, diabetes mellitus, and dyslipidemia.

Weight Gain

In general, patients with psychiatric disorders such as schizophrenia, have a propensity to gain weight and develop obesity. This is partially due to a lack of physical activity and poor dietary habits.² In addition, studies have shown that AAPs are associated with weight gain and the degree of weight gain varies among the agents. In a systematic review, Allison *et al* showed highest mean weight gain with clozapine or olanzapine over 10 weeks, while ziprasidone exhibited minor weight gain (see Table 1).³

Table 1. Mean Weight Gain with Antipsychotic Agents at 10 weeks³

Antipsychotic Agents	Weight Gain (kg)	95% CI (kg)
Chlorpromazine	2.58	0.91 – 4.25
Clozapine	4.45	3.02 – 5.88
Haloperidol	1.08	0.35 – 1.81
Olanzapine	4.15	3.82 – 4.48
Quetiapine*	2.18	1.53 – 2.83
Risperidone	2.10	1.69 – 2.51
Ziprasidone	0.04	-0.49 – 0.57

* Quetiapine was analyzed at 6 weeks. Adapted from Ref. 3

Most clinical trials and licensing authorities consider weight gain significant when weight increases by seven percent or more from baseline. Using this definition, a systematic review observed weight gain in 14 to 27 percent of patients after six to eight weeks of therapy with olanzapine, quetiapine and risperidone, and as high as 40 percent of patients taking olanzapine for 3.5 years.^{1,4} Limited data suggests that most of the weight gain is fat.⁵ The difference in weight gain among the various AAPs may affect patient compliance and increase health risks.

Mechanism of Antipsychotic-Induced Weight Gain

The proposed mechanism of weight gain induced by AAPs relates to their different affinities for neurotransmitter receptors. Serotonin plays an important role in appetite regulation, therefore antagonising 5-HT_{2C} receptors may affect weight gain by dysregulation of food intake. Antagonising histamine (H₁) receptors is associated with sedation, increased appetite and weight gain.^{6,7}

Diabetes Mellitus

An impaired action of insulin in patients with schizophrenia was reported over 55 years ago. The prevalence of diabetes in patients with schizophrenia was found to be higher than in the general population even before the use of antipsychotic agents.⁸ The 2003 Canadian Diabetes Guidelines have added schizophrenia as an independent risk factor for developing diabetes.⁹

There is a strong association between AAPs and new onset of type 2 diabetes mellitus, but not a true causation. Not all AAPs increase the risk of developing diabetes mellitus to the same extent. Diabetes is more likely to occur with clozapine and olanzapine, and less likely with risperidone.^{10,11} In an analysis of claims data from two large US health plans, the risk of developing diabetes over one year was found to be higher with olanzapine and low-potency conventional agents (e.g., chlorpromazine) compared to risperidone and high-potency conventional antipsychotic agents (e.g., haloperidol) or untreated patients. The odds of newly reported type 2 diabetes mellitus in patients who received risperidone and high-potency conventional antipsychotic agents were not significantly different from those in untreated patients (see Table 2).¹² Clozapine was excluded due to small sample size for analysis, while quetiapine and ziprasidone were excluded as they were relatively new antipsychotics.

Table 2. Odds Ratio of Diabetes Mellitus with Antipsychotic Agents¹²

Antipsychotic Agents	Number of patients	1 year odds ratio (95% CI)
Untreated	2644	1.0
Low-potency conventional	302	4.972 (1.967-12.612)
High-potency conventional	785	1.945 (0.794-4.786)
Olanzapine	656	4.289 (2.102-8.827)
Risperidone	849	1.024 (0.351-3.015)

A major concern is the possibility that diabetic ketoacidosis (DKA) may be the first presentation of diabetes for some patients.¹³ Leslie and Rosenheck conducted a study to determine the incidence of newly diagnosed diabetes in patients with schizophrenia on a stable regimen of AAPs. Of the 56,849 patients identified, 4132 (7.3%) developed diabetes and 88 (0.2%) were hospitalized for ketoacidosis during a one to two year follow-up period.¹⁴ Clozapine was associated with the highest risk of diabetes (2.03%; Hazard ratio [HR]=1.57;95%CI 1.30-1.89) followed by olanzapine (0.63%; HR=1.15;95%CI 1.07-1.24). The risk for quetiapine or risperidone was not significantly different from conventional therapy. The risk for DKA was smaller, ranging from 0.004 percent for risperidone to 0.071 percent for clozapine.

A retrospective study compared the prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with schizophrenia who received AAPs with those who received typical antipsychotic agents over a four month period. When considering all ages of patients, all of the AAPs, except risperidone, were found to have higher odds of an association with diabetes (AAP OR=1.09;95%CI 1.03-1.15).¹⁵ Also, they observed that patients less than 40 years of age on any AAPs (including risperidone) had an increased prevalence of diabetes compared to patients on typical antipsychotic agents (8.75% vs 6.43%; OR=1.63;95%CI 1.23-2.16). However, at ages over 60, use of any AAP was no longer associated with an increased risk of diabetes. Despite having a large sample size (n = 38,632), this study did not control for pre-existing diabetes or for the duration of treatment of each antipsychotic agent.

Mechanism of Antipsychotic-Induced Diabetes Mellitus

The specific mechanism to explain the association between AAPs and diabetes remains unknown. One theory proposes that weight gain associated with AAPs leads to impaired glucose homeostasis, a risk factor for the development of diabetes.^{7,10,16} Another hypothesis suggests that the AAPs may have a direct diabetogenic effect. Indeed, hyperglycemia can improve quickly after stopping the AAP, and some patients can develop diabetes mellitus without weight gain. Atypical antipsychotics are thought to exert their pharmacologic effect in part through antagonism of 5HT_{1A} receptors which would decrease insulin secretion leading to hyperglycemia.¹²

Dyslipidemia

The AAPs have been associated with increased total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol and triglycerides, and with decreased high density lipoprotein-cholesterol.⁵ Lambert *et al* published a case-control study that examined the risk of dyslipidemia among schizophrenic patients who were exposed to AAPs compared with those exposed to conventional agents.¹⁷ They observed at 12 weeks that olanzapine was associated with an increased risk of dyslipidemia compared to conventional agents (OR=1.20;95%CI 1.08-1.33). Exposure to clozapine (OR=1.16;95%CI 0.99-1.37), risperidone (OR=1.00;95%CI 0.90-1.12), and quetiapine (OR=1.01;95%CI 0.78-1.32) did not show an increased risk. Extending the exposure to 24 weeks did not substantially alter the results, other than for clozapine (OR=1.22;95%CI 1.03-1.45). A second case-control study by Koro *et al* showed that olanzapine was associated with a nearly five-fold increase in the odds of developing dyslipidemia compared with no antipsychotic exposure and a greater than three-fold increase as compared with conventional agents over a three month period.¹⁸ Risperidone did not show a significant increase in odds of developing dyslipidemia over no exposure to antipsychotic agents or conventional agents. Overall, the results demonstrated that dyslipidemia was mostly associated with clozapine and olanzapine, while risperidone and quetiapine had intermediate effects.

Mechanism of Antipsychotic-Induced Dyslipidemia

Although the exact mechanism of AAP-induced dyslipidemia remains unknown, the possible theories involve weight gain, dietary change and glucose intolerance. Weight gain and obesity are known risk factors for dyslipidemia and thus, AAP-induced weight gain may increase the risk of dyslipidemia. Also, patients with schizophrenia generally have poor dietary habits and little physical activity which may have an impact on their lipid profile. Glucose intolerance theory is mainly attributed to the fact that most studies observed dyslipidemia and diabetes concurrently in their patients.¹⁹

Management of the Metabolic Side Effects

The American Diabetes Association, the American Psychiatric Association, the American Association of Clinical Endocrinologists, and the North American Association for the Study of Obesity formed a panel and developed consensus guidelines for the prevention and management of weight gain and diabetes while on AAPs.⁵ The Consensus Panel estimated the prevalence of both diabetes and obesity among individuals with schizophrenia and affective disorders to be approximately 1.5 to two times higher than in the general population.⁵ It recognized that AAPs have been associated with weight gain, diabetes mellitus, DKA, and dyslipidemia, and thus heighten the risk for cardiovascular disease. Their recommendation is to first screen patients to determine their risk level of obesity and diabetes before prescribing any antipsychotic agent. Starting a patient on an AAP requires appropriate counselling and management. Weight gain prevention and management, such as dietary and physical activity education, and support groups, should be discussed with each patient. As well, clinicians should obtain baseline weight, fasting glucose and cholesterol levels, and reexamine these parameters at regular intervals throughout therapy (see Table 3). Any increase in weight of five percent or more from baseline warrants consideration of switching to an AAP with less propensity for weight gain. As well, for patients that develop diabetes mellitus or dyslipidemia while on an AAP, the panel recommends switching to an AAP less likely to alter glucose and lipid levels. However, clozapine should be considered as a special case as its discontinuation and switch to another AAP has the potential to cause serious psychiatric sequelae. All patients with diabetes should be referred to a diabetes education program for self-management education.⁵

Table 3. Panel Consensus Monitoring Protocol for Patients on AAPs⁵

	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks	Quarterly	Annually	Every 5 years
Weight	√	√	√	√	√		
Fasting plasma glucose	√			√		√	
Fasting lipid profile	√			√			√ *

Adapted from: Ref. 5. Waist circumference and blood pressure should also be monitored.

* Some clinicians suggest an annual monitoring for lipids.²⁰

Conclusion

Patients with psychiatric disorders are at increased risk of developing obesity, diabetes mellitus and dyslipidemia, which can all lead to cardiovascular complications. These risks can be further exacerbated or partially attributed to the use of AAPs. Despite limitations in study design, the data consistently show an increased risk of weight gain, diabetes and dyslipidemia in patients treated with clozapine and olanzapine compared to the other AAPs and the conventional antipsychotic agents (see Table 4). The risk is less clear with quetiapine and risperidone as data is conflicting. Starting a patient on an AAP warrants glucose, lipid and weight monitoring. Clinicians should take these metabolic risk factors into consideration when choosing an appropriate antipsychotic agent.

Table 4. Relative Metabolic Effects of AAPs⁵

AAP	Weight gain	Risk of diabetes	Worsening lipid profile
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	CD	CD
Quetiapine	++	CD	CD

+ = increasing effect; CD = conflicting data. Adapted from Ref. 5

References

- 1) Gardner DM, *et al.* CMAJ 2005;172:1703-11.
- 2) Allison DB, *et al.* J Clin Psychiatry 1999;60:215-20.
- 3) Allison DB, *et al.* Am J Psychiatry 1999;156:1686-96.
- 4) Taylor DM, *et al.* Acta Psychiatr Scand 2000;101:416-32.
- 5) ADA, APA, AACE, NAASO. Diabetes Care 2004;27:596-601.
- 6) Wetterling T. Drug Safety 2001;24:59-73.
- 7) Casey DE. Am J Med 2005;118 (suppl 2):15S-22S.
- 8) Progetto J. Prescriber Update 2004;25(2):20-2.
- 9) Canadian Diabetes Association. Can J Diabetes 2003;27(Dec., suppl 2):S10.
- 10) Melkersson K, *et al.* Drugs 2004;64:701-23.
- 11) Palacios K. Pharmacist's Letter 2003;19:detail-document #191113.
- 12) Gianfreancesco F, *et al.* Clin Ther 2003;25:1150-71.
- 13) Jin H, *et al.* Schizophr Res 2004 ;71:195-212.
- 14) Leslie DL, *et al.* Am J Psychiatry 2004;161:1709-11.
- 15) Sernyak MJ, *et al.* Am J Psychiatry 2002;159:561-6.
- 16) McIntyre RS, *et al.* Can J Psychiatry 2001;46:273-81.
- 17) Lambert BL, *et al.* J Clin Psychopharmacol 2005;25:12-8.
- 18) Koro CE, *et al.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:1021-6.
- 19) Meyer JM, *et al.* Schizophr Res 2004;71:1-17.
- 20) Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. Medscape 2005 (June). At: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>. Accessed 2005 Aug 30.

Prepared by: Gisia Pisegna, B.Sc.Pharm
Pharmacy Resident

Reviewed by: Anne Massicotte, B.Pharm., M.Sc.
Drug Information Pharmacist
The Ottawa Hospital, Civic Campus

FORMULARY FORUM

Highlights of the May and June TOH Pharmacy & Therapeutics Committee Meeting.

Insulin Glargine: Addition to Formulary

Insulin Glargine (Lantus®) is a new biosynthetic long-acting human insulin analogue. Upon injection in the subcutaneous tissue, it provides a relatively constant concentration over 24 hours, with no pronounced peak, allowing a once daily dosing. Its acidic pH explains the higher incidence of pain at injection. Efficacy to control blood glucose is quite similar to NPH insulin, but with a definite lower incidence of hypoglycemic episodes (especially nocturnal). It shares the same potency as human insulin. It should only be administered into the subcutaneous tissue, once daily, usually at bedtime. It should not be mixed with any other types of insulin.

Cost: Glargine 10 mL vial: \$ 55.07; Human NPH 10 mL vial: \$ 12.35.

Pneumococcal 7 Valent Conjugate Vaccine: Addition to Formulary

Prevnar® is a new pneumococcal vaccine, indicated for active immunization of infants and children (6 weeks to 9 years) against invasive disease, pneumonia and otitis media, caused by *S.pneumoniae*. It protects against fewer serotype than Pneumovax® (7 vs 23). It is now recommended for routine immunization of all children ≤23 months of age and in children aged 24-59 months who are at increased risk. Usual schedule consists of three IM injections of 0.5 mL each, separated by a two month interval, with a fourth dose administered at 12-15 months of age. The vaccine is well tolerated.

Cost: \$ 304.00 for full vaccination: The Ottawa Carleton Regional Health Unit is supplying the vaccine free of charge.

Oxaliplatin: Addition to Formulary

Oxaliplatin has been approved to add to formulary when combined with 5-Fluorouracil and leucovorin in the treatment of stage III colon cancer (regimen name: Folfox). Disease free survival at four years of follow-up with Folfox has been reported to be 69.7% compared to 61% with conventional therapy. Although oxaliplatin is not marketed yet, it is available through the Special Access Program.

DRUGS TO DIS-COST

TOH COST OF FORMULARY DRUGS

TOH FORMULARY ANTIEMETICS

GENERIC	TRADY/SUPPLY	TOH COST	ODB COVERAGE
DEXAMETHASONE	<i>Dexamethasone- Sabex</i> - 20 mg/5 mL Vial	8 mg IV: \$ 0.34	YES
	<i>PMS - Dexamethasone®</i> - 4 mg Tab	8 mg PO: \$ 0.78	YES
DIMENHYDRINATE	<i>Dimenhydrinate – Sabex</i> -50 mg/1 mL Amp	50 mg IV: \$ 0.61	NO
	<i>APO-Dimenhydrinate®</i> - 50 mg Tab	50 mg PO: \$0.01	NO
	<i>Dimenhydrinate – Sabex</i> - 50 mg Supp	50 mg PR: \$ 0.18	NO
HALOPERIDOL	<i>Haloperidol – Sabex</i> - 5 mg/1 mL Amp	1 mg IV: \$ 2.49	YES
METOCLOPRAMIDE	<i>Metoclopramide-Sabex</i> - 10 mg/2 mL Vial	10 mg IV: \$ 0.82	NO
	<i>APO-Metoclop®</i> - 10 mg Tab	10 mg PO: \$ 0.02	YES
ONDANSETRON	<i>Zofran®</i> - 4 mg/2 mL Amp	4 mg IV: \$ 5.25	NO
	<i>Zofran®</i> - 4 & 8 mg Tabs	4 mg PO: \$ 5.25	YES (limited use for cancer related emesis)
		8 mg PO: \$ 10.50	
PROCHLORPERAZINE	<i>Prochlorperazine – Sabex</i> - 10 mg/2 mL Amp	10 mg IV: \$ 0.60	YES
	<i>APO - Prochlorazine®</i> - 10 mg Tab	10 mg PO: \$ 0.04	YES
	<i>Prochlorperazine – Sabex</i> - 10 mg Supp	10 mg PR: \$ 0.45	YES (for stemetil brand)

CPS ADDENDUM 2005				
TRADE/NOM COMMERCIAL	GENERIC/NOM GÉNÉRIQUE	MANUFACTURER /FABRICANT	CLASS/CLASSE	SUPPLIED/ PRESENTATION
ARANESP	<i>Darbepoetin</i>	Amgen Canada	Erythropoiesis Regulating Hormone	200, 300, 500 mcg PREFILLED SYR (new strength)
ASACOL	<i>Mesalamine</i>	Procter & Gamble Pharmaceuticals	Lower GI Antiinflammatory Agent	800 mg DELAYED RELEASE TAB (new strength)
CRESTOR	<i>Rosuvastatin</i>	AstraZeneca Canada	Lipid Metabolism Regular	5 mg TAB (new strength)
KIVEXA	<i>Abacavir/ lamivudine</i>	GSK & Shire BioChem	Antiretroviral Agent	600 mg/300 mg TAB
LYRICA	<i>Pregabalin</i>	Pfizer Canada	Analgesic Agent for Neuropathic Pain	25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg CAPS
MACUGEN	<i>Pegaptanib sodium</i>	Pfizer Canada	Anti-Vascular Endothelium Growth Factor for Age- Related Macular Degeneration	0.3 mg/90 mcL PREFILLED SYR For intravitreal injection
RABAVERT	<i>Rabies Vaccine</i>	Merck Frosst Canada	Active Immunizing Agent	2.5 IU/1 mL VIAL
REMINYL ER	<i>Galantamine</i>	Janssen-Ortho	Cholinesterase Inhibitor/Treatment of Alzheimer's Disease	8 mg, 12 mg, 24 mg ER CAPS (new dosage form once daily dosing)
SATIVEX	<i>Delta-9-Tetra- hydrocannabinol Cannabidiol</i>	Bayer	Cannabinoid Analgesic for Multiple Sclerosis	27 mg/25 mg/mL BUCCAL SPRAY
SUPEUDOL	<i>Oxycodone</i>	Sabex	Opioid Analgesic	20 mg TAB (new strength)
TARCEVA	<i>Erlotinib</i>	Hoffman-LaRoche	Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor/Lung Cancer	25, 100, 150 mg TAB
TRAMACET	<i>Tramadol/ Acetaminophen</i>	Janssen-Ortho	Centrally Acting Analgesic	37.5 mg/325 mg TAB
VALTREX	<i>Valacyclovir</i>	GlaxoSmithKline	Antiviral Agent	1G TAB (new strength)

Prepared by: Anne Massicotte, B.Pharm., M.Sc.
Drug Information Pharmacist
The Ottawa Hospital, Civic Campus



The Ottawa Hospital / L'Hôpital d'Ottawa

Drug Information Services / Service d'information pharmacothérapeutique

General Campus Général

501 chemin Smyth Road,

Ottawa, Ontario K1H 8L6

(613) 737-8347, 1-800-267-4707

Civic Campus Civic

1053 av. Carling Ave.

Ottawa, Ontario K1Y 4E9

(613) 798-5555 ext. 16683

INFO PHARM

www.asksam.com/ovrdis/

Date : Septembre-Octobre 2005 Vol. VI No 4

PHARMACOTHÉRAPIE

LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET LEURS EFFETS SECONDAIRES « TYPIQUES » SUR LE MÉTABOLISME

Introduction

Les antipsychotiques atypiques, aussi connus sous le nom d'antipsychotiques de deuxième génération, sont prescrits de plus en plus souvent depuis les dix dernières années dans le traitement des troubles psychotiques aigus ou chroniques. Cette classe regroupe la clozapine (Clozaril[®]), l'olanzapine (Zyprexa[®]), la quétiapine (Seroquel[®]), la rispéridone (Risperdal[®]), la ziprasidone (Geodon[®] - non commercialisé au Canada) et l'aripiprazole (Abilify[®] - offert dans le cadre du Programme d'accès spécial canadien). Ces agents risquent moins de provoquer des effets secondaires extrapyramidaux, notamment rigidité, tremblement et acathisie que les antipsychotiques typiques ou classiques (p. ex. chlorpromazine, halopéridol); c'est pourquoi on les qualifie d'atypiques. Ce risque plus faible d'effets secondaires extrapyramidaux associé aux antipsychotiques atypiques peut s'expliquer par leur plus grande affinité pour les récepteurs de la sérotonine comparativement aux récepteurs dopaminergiques D₂¹. Certains antipsychotiques atypiques ont un profil d'effets secondaires qui leur est propre; c'est le cas de la clozapine qui est associée à un risque d'agranulocytose et est généralement réservée aux cas réfractaires¹. Cependant, tous les antipsychotiques atypiques peuvent comporter des risques; on s'intéresse depuis peu à leurs effets métaboliques, en particulier le gain pondéral, le diabète sucré et la dyslipidémie.

Gain pondéral

En général, les patients atteints de troubles psychiatriques, notamment la schizophrénie, ont tendance à prendre du poids et même à devenir obèses. C'est en partie en raison d'un manque d'activité physique et de mauvaises habitudes alimentaires². De plus, des études ont démontré que les antipsychotiques atypiques sont associés à un gain pondéral dont l'ampleur varie en fonction de l'agent. Lors d'une revue de la documentation publiée, Allison *et al* ont constaté qu'après 10 semaines, le gain pondéral moyen le plus élevé était associé à la clozapine ou à l'olanzapine, tandis que la ziprasidone entraînait un gain pondéral minime (voir le tableau 1)³.

Tableau 1. Gain pondéral moyen associé aux antipsychotiques après 10 semaines³

Antipsychotiques	Gain pondéral (kg)	IC à 95 % (kg)
Chlorpromazine	2,58	0,91 – 4,25
Clozapine	4,45	3,02 – 5,88
Halopéridol	1,08	0,35 – 1,81
Olanzapine	4,15	3,82 – 4,48
Quétiapine*	2,18	1,53 – 2,83
Rispéridone	2,10	1,69 – 2,51
Ziprasidone	0,04	-0,49 – 0,57

* La quétiapine a été étudiée après 6 semaines. D'après la référence 3.

La plupart des essais cliniques et des instances d'autorisation considèrent le gain pondéral comme important lorsque l'augmentation est égale ou supérieure à sept pour cent du poids initial. En suivant cette norme, une revue de la documentation publiée a relevé un gain pondéral chez 14 à 27 pour cent des patients après six à huit semaines de traitement avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone; ce gain pouvait atteindre 40 pour cent des patients traités avec l'olanzapine pendant 3,5 ans^{1,4}. Des données limitées suggèrent que le gain pondéral est surtout formé de graisse⁵. La différence de gain pondéral entre les divers antipsychotiques atypiques peut affecter la fidélité au traitement et augmenter les risques pour la santé.

Mécanisme du gain pondéral secondaire aux antipsychotiques

Le mécanisme proposé pour expliquer le gain pondéral secondaire aux antipsychotiques atypiques est fondé sur leurs différentes affinités aux récepteurs des neurotransmetteurs. La sérotonine joue un rôle important dans la régulation de l'appétit; en conséquence, l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2C} peut affecter le gain pondéral en perturbant l'apport alimentaire. L'antagonisme des récepteurs histaminiques (H₁) est associée à la sédation, à une hausse de l'appétit et à un gain pondéral^{6,7}.

Diabète sucré

On a signalé, il y a plus de 55 ans, une atteinte de l'activité de l'insuline chez les patients atteints de schizophrénie. Même avant l'emploi des antipsychotiques, on avait découvert que le diabète était plus fréquent chez les schizophrènes que dans la population générale⁸. En 2003, on ajoutait aux directives canadiennes sur le diabète la schizophrénie comme facteur indépendant de risque de diabète⁹.

Il y a un lien très net entre les antipsychotiques atypiques et la manifestation de diabète sucré de type II de novo, mais la cause n'est pas directe. Tous les antipsychotiques atypiques n'augmentent pas également le risque de diabète. Le risque de diabète est plus grand avec la clozapine et l'olanzapine; il est moindre avec la rispéridone^{10,11}. Dans une analyse des réclamations faites à deux importants régimes d'assurance-santé américains, on a découvert que le risque de manifestation du diabète au bout d'un an était plus élevé avec l'olanzapine et les agents classiques de faible puissance (p. ex. la chlorpromazine) qu'avec la rispéridone et les antipsychotiques classiques à puissance élevée (p. ex. halopéridol) ou chez les patients non traités. Le risque de diabète sucré de type 2 de novo signalé chez les patients sous rispéridone et les antipsychotiques classiques à puissance élevée n'était pas nettement différent du risque observé chez les patients non traités (voir le tableau 2)¹². La clozapine a été exclue de l'analyse en raison de la petite taille de l'échantillon, alors que la quétiapine et la ziprasidone ont été exclues en raison de leur nouveauté relative.

Tableau 2. Risque relatif de diabète sucré lié aux antipsychotiques¹²

Antipsychotique	Nombre de patients	Rapport de cotes après 1 an (IC à 95 %)
Sans traitement	2 644	1,0
Classique de faible puissance	302	4,972 (1,967-12,612)
Classique à puissance élevée	785	1,945 (0,794-4,786)
Olanzapine	656	4,289 (2,102-8,827)
Rispéridone	849	1,024 (0,351-3,015)

La possibilité que l'acidocétose diabétique soit la première manifestation du diabète chez certains patients est une grande source de préoccupation¹³. Leslie et Rosenheck ont mené une étude pour déterminer la fréquence de diabète de novo chez les schizophrènes suivant un traitement stable avec un antipsychotique atypique. Parmi les 56 849 patients repérés, 4 132 (7,3 %) ont commencé à faire du diabète et 88 (0,2 %) ont été hospitalisés pour acidocétose diabétique au cours d'une période de suivi d'une à deux années¹⁴. La clozapine a été associée au risque le plus élevé de diabète (2,03 %; Risque relatif [RR]=1,57; IC à 95 % 1,30-1,89) suivie par l'olanzapine (0,63 %; RR=1,15; IC à 95 % 1,07-1,24). Le risque associé à la quétiapine ou à la rispéridone n'était pas nettement différent du risque associé au traitement classique. Le risque d'acidocétose diabétique était moindre, allant de 0,004 pour cent pour la rispéridone à 0,071 pour cent pour la clozapine.

Une étude rétrospective a comparé la fréquence de diabète sucré de type 2 chez les schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques comparativement à ceux qui avaient pris des antipsychotiques classiques pendant quatre mois. En considérant tous les âges des patients, tous les antipsychotiques atypiques, sauf la rispéridone, ont été associés à un risque accru de diabète [antipsychotique atypique, Rapport de cotes (RC)=1,09; IC à 95 % 1,03-1,15]¹⁵. Ils ont aussi observé que les patients âgés de moins de 40 ans traités par un antipsychotique atypique quelconque (y compris la rispéridone) faisaient plus souvent du diabète que les patients traités par un antipsychotique classique (8,75 % c. 6,43 %; RC =1,63; IC à 95 % 1,23-2,16). Cependant, chez les patients âgés de plus de 60 ans, l'emploi d'un antipsychotique atypique quelconque n'était plus associé à un risque accru de diabète. Malgré la grande taille de l'échantillon (n = 38 632), cette étude n'avait aucun mécanisme de vérification du diabète préexistant ou de la durée du traitement sous chaque antipsychotique.

Mécanisme de manifestation du diabète sucré secondaire aux antipsychotiques

Le mécanisme précis permettant d'expliquer le lien entre les antipsychotiques atypiques et le diabète n'est pas encore connu. Selon une hypothèse, le gain pondéral associé aux antipsychotiques atypiques affecte l'homéostasie du glucose, facteur de risque de manifestation du diabète^{7,10,16}. Selon une autre théorie, les antipsychotiques atypiques auraient un effet diabétogène direct. En effet, l'hyperglycémie peut s'améliorer rapidement à l'arrêt des antipsychotiques atypiques, alors que d'autres patients peuvent commencer à faire du diabète sucré sans gain pondéral. Les antipsychotiques atypiques exerceraient leur effet pharmacologique en partie par antagonisme des récepteurs 5HT_{1A}, ce qui réduirait la sécrétion d'insuline et produirait une hyperglycémie¹².

Dyslipidémie

Les antipsychotiques atypiques ont été associés à une hausse du cholestérol total, du cholestérol à lipoprotéines de basse densité et des triglycérides, ainsi qu'à une baisse du cholestérol à lipoprotéines de haute densité⁵. Lambert et ses collègues ont publié une étude de cas témoins qui analysait le risque de dyslipidémie chez les schizophrènes exposés aux antipsychotiques atypiques comparativement à ceux qui ont été exposés aux agents classiques¹⁷. Les chercheurs ont observé à 12 semaines que l'olanzapine était associée à un risque accru de dyslipidémie comparativement aux agents classiques (RC=1,20; IC à 95 % 1,08-1,33). L'exposition à la clozapine (RC=1,16; IC à 95 % 0,99-1,37), à la rispéridone (RC=1,00; IC à 95 % 0,90-1,12), et à la quétiapine (RC=1,01; IC à 95 % 0,78-1,32) n'a pas entraîné un risque accru. Une exposition prolongée à 24 semaines n'a pas nettement changé les résultats, sauf pour la clozapine (RC=1,22; IC à 95 % 1,03-1,45). Une deuxième étude de cas-témoins menée par Koro et ses collègues a révélé que l'olanzapine était associée à un risque de dyslipidémie près de cinq fois plus grand comparativement à une absence d'exposition aux antipsychotiques et à une augmentation de plus du triple comparativement aux agents classiques au cours d'une période de trois mois¹⁸. La rispéridone n'a entraîné aucune augmentation significative des risques de dyslipidémie manifeste comparativement à l'absence d'exposition aux antipsychotiques ou aux agents classiques. Globalement, la dyslipidémie a été le plus souvent associée à la clozapine et à l'olanzapine, alors que la rispéridone et la quétiapine ont entraîné des effets intermédiaires.

Mécanisme de la dyslipidémie secondaire aux antipsychotiques

Même si le mécanisme exact de la dyslipidémie secondaire aux antipsychotiques atypiques reste inconnu, les hypothèses soulevées s'articulent autour du gain pondéral, des modifications alimentaires et de l'intolérance au glucose. Le gain pondéral et l'obésité sont des facteurs de risque connus de dyslipidémie et, en conséquence, le gain pondéral secondaire aux antipsychotiques atypiques pourrait augmenter les risques de dyslipidémie. De plus, les schizophrènes ont habituellement de mauvaises habitudes alimentaires et font peu d'activité physique, ce qui peut avoir un effet sur leur profil lipidique. L'hypothèse liée à l'intolérance au glucose dépend surtout du fait que la plupart des études ont constaté la présence concomitante de dyslipidémie et de diabète chez leurs patients¹⁹.

Gestion des effets secondaires métaboliques

L'American Diabetes Association, l'American Psychiatric Association, l'American Association of Clinical Endocrinologists et la North American Association for the Study of Obesity ont formé un groupe d'experts et élaboré des directives consensuelles sur la prévention et la gestion du gain pondéral et du diabète lors d'un traitement par antipsychotique atypique⁵. Selon le groupe d'experts, la fréquence de diabète et d'obésité concomitantes est environ 1,5 à 2 fois plus grande chez les personnes atteintes de schizophrénie et de troubles affectifs que dans la population générale⁵. Le groupe reconnaît que les antipsychotiques atypiques ont été associés au gain pondéral, au diabète sucré, à l'acidocétose diabétique et à la dyslipidémie, augmentant de ce fait le risque de maladie cardiovasculaire. Il recommande de faire un dépistage du risque d'obésité et de diabète des patients avant de leur prescrire un antipsychotique.

L'instauration d'un traitement par antipsychotique atypique exige un counseling et une prise en charge appropriés du patient. On doit parler avec chaque patient de la prévention et de la gestion du gain pondéral, notamment de l'éducation en nutrition et en activité physique et des groupes d'entraide. En outre, les cliniciens doivent obtenir des valeurs de base du poids, de la glycémie à jeun et des niveaux de cholestérol, puis faire un suivi régulier de ces paramètres tout au long du traitement (voir le tableau 3). Toute hausse de poids de cinq pour cent ou plus par rapport aux valeurs initiales doit faire envisager le passage à un antipsychotique atypique qui suscite un gain de poids moindre. De plus, pour les patients qui font du diabète sucré ou de la dyslipidémie pendant un traitement par antipsychotique atypique, le groupe d'experts recommande de passer à un antipsychotique atypique moins susceptible d'affecter la glycémie et la lipidémie. Il faut cependant analyser le cas de la clozapine à part avant d'interrompre le traitement et de passer à un autre agent et ceci, en raison du risque potentiel de séquelles psychiatriques graves. Tout patient diabétique doit être référé à un service de consultation sur le diabète pour apprendre à gérer sa maladie⁵.

Tableau 3. Consensus des experts - Protocole de suivi des patients sous antipsychotiques atypiques⁵

	À l'instauration	Aux 4 semaines	Aux 8 semaines	Aux 12 semaines	3 fois l'an	Tous les ans	Aux 5 ans
Poids	√	√	√	√	√		
Glycémie à jeun	√			√		√	
Profil lipidique à jeun	√			√			√*

D'après réf. 5. Le tour de taille et la tension artérielle devraient aussi être surveillés.

* Certains cliniciens suggèrent un suivi annuel des lipides²⁰.

Conclusion

Les patients souffrant de troubles psychiatriques risquent plus que les autres de souffrir d'obésité, de diabète sucré et de dyslipidémie, qui peuvent tous susciter des complications cardiovasculaires. Ces risques peuvent augmenter davantage avec l'emploi d'antipsychotiques atypiques ou y être partiellement attribués. Malgré certaines limites de conception des études, les données révèlent uniformément un risque supérieur de gain pondéral, de diabète et de dyslipidémie chez les patients traités avec la clozapine et l'olanzapine comparativement aux autres antipsychotiques atypiques et aux antipsychotiques classiques (voir le tableau 4). Le risque est moins évident avec la quétiapine et la rispéridone, car les données sont conflictuelles. L'instauration de tout traitement par antipsychotique atypique exige une surveillance de la glycémie, de la lipidémie et du poids. Les cliniciens doivent prendre en compte ces facteurs de risque métaboliques dans le choix d'un antipsychotique approprié.

Tableau 4. Effets métaboliques relatifs des antipsychotiques atypiques⁵

Antipsychotique atypique	Gain pondéral	Risque de diabète	Détérioration du profil lipidique
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	DC	DC
Quétiapine	++	DC	DC

+ = effet accru; DC = données conflictuelles. D'après la réf. 5

Références

- 1) Gardner DM, *et al.* CMAJ 2005;172:1703-11. 2) Allison DB, *et al.* J Clin Psychiatry 1999;60:215-20. 3) Allison DB, *et al.* Am J Psychiatry 1999;156:1686-96. 4) Taylor DM, *et al.* Acta Psychiatr Scand 2000;101:416-32. 5) ADA, APA, AACE, NAASO. Diabetes Care 2004;27:596-601. 6) Wetterling T. Drug Safety 2001;24:59-73. 7) Casey DE. Am J Med 2005;118 (suppl 2):15S-22S. 8) Progetto J. Prescriber Update 2004;25(2):20-2. 9) Canadian Diabetes Association. Can J Diabetes 2003;27 (Déc., suppl. 2):S10. 10) Melkersson K, *et al.* Drugs 2004;64:701-23. 11) Palacios K. Pharmacist's Letter 2003;19:detail-document #191113. 12) Gianfreancesco F, *et al.* Clin Ther 2003;25:1150-71. 13) Jin H, *et al.* Schizophr Res 2004 ;71:195-212. 14) Leslie DL, *et al.* Am J Psychiatry 2004;161:1709-11. 15) Sernyak MJ, *et al.* Am J Psychiatry 2002;159:561-6. 16) McIntyre RS, *et al.* Can J Psychiatry 2001;46:273-81. 17) Lambert BL, *et al.* J Clin Psychopharmacol 2005;25:12-8. 18) Koro CE, *et al.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:1021-6. 19) Meyer JM, *et al.* Schizophr Res 2004;71:1-17. 20) Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. Medscape 2005 (Juin). Consulté à : <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>, le 30 août 2005.

Rédaction : Gisia Pisegna, B.Sc.Pharm
Résidente en pharmacie

Révision : Anne Massicotte, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Information pharmacothérapeutique
L'Hôpital d'Ottawa - Campus Civic

FORMULAIRE – ACTUALITÉS

Faits saillants des réunions de mai et de juin du Comité de pharmacologie et de thérapeutique de L'HO

Insuline glargine : Ajout au formulaire

L'insuline glargine (Lantus®) est un nouvel analogue biosynthétique de l'insuline humaine à action prolongée. Injectée dans le tissu sous-cutané, cette insuline produit une concentration relativement stable pendant 24 heures, sans pic prononcé, ce qui en permet une administration unique quotidienne. Son pH acide explique la fréquence plus grande de douleur au moment de l'injection. Son efficacité à contrôler la glycémie est très semblable à celle de l'insuline NPH, mais la fréquence des épisodes hypoglycémiques est nettement moindre (en particulier la nuit). Sa puissance est équivalente à celle de l'insuline humaine. Elle doit être administrée seulement dans le tissu sous-cutané, une fois par jour, la plupart du temps au coucher. Il ne faut la mélanger à aucun autre type d'insuline.

Coût : fiole de 10 mL d'insuline glargine : 55,07 \$; fiole de 10 mL de NPH humaine : 12,35 \$.

Vaccin pneumococcique conjugué heptavalent : Ajout au formulaire

Prevnar® est un nouveau vaccin pneumococcique indiqué pour l'immunisation des nourrissons et des enfants (âgés de 6 semaines à 9 ans) contre des maladies invasives, la pneumonie et l'otite moyenne causées par *S pneumoniae*. Le vaccin protège contre un nombre moindre de sérotypes que le Pneumovax® (7 c. 23). Il est maintenant recommandé pour l'immunisation systématique de tous les enfants âgés de ≤23 mois et chez les enfants âgés de 24 à 59 mois qui présentent un risque accru. La posologie habituelle comporte trois injections IM de 0,5 mL chacune, administrées à intervalles de deux mois et une quatrième dose administrée entre l'âge de 12 et 15 mois. Le vaccin est bien toléré.

Coût : 304 \$ pour l'ensemble complet d'injections. Le Service de santé publique de la région d'Ottawa-Carleton fournit gratuitement le vaccin.

Oxaliplatine : Ajout au formulaire

L'ajout au formulaire de l'oxaliplatine a été approuvé lorsqu'utilisée en association avec le 5-fluorouracil et la leucovorine dans le traitement du cancer du colon de stade III (nom du régime : Folfox). La survie sans maladie après quatre ans de suivi après le régime Folfox est de 69,7 % comparativement à 61 % sous traitement classique. Même si l'oxaliplatine n'est pas encore commercialisé, on peut en obtenir par le Programme d'accès spécial.

**PRESCRIRE
À « TOUT PRIX »**

COÛT POUR L'HO DES MÉDICAMENTS AU FORMULAIRE

ANTIÉMÉTIQUES INSCRITS AU FORMULAIRE DE L'HO

Nom générique	Nom commercial / présentation	COÛT POUR L'HO	COUVERT PAR PMO (ODB)
DEXAMÉTHASONE	<i>Dexaméthasone- Sabex</i> - 20 mg/5 mL - fiole	8 mg IV : 0,34 \$	OUI
	<i>PMS - Dexaméthasone®</i> - 4 mg - comprimé	8 mg PO : 0,78 \$	OUI
DIMENHYDRINATE	<i>Dimenhydrinate – Sabex</i> -50 mg/1 mL - amp	50 mg IV : 0,61 \$	NON
	<i>APO-Dimenhydrinate®</i> - 50 mg - comprimé	50 mg PO : 0,01 \$	NON
	<i>Dimenhydrinate – Sabex</i> - 50 mg - supp	50 mg PR : 0,18 \$	NON
HALOPÉRIDOL	<i>Halopéridol – Sabex</i> - 5 mg/1 mL - amp	1 mg IV : 2,49 \$	OUI
MÉTOCLOPRAMIDE	<i>Métoclopramide-Sabex</i> - 10 mg/2 mL- fiole	10 mg IV : 0,82 \$	NON
	<i>APO-Metoclop®</i> - 10 mg – comprimé	10 mg PO : 0,02 \$	OUI
ONDANSÉTRON	<i>Zofran®</i> - 4 mg/2 mL – ampoule	4 mg IV : 5,25 \$	NON
	<i>Zofran®</i> - 4 & 8 mg – comprimé	4 mg PO : 5,25 \$	OUI (emploi limité aux vomissements liés au cancer)
		8 mg PO : 10,50 \$	
PROCHLORPÉRAZINE	<i>Prochlorpérazine – Sabex</i> - 10 mg/2 mL - amp	10 mg IV : 0,60 \$	OUI
	<i>APO - Prochlorazine®</i> - 10 mg - comprimé	10 mg PO : 0,04 \$	OUI
	<i>Prochlorpérazine – Sabex</i> - 10 mg - supp	10 mg PR : 0,45 \$	OUI (marque Stemetil)

CPS ADDENDUM

Se référer au tableau de la page 6

Rédaction : Anne Massicotte, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Information pharmacothérapeutique
L'Hôpital d'Ottawa - Campus Civic