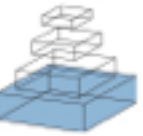

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'AGITAZIONE

La sicurezza del paziente e le linee guida



Dr Biagio Cotugno
Università di Pisa



Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety?

Bruno Pacciardi, Mauro Mauri, Claudio Cargioli, Simone Belli, Biagio Cotugno, Luca Di Paolo and Stefano Pini *

Psychiatry Division, Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa, Pisa, Italy

Edited by:

Carmelo Scarpignato, University of Parma, Italy

Reviewed by:

*Robert L. Barkin, Northshore University Health System, USA
Jason B. Wu, Cedars-Sinai Medical Center, USA*

***Correspondence:**

*Stefano Pini, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia, Biotechnologie, U.O. Psichiatria 2 – edificio 4, Via Roma 67, 56126 Pisa, Italy.
e-mail: stefano.pini@med.unipi.it;
<http://www.freewebs.com/stefanopini>*

Agitated behavior constitutes up to 10% of emergency psychiatric interventions. Pharmacological tranquilization is often used as a valid treatment for agitation but a strong evidence base does not underpin it. Available literature shows different recommendations, supported by research data, theoretical considerations, or clinical experience. Rapid tranquilization (RT) is mainly based on parenteral drug treatment and the few existing guidelines on this topic, when suggesting the use of first generation antipsychotics and benzodiazepines, include drugs with questionable tolerability profile such as chlorpromazine, haloperidol, midazolam, and lorazepam. In order to systematically evaluate safety concerns related to the adoption of such guidelines, we reviewed them independently from principal diagnosis while examining tolerability data for suggested treatments. There is a growing evidence about safety profile of second generation antipsychotics for RT but further controlled studies providing definitive data in this area are urgently needed.

Keywords: psychomotor agitation, rapid tranquilization, treatment guidelines, safety, tolerability, parenteral treatment, torsade de pointe, respiratory depression

Linee guida sul trattamento

- ricerca nelle linee guida sul trattamento dell'agitazione psicomotoria
- panoramica degli orientamenti in termini di sicurezza per il paziente



Linee guida sul trattamento

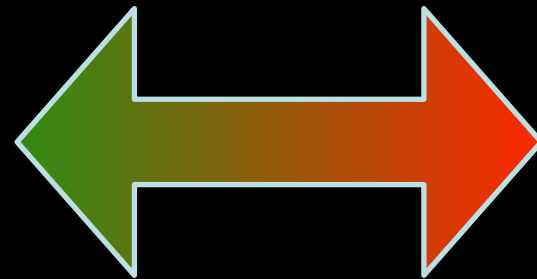
- posizioni dei vari autori discordanti
- informazioni insufficienti al trattamento in sicurezza



Linee guida sul trattamento

Esiste una notevole differenza...

abbondanza di inviti
alla cautela e di
considerazioni di
sicurezza riguardo
all'uso degli
antipsicotici atipici



assoluta scarsità di
annotazioni in merito
all'impiego di
antipsicotici tipici e
benzodiazepine

Linee guida sul trattamento

Nelle linee guida più recenti



le formulazioni IM di SGA fortemente raccomandate per il trattamento dell'agitazione

l'uso IM di FGA e di BDZ rimane fortemente caldeggiato (in particolare aloperidolo, clorpromazina, lorazepam, midazolam e diazepam)

in assenza quasi totale di particolari considerazioni riguardo alla sicurezza del loro uso.

Linee guida sul trattamento

- Nelle linee guida viene dato ampio spazio alla descrizione dei problemi legati al trattamento, riguardanti i possibili effetti metabolici e motori.
- Esiguo spazio viene dato alla descrizione dei possibili gravi effetti cardiologici e respiratori che possono essere causati da FGA e BDZ



Linee guida sul trattamento

- aumento di peso
- iperglicemia
- iperlipidemia
- segni extrapiramidali

non sono
particolarmente
rilevanti nel trattamento
in acuto e soprattutto
non mettono in
pericolo immediato la
vita del paziente



Linee guida sul trattamento

- torsione di punta
- ipotensione grave
- insufficienza respiratoria

eventi avversi
potenzialmente letali
che possono
verificarsi in fase acuta
con l'uso di FGA e di
BDZ.



Linee Guida – Farmaci raccomandati e considerazioni sulla sicurezza

Linee Guida	Riferimento	Diagnosi	Farmaco raccomandato	Considerazioni sulla sicurezza mancanti
Rationale and guidelines for inpatient treatment of acute psychosis	<i>Feifel (2000)</i>	Psicosi acuta	<u>SGA</u> : trattamento di prima linea <u>FGA</u> : aloperidolo gold standard <u>BDZ</u> : da sole o in augmentation therapy	<ul style="list-style-type: none"> nessun riferimento ad aritmia o ipotensione con <u>FGA</u> nessun riferimento al rischio di depressione respiratoria con <u>BDZ</u>
The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part II: treatment of mania – 2003	<i>Grunze et al. (2003)</i>	Mania acuta	<u>SGA</u> : trattamento di prima linea <u>FGA</u> : indicati in caso di mania grave / con aggressività fisica	<ul style="list-style-type: none"> nessun riferimento ad aritmia o ipotensione con FGAs Quote: “for a variety of antipsychotics prolongation of the QT interval may constitute a minor additional problem.”
NICE Guidelines: the management of bipolar disorder in adults, children, and adolescents in primary and secondary care	<i>Ferrier (2006)</i>	Mania acuta	<u>SGA</u> : trattamento di prima linea (mono terapia o add-on con stabilizzanti del tono dell’umore) <u>FGA</u> : aloperidolo in monoterapia <u>BDZ</u> : lorazepam indicato in mono terapia o add-on con SGA o FGA	<ul style="list-style-type: none"> nessun riferimento ad aritmia o rischio cardiovascolare con aloperidolo IM nessun riferimento riguardo la necessità di dotarsi preventivamente di flumazenil
2009 Maudsley Guidelines for the treatment of acutely disturbed or violent behavior	<i>Taylor et al. (2009)</i>	Comportamento violento dovuto a patologia psichiatrica	<u>SGA</u> : trattamento di scelta in pazienti “naive” per AP <u>FGA</u> : aloperidolo in pazienti “naive” per antipsicotici, prometazina per pazienti già in trattamento con AP <u>BDZ</u> : lorazepam er pazienti già in trattamento con AP	<ul style="list-style-type: none"> nessun riferimento a cause tossiche/organiche che potrebbero richiedere considerazioni aggiuntive riguardo alla sicurezza

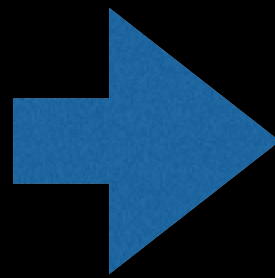
Rischi nella pratica clinica

- In particolare l'alooperidolo sembra coinvolto in aritmie cardiache anche letali
- l'agenzia europea del farmaco ha emesso un avvertimento al riguardo regolamentandone strettamente l'uso soprattutto nella sua formulazione parenterale.

Rischi nella pratica clinica

L'uso di alcune BDZ comporta un forte rischio in acuto di depressione respiratoria

soprattutto nei pazienti con condizioni predisponenti



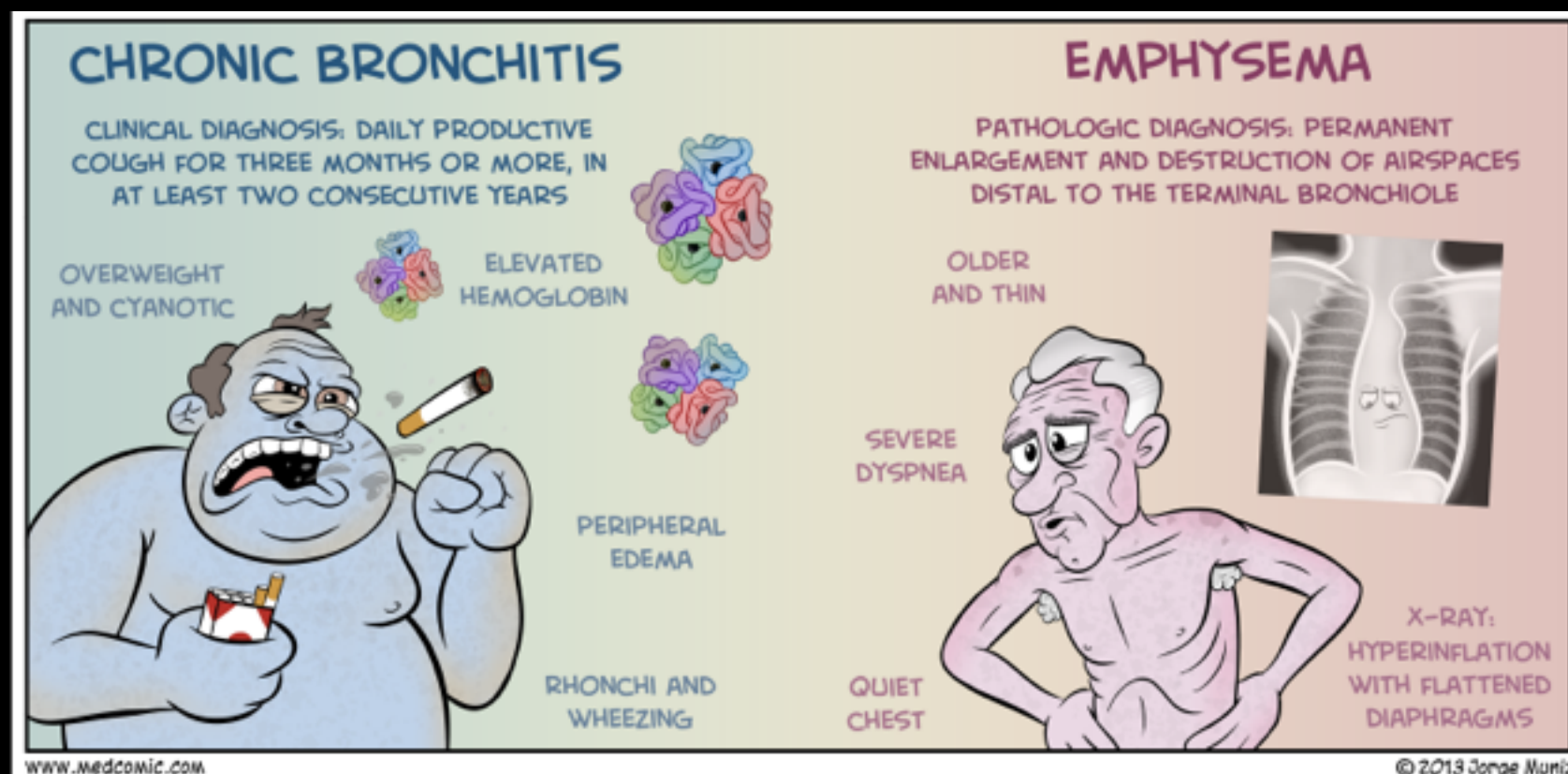
- patologie polmonari
- insufficienza epatica
- l'abuso di alcol
- associazione con altri depressori del drive respiratorio

Rischi nella pratica clinica

- la somministrazione benzodiazepine per via endovenosa (diazepam o lorazepam) garantisce rapidità di azione

tuttavia

- questa modalità di somministrazione comporta il più alto rischio di depressione respiratoria.



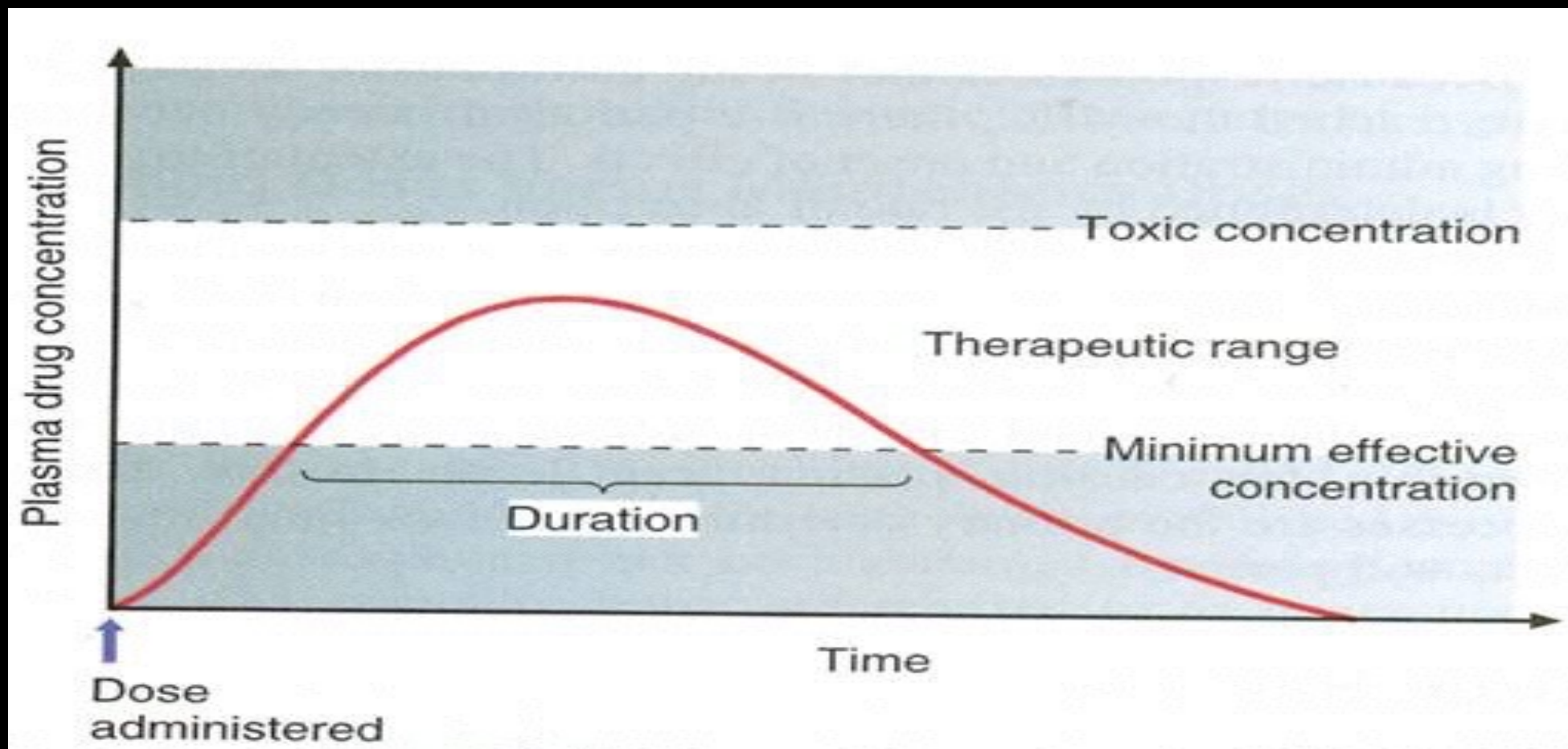
Rischi nella pratica clinica

La somministrazione di BDZ per via IM

- apparentemente rischi minori

ma

- rischio di accumulo legato alle somministrazioni ripetute
- assorbimento molto irregolare e poco prevedibile.



Rischi nella pratica clinica

Resta in conclusione difficile comprendere le ragioni di questa disparità di osservazioni, poiché a fronte di eventi avversi potenzialmente fatali associati all'uso di antipsicotici di prima generazione e di benzodiazepine molto ben documentati in letteratura corrispondono minime annotazioni di sicurezza nelle linee guida, laddove invece abbondano gli inviti alla prudenza riguardo all'uso di antipsicotici di seconda generazione i cui limiti di sicurezza sembrano essere di ben altra rilevanza.



La tossicità cardiovascolare

- La tossicità cardiovascolare da antipsicotici è stata studiata in modo approfondito dopo le segnalazioni di eventi fatali da cause cardiache in seguito all'impiego di antipsicotici, in particolare con antipsicotici di FGA
- Tali eventi sembrano molto meno probabili durante il trattamento con SGA e rappresentano invece una possibilità assolutamente remota durante il trattamento con BDZ



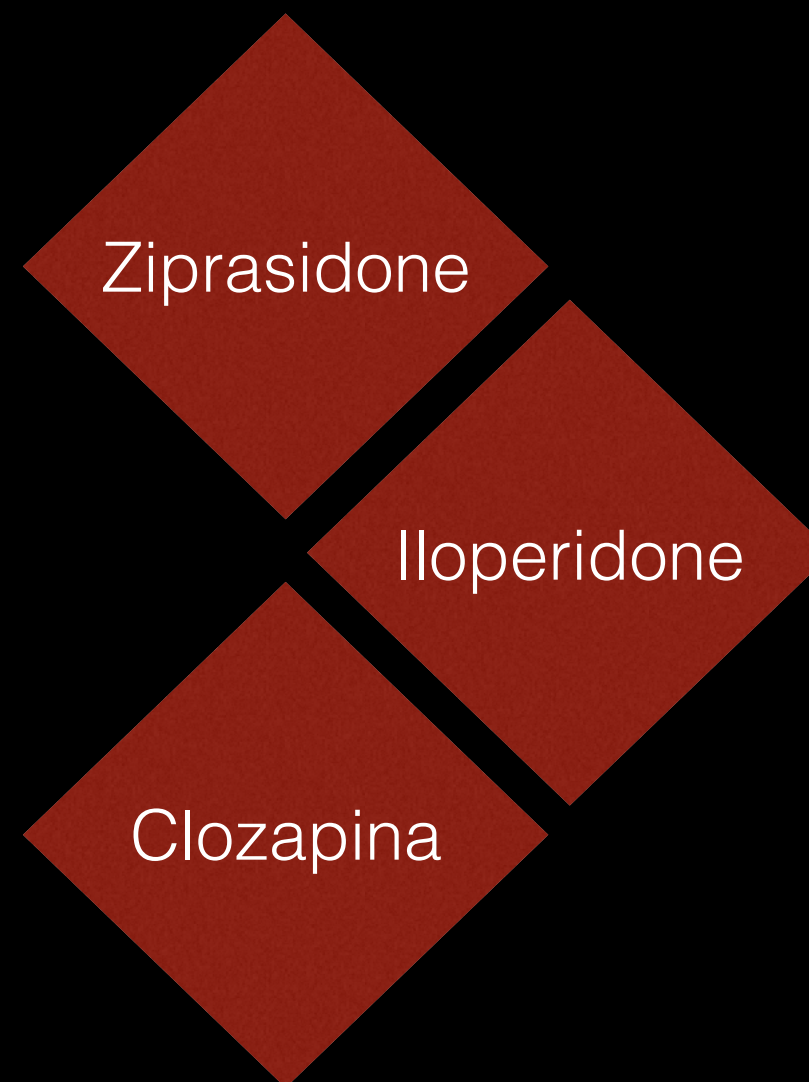
La tossicità cardiovascolare

- Per alcuni autori c'è aumento del rischio di eventi cardiovascolari acuti sia per gli antipsicotici tipici che per quelli atipici

(Ray, Chung, Murray, Hall, & Stein, 2009) (Jolly et al., 2009)

- Altri sostengono che il rischio connesso con l'uso di SGA sia nettamente minore rispetto all'uso dei FGA, in particolare aloperidolo e clorpromazina.

(Leonard et al., 2013)



Effetti Collaterali associati agli Antipsicotici Atipici

Effetto	Clozapina	Olanzapina	Risperidone	Quetiapina	Ziprasidone	Aripiprazolo
<u>Metabolico</u>						
Incermento Ponderale	++++	+++	++	++	+/0	+/0
Dislipidemia	++	+++	+	+	0	0
Sindrome Metabolica	++	++	+	+	0	0
<u>Neurologico</u>						
Sonnolenza o Sedazione	++++	+++	++	+++	+	+
Sintomi Extrapiramidali	0	+	++	0	+	+
<u>Cardiovascolare</u>						
Miocardite/Cardiomiopatia	+/0	0	0	0	0	0
Allungamento del QTc	+/0	+/0	+/0	+	+	0
<u>Ormonale</u>						
Iperprolattinemia	0	+/0	++	0	0	0

modificato da "McIntyre RS, Konarski JZ. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 3:28-36"

Le procedure di sicurezza

- L'impiego degli antipsicotici atipici non può certo risolvere definitivamente né la questione dell'efficacia né quella della sicurezza del trattamento in acuto dell'agitazione psicomotoria, tuttavia il loro indice terapeutico è comunque un progresso inequivocabile rispetto agli antipsicotici convenzionali

Le procedure di sicurezza

- FGA e BDZ valide opzioni per il trattamento dell'agitazione, soprattutto se serve un intervento maggiormente sedativo
- in molti casi la scelta migliore
- procedere con la piena consapevolezza dei possibili rischi
- soprattutto prendendo tutte le precauzioni necessarie

Procedure di Sicurezza per ridurre il rischio di Gravi Effetti Collaterali durante il trattamento IM dell'Agitazione

Farmaco I.M.	Rischio	Riferimenti	Procedura Obbligatoria	Procedura Consigliata
Aloperidolo	Torsione di punta	<i>Meyer-Masseti et al 2010</i> <i>Tisdale et al 2001</i> <i>Hassaballa e Balk 2003</i> <i>Hassaballa et al 2003</i> <i>Jackson et al 1997</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ECG pre trattamento • no terapia combinata con altri antipsicotici • controindicato in cardiopatici • non somministrare con altri farmaci o condizioni che allungano il QT 	<ul style="list-style-type: none"> • ECG post trattamento • dosaggio elettroliti • test tossicologici • esame neurologico
Clorpromazina	Grave ipotensione	<i>Achmed et al 2010</i> <i>Muench e Harner 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> • monitoraggio pressorio 	<ul style="list-style-type: none"> • dose di prova prima della somministrazione • ECG pre trattamento • dosaggio elettroliti
Lorazepam	depressione respiratoria tossicità propilenglicole	<i>Gillies et al 2005</i> <i>Riker e Fraser 2009</i> <i>Cawley 2001</i> <i>Wilson et al 2001</i> <i>Zar et al 2007</i> <i>Arcangeli et al 2005</i>	<ul style="list-style-type: none"> • non somministrare con altri farmaci depressori del drive respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> • test ematici per ricerca acidosi • anion gap • alcol test
Diazepam	depressione respiratoria tossicità propilenglicole	<i>Denaut et al 1974-1975</i> <i>Boomsma et al 2006</i> <i>Arcangeli et al 2005</i> <i>Brice et al 2003</i> <i>Peppers 1996</i> <i>Zar et al 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> • non somministrare con altri farmaci depressori del drive respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> • test ematici per ricerca acidosi • anion gap • alcol test
Midazolam	Depressione respiratoria	<i>Nordt e Clark 1997</i> <i>Boomsma et al 2006</i> <i>Huf et al 2005</i> <i>Spain et al 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> • non somministrare con altri farmaci depressori del drive respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> • consenso informato (farmaco off label) • esami ematici • alcol test
Olanzapina	Depressione cardio-respiratoria in combinazione con BDZ	<i>Wilson et al 2010</i> <i>Wilson et al 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> • evitare associazione con BDZ 	Nessuna
Ziprasidone	prolungamento QT (controverso)	Nessuna	Nessuna	<ul style="list-style-type: none"> • ECG pre trattamento
Aripiprazolo	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Nessuna

Le procedure di sicurezza

- escludere le soluzioni farmacologiche con un rapporto rischio-beneficio sfavorevole
- imprescindibile la raccolta anamnestica prima della somministrazione
- anche l'assenza di informazioni è utile almeno per escludere l'impiego di determinati farmaci



Condizioni ostative (rischio letale) all'utilizzo di un farmaco IM durante il trattamento dell'agitazione in emergenza

CONDIZIONE	CONSIDERAZIONE SULLA SICUREZZA	FARMACO DA EVITARE
abuso di alcol/intossicazione	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
intossicazione da oppioidi	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
condizione medica generale che influisce sulla funzionalità respiratoria	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
condizione medica generale che influisce sulla funzionalità cardiaca	rischio cardiovascolare	FGA
nessuna informazione	possibile rischio cardiovascolare/ allungamento del QT	Aloperidolo
instabilità della funzione respiratoria	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
Delirium	possibile peggioramento	BDZ
intossicazione da stimolanti	rischio cardiovascolare	FGA
ridotta funzionalità renale/cocaina	tossicità propilene glycole	Lorazepam, Diazepam
pre trattamento con BDZ	depressione cardiorespiratoria	Olanzapina

FGA = antipsicotici di prima generazione, BDZ = benzodiazepine

Le procedure di sicurezza

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Bruno Pacciardi, Biagio Cotugno, Cecilia Mainardi



Centro Studi Farfalle di Luce