

Trattamento dei sintomi psichiatrici acuti in pazienti ospedalizzati con infezione da Covid-19 (Draft del 28 aprile 2020)

a cura di Stefano Pini e Bruno Pacciardi
Programma Innovazioni nei Trattamenti Psichiatrici
e Unità Operativa 2 Psichiatria
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

- Data la rapida espansione del virus covid-19 diventa necessario poter intervenire su sintomi psicopatologici acuti in pazienti ospedalizzati per infezione da Covid-19.
- Non esistono ad oggi studi specifici sulla psicopatologia correlata all'infezione da COVID-19. Pertanto l'approccio al trattamento è necessariamente empirico e basato su evidenze non specifiche.
- Questo è un draft iniziale, rilasciato in emergenza e suscettibile di integrazioni. Il documento si limita a fornire alcune informazioni e non ha quindi valore di linea guida. Il draft è stato redatto tenendo conto di analoghi documenti realizzati da colleghi psichiatri che operano in altri ospedali del territorio Italiano.
- In linea con i primi dati della letteratura sull'argomento (Zhu Y et al., 2020) questo progetto si propone inoltre di agevolare la presa in carico ed il follow up in regime di telemedicina nelle aree dedicate ai pazienti covid positivi.
- L'obiettivo del trattamento psico-farmacologico di fase acuta è una prima stabilizzazione sul piano psichico e comportamentale, tale da permettere il proseguimento del normale iter terapeutico nel paziente ricoverato.
- Quanto segue mira quindi a fornire alcune informazioni pratiche per il primo intervento su alcuni dei sintomi psicopatologici che possono presentarsi in tali pazienti.
- In questo draft elenchiamo alcune proposte per il trattamento farmacologico di quattro condizioni che possono presentarsi con maggior frequenza: 1) *delirium ipercinetico*; 2) *delirium ipercinetico nel paziente con decadimento cognitivo*; 3) *agitazione psicomotoria*; 4) *stato ansioso reattivo (ansia situazionale)*.

Quadro clinico	Sintomi prevalenti	Farmaci utilizzabili	Dosaggi	Note	Avvertenze
Delirium ipercinetico	Confusione, agitazione, disorientamento, fenomeni psicosensoriali	Iniziare con Risperidone orale, se non efficace passare a Clorpromazina intramuscolare, se non efficace associare Valproato.	<i>Risperidone</i> : dosaggio complessivo da 0,25 a 1 mg/die. <i>Clorpromazina</i> : dosaggio complessivo da 25 a 200 mg/die. <i>Valproato</i> : dosaggio complessivo da 200 a 750 mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solo se paziente grave e resistente (ad esempio precedente non risposta ai farmaci suddetti) considerare uso di <i>Aloperidolo</i>: dosaggio complessivo da 0,5 a 2 mg/die (rischio prol. Qt) ▪ <i>Dexmedetomidina</i> può essere impiegata nei pazienti ricoverati in UTI previa valutazione rischio/beneficio a cura dell'anestesista 	Valproato: no in epatopatie gravi. impiegato secondo letteratura ma off label. Valutare eventuali interazioni. Clorpromazina: impiegata secondo letteratura ma off label. Valutare rischio di ipotensione Aloperidolo: rischio di prolungamento Qt e torsione di punta
Delirium ipercinetico con decadimento cognitivo	Confusione, agitazione, disorientamento, fenomeni psicosensoriali associati a demenza o compromissione cognitiva già in atto	Iniziare con Risperidone orale, se non efficace passare a Tiapride orale o intramuscolare, se non efficace passare a Clorpromazina intramuscolare	<i>Risperidone</i> : dosaggio complessivo da 0,25 a 1 mg/die. <i>Tiapride</i> : dosaggio complessivo da 50 a 300 mg/die <i>Clorpromazina</i> : dosaggio complessivo da 25 a 200 mg/die.	Come sopra	No Tiapride se prolatinoma o neoplasia mammaria Come sopra per Valproato, Clorpromazina e Aloperidolo
Agitazione psicomotoria	Irrequietezza o tensione interna molto marcata, elevata reattività a stimoli interni ed esterni, eccessiva ed inappropriata attività motoria, irritabilità, tendenza ad aggressività.	Iniziare con Olanzapina orale oppure con Aripiprazolo intramuscolare (a seconda della collaborazione del paziente), se non efficace passare a Clorpromazina intramuscolare, se non efficace associare Valproato.	<i>Olanzapina</i> : dosaggio complessivo da 2,5 a 15 mg die. <i>Aripiprazolo</i> : dosaggio complessivo fino 30 mg/die (da 1 a 3 fl/die) <i>Clorpromazina</i> : dosaggio complessivo da 25 a 200 mg/die. <i>Valproato</i> : dosaggio complessivo da 200 a 750 mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solo se paziente grave e resistente (ad esempio precedente non risposta ai farmaci suddetti) considerare uso di <i>Aloperidolo</i>: dosaggio complessivo da 0,5 a 2 mg/die (rischio prol. Qt) ▪ <i>Dexmedetomidina</i> può essere impiegata in pazienti ricoverati in UTI con valutazione rischio/beneficio a cura dell'anestesista 	Come sopra per Valproato, Clorpromazina e Aloperidolo
Ansia reattiva (Ansia situazionale)	Ansia o preoccupazione eccessiva correlata alla condizione medica in atto. spunti di irritabilità, tensione muscolare, mal di testa da tensione, senso di fatica associato o meno a sintomi somatici.	Iniziare con Pregabalin orale, se non efficace passare a Tiapride (intramuscolare oppure orale), se si sospetta componente depressiva associare Paroxetina (monitorando Qtc).	<i>Pregabalin</i> : (disponibile in cps) dosaggio complessivo da 25 mg a 300 mg die * <i>Tiapride</i> : (disponibile in cp o fl) dosaggio complessivo da 50 a 300 mg/die <i>Paroxetina</i> : (disponibile in gtt o cp) dosaggio complessivo da 5 a 20 mg die **	In caso di vomito, diarrea, dispepsia considerare uso di <i>Levosulpiride</i> : dosaggio complessivo da 25 a 75 mg die	No levosulpiride se prolatinoma o neoplasia mammaria Monitorare Qtc durante uso di paroxetina e/o levosulpiride Se eccessiva attivazione sospendere paroxetina

Agitazione psicomotoria in pazienti con Morbo di Parkinson /Parkinsonismo	Agitazione Psicomotoria (vedi sopra) associata a segni /sintomi di disturbo del movimento da disfunzione del sistema dopaminergico	Iniziare con Quetiapina orale aumentando gradualmente la dose, se non efficace associare Valproato, solo se paziente grave e resistente (ad esempio precedente non risposta ai farmaci suddetti) considerare uso di <i>clorpromazina intramuscolare</i> .	<i>Quetiapina</i> : dosaggio complessivo da 12,5 a 300 mg/die <i>Valproato</i> : dosaggio complessivo da 200 a 750 mg/die. <i>Clorpromazina</i> : dosaggio complessivo da 25 a 200 mg/die	▪ <i>Dexmedetomidina</i> può essere impiegata in pazienti ricoverati in UTI con valutazione rischio/beneficio a cura dell'anestesista	Monitorare Qtc e pressione arteriosa durante impiego di Quetiapina Vedi sopra per quanto riguarda Valproato e Clorpromazina
--	--	---	---	---	--

* = iniziare con 1 cp da 25 mg per due volte al giorno, poi possibile aumentare di 50 mg al giorno (in 2 o 3 somministrazioni)

** = iniziare con ¼ di cp (ovvero 5mg) per 2 giorni, poi possibile aumentare di 10 mg ogni 2 giorni (in 2 somministrazioni)

Considerazioni cliniche in merito alla sicurezza del trattamento

Le benzodiazepine possono causare depressione respiratoria e dovrebbe esserne evitato o limitato il più possibile l'impiego in questa tipologia di pazienti ad alto rischio di compromissione respiratoria. Se si reputa clinicamente necessario, preferire l'utilizzo al bisogno di farmaci a breve emivita.

Gli antipsicotici non sono del tutto esenti dal rischio di depressione respiratoria. Il loro utilizzo (e soprattutto l'associazione tra antipsicotici) dovrebbe essere limitato ai casi di maggiore gravità e/o farmaco resistenza.

Altri antipsicotici oltre a quelli menzionati (es paliperidone, quetiapina) avrebbero caratteristiche potenzialmente utili, ma servono ulteriori evidenze in questa specifica popolazione di pazienti.

Nei pazienti COVID in trattamento farmacologico il prolungamento del QTc è possibile sia con cloroquina/idrossicloroquina, sia con alcuni antibiotici ed anti virali. Tra gli antipsicotici è preferibile quindi evitare aloperidolo e optare per farmaci a minor rischio di prolungamento QTc (es aripiprazolo).

L'utilizzo di farmaci come dexmedetomidina è da riservarsi a pazienti in terapia intensiva con valutazione clinica e del rapporto rischi/benefici da parte del medico anestesista

Tutti gli antidepressivi triciclici ed alcuni antidepressivi ad azione serotoninergica (es. citalopram, escitalopram) sono da considerarsi a rischio di prolungamento del Qtc e dovrebbe esserne evitato o limitato il più possibile il loro impiego in questa tipologia di pazienti. Resta possibile l'impiego di levosulpiride e paroxetina, sempre monitorando il Qtc

Farmaci comunemente impiegati nel trattamento dei pazienti con infezione da COVID quali: Lopinavir/Ritonavir, Cloroquina/idrossicloroquina, Doxorubicina, Ceftriaxone possono avere interazioni clinicamente significative con gli psicotropi comunemente impiegati. A tale proposito si rimanda al lavoro di G. Ostuzzi e coll di cui alleghiamo tabella (vedi oltre).

Altri farmaci comunemente impiegati nell'infezione da COVID quali: acetilcisteina, cortisonici per via orale o inalatoria, antibiotici (in particolare ceftriaxone, amoxicillina/acido clavulanico, piperacillina/tazobactam), tocilizumab hanno interazioni meno significative con gli psicotropi e non sono stati tabulati.

Bibliografia Essenziale:

Liverpool drugs interaction group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. 16 March 2020. Available: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Pavone F, Fagiolini A. Terapia psicofarmacologica per Delirium in pazienti COVID-19+. 10 March 2020.

Taylor DM, Barnes TRE, Young AH (eds). The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition. 2018. Publisher: Wiley-Blackwell.

WHO. Guidelines for the management of physical health conditions in adults with severe mental disorders. 2018. Available: https://www.who.int/mental_health/evidence/guidelines_physical_health_and_severe_mental_disorders/en/

www.drugbank.ca/drugs

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

www.drugs.com/drug_interactions.html

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

	Sedazione	Lopinavir/Ritonavir	Cloroquina/Idrossicloroquina	Antibiotici più utilizzati*	Note
BENZODIAZEPINE					
Etizolam	+	↑ ETI via CYP3A4			Emivita <6h
Triazolam	++	↑ TRI via CYP3A4			Emivita <6h
Zolpidem	++	↑ ZOL via CYP3A4		↑ ZOL con CLR via CYP3A4	Emivita <6h
Bromazepam	+	↑ BRO (lieve)			Emivita 10-20h
Lormetazepam	+++				Emivita 10-20h
Lorazepam	++				Emivita 6-20h
Delorazepam	++	↑ DEL via CYP3A4			Emivita 6-20h
Alprazolam	+	↑ ALP via CYP3A4			Emivita 6-20h
Diazepam	++	↑ DIA via CYP3A4			Emivita >20h
Flurazepam	+++	↑ FLU via CYP3A4			Emivita >20h
Clonazepam	+++	↑ DIA via CYP3A4			Emivita >20h
ANTIDEPRESSIVI					
Sertralina		↑ SER via CYP3A4		↑ SER via CYP3A4 con CLR	
Citalopram		↑ CIT via CYP3A4	↑ QTc	↑ QTc con AZI e CLR	
Escitalopram		↑ CIT via CYP3A4	↑ QTc	↑ QTc con AZI e CLR	
Paroxetina	+	↑ PAR via CYP2D6	↑ PAR via CYP2D6 (lieve)	↑ QTc con SULF e AZI (lieve); ↑ PAR via CYP3A4 con CLR	
Mirtazapina	+++	↑ MIR via CYP3A4		↑ MIR via CYP3A4 con CLR	
Bupropione		↓ BUP via CYP2B6	↑ CLOR via CYP2B6		
Vortioxetina		↑ VOR via CYP2D6			
Venlafaxina		↑ VEN via CYP3A4	↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI (lieve) e CLR; ↑ VEN via CYP3A4	
Duloxetina		↑ DUL via CYP2D6	↑ DUL via CYP2D6		
Amitriptilina	+++	↑ AMI via CYP3A4		↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Trazodone	+++	↓ RITONAVIR via MDR1; ↑ TRA via CYP3A4		↑ QTc con SULF, TRIM e AZI; ↓ TRAZ con SULF (lieve); ↑ TRAZ via CYP3A4 con CLR	
Clomipramina	++	↑ CLOM via CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con AZI, CLR, SULF e TRIM	
ANTIPISICOTICI					
Tiapride	++		↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI	Metabolismo renale. Uso EV consentito.
Aloperidolo	+	↑ ALO via CYP2D6; ALO+RITONAVIR ↑ QTc	↑ ALO via CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Promazina	+++	↑ PRO via CYP2D6	↑ PRO via CYP2D6; ↑ QTc	↑ tossicità del SULF; ↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Clorpromazina	+++	↑ CLOR via CYP2D6	↑ CLOR via CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Clotiapina	+++		↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI	
Risperidone	+	↑ RIS via MDR1	↑ RIS via CYP2D6 (lieve)	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI e CLR (lieve)**	
Paliperidone	+				Metabolismo renale
Olanzapina	++	↓ OLA	↑ QTc**	↑ QTc con CLR (lieve) **	
Quetiapina	++	↑ QUE via CYP3A4; ↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con AZI e CLR; ↑ QUE con CLR	
Aripiprazolo		↑ ARI via CYP3A4	↑ ARI via CYP2D6 (lieve)	↑ QTc con AZI** ↑ ARI via CYP3A4	
Pimozide	+	↑ QTc	↑ QTc	↑ PIM via CYP3A4 con CLR, AZI ↑ QTc con CLR e SULF	
Lurasidone	+	↑ tossicità LUR via CYP3A4		↑ LUR via CYP3A4 con CLR	
Clozapina	+++	↑ QTc	↑ rischio agranulocitosi; ↑ QTc; ↑ CLO (lieve)	↑ QTc con AZI; ↑ rischio agranulocitosi con SULF; ↑ CLO con CLR (lieve)	
Asenapina	+	↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con AZI, CLR e SULF	
STABILIZZATORI					
Pregabalin	+				
Valproato sodico	+	↓ VALP (lieve)		↑ SULF (lieve)	
Litio		↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con CLR e SULF (lieve)	
Carbamazepina		↓ LOPINAVIR e ↑ CARB via CYP3A4		↑ tossicità CARB; ↓ SULF e TRIM	
Lamotrigina		↓ LAM			
Gabapentin	+				

☐ L'effetto riportato è potenzialmente rilevante. Tale associazione va attentamente valutata e monitorata.

☑ L'effetto riportato è ad alto rischio clinico. Tale associazione va preferibilmente evitata.

* Abbreviazioni: sulfamethoxazole (SULF); trimethoprim (TRIM); azithromycin (AZI); clarithromycin (CLR)

** Secondo le linee guida Maudsley il rischio di prolungamento del QTc è basso per RIS, PALI, OLA e verosimilmente nullo per ARI e LUR

Tabella
riprodotta
Documento
redatto da:
Giovanni
Ostuzzi;
Francesco
Amaddeo;
Giulia
Michencigh;
Corrado
Barbui –
Università di
Verona