



# L'APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA DEGLI ANTIPSIKOTICI ATIPICI

gli aspetti clinici, farmacologici, sociali e la sostenibilità economica

Crowne Plaza  
Castellammare di Stabia

25  
ottobre  
2012  
ore 8.30

## **IL PAZIENTE NELLA FASE ACUTA**

**Michele Fabrazzo**

**Clinica Psichiatrica**

**Università di Napoli - SUN**

# Emergenze Psichiatriche: definizioni e problematiche generali

- Le definizioni di "urgenza" in psichiatria sono numerose e spesso contrastanti: variano in base ai diversi punti di vista sul problema, con importanti ricadute sull'approccio clinico.
- 1) **Definizione Medica Generale:** situazione seria e acuta che richiede un immediato trattamento.
- 2) **Definizione Autori Anglosassoni:** compromissione del funzionamento mentale di un individuo a un livello che impedisce l'adattamento relazionale del paziente con la famiglia e le persone significative del suo ambiente. L'intervento è per evitare un danno permanente a queste persone, o per riportare una situazione compromessa a un livello che consenta interventi più usuali in un secondo momento.
- 3) **Definizione Autori francesi:** la reaction d'urgence è scatenata dall'angoscia del soggetto e/o dell'ambiente, talvolta del medico che decide il ricovero, o, ancora, l'urgenza è la risposta sociale, collettiva alla crisi che ha raggiunto un determinato livello: è questa risposta che conferisce alla crisi il suo carattere di urgenza.
-

# L'emergenza psichiatrica: confronto con quella medica

	L'EMERGENZA IN MEDICINA	L'EMERGENZA IN PSICHIATRIA
<b>CHI RICHIEDE L'INTERVENTO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- il paziente, direttamente o tramite altre persone, per se stesso</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- raramente il paziente</li><li>- più spesso: familiari, vicini di casa, polizia, operatori che chiedono provvedimenti nei confronti di un paziente che non sempre condivide questa iniziativa e la accetta</li></ul>
<b>PROBLEMA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- sintomi acuti</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- sintomi psichiatrici acuti</li><li>- ma anche: tensioni relazionali, problemi sociali, comportamenti disturbanti, problemi di natura non psichiatrica</li></ul>
<b>COMPITI DELL'INTERVENTO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- raccolta di un'anamnesi medica</li><li>- valutazione e obbiettivizzazione dei sintomi con strumentazione adeguata</li><li>- diagnosi</li><li>- provvedimenti terapeutici</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-raccogliere notizie</li><li>- stabilire la natura del problema</li><li>-valutazione del caso</li><li>-orientamento diagnostico</li><li>-valutazione delle risorse</li><li>- prendere decisioni</li></ul>

# Emergenze Psichiatriche: definizioni e problematiche generali

- **A. Urgenze Psichiatriche:**  
Qualsiasi condizione di grave e acuta sofferenza psichica che comporti la necessità di una valutazione clinica di un medico per impostare un adeguato percorso diagnostico-terapeutico
- **B. Emergenze Psichiatriche:**  
Situazioni in cui si verifica la rottura di un equilibrio con l'ambiente e lo scompensamento delle relazioni psicosociali, che presuppone una rapida risposta dell'organizzazione sociale per evitare la crisi.
- Vanno distinte da:
  - urgenze pseudo-psichiatriche, secondarie a patologia organica
  - urgenze pseudo-somatiche, in cui la sofferenza psicologica si manifesta con disturbi organici
  - pseudourgenze psichiatriche, spesso derivanti da difficoltà relazionali con l'ambiente familiare

# URGENZE/EMERGENZE IN PSICHIATRIA

- Condizione clinica significativa/disagio psicosociale (crisi individuali; situazioni psicosociali difficili)
- Commistione di aspetti clinici ed aspetti psicosociali
- Comorbidità medica e psichiatrica (il 5-30% delle patologie mediche si presenta con associati disturbi psichici)
- Inappropriatezza della domanda (tossicomania, alcolismo, condotte delinquenti, problemi di ordine pubblico)

Le urgenze realmente legate alla comparsa o allo scompenso di una patologia psichiatrica sono circa il 30-40% di quelle per cui viene richiesto l'intervento dello psichiatra

# Definizione di paziente acuto

Secondo le *Linee Guida per l'urgenza e il ricovero (APA, 1994)*, possiamo individuare come cause più frequentemente correlate ad un'emergenza psichiatrica, le seguenti:

- ✓ **Condizioni psicotiche di esordio**, come Disturbo Bipolare e Disturbi Schizofrenici;
- ✓ **Gravi Disturbi Depressivi**;
- ✓ **Tentativi di Suicidio** (il suicidio rappresenta la prima causa di morte nella fascia di età 0-18, negli USA e nella maggior parte dei paesi europei. Negli ultimi 50 anni, queste cifre sono aumentate vertiginosamente nelle fasce di età più giovani).

# Definizione di paziente acuto

- ✓ Gravi disturbi del comportamento in fase di acuzie;
- ✓ Disturbi da Tossicodipendenze in fase di acuzie e di intossicazione;
- ✓ Disturbi alimentari (i.e. Anoressia Nervosa) non trattabili o con grave rischio attuale di vita;
- ✓ Gravi condizioni psicosomatiche;
- ✓ Gravi condizioni invalidanti di Disturbo Ossessivo Compulsivo o di Fobia Complessa;
- ✓ Condizioni di Disabilità Cronica (ad es. il Ritardo Mentale) in cui insorgano gravi disturbi emozionali con discontrollo degli Impulsi e stato di Agitazione Psicomotoria;
- ✓ Disturbi della Personalità in Adolescenza con discontrollo comportamentale.

# Quali numeri? Analisi SDO 2010

- ✓ In Italia nel 2010 sono state registrate **11.294.892 SDO**, di cui **7.374.765** hanno riguardato attività per acuti in regime ordinario
- ✓ Di queste, il gruppo “**Malattie e disturbi mentali**” occupa il 4° posto (**159.377**, 2,2%), ma la stragrande maggioranza riporta “**psicosi**”, con ben **89.563 SDO**.
- ✓ La “**psicosi**” è all’**8° posto** in assoluto fra tutti i DRG riportati per i pazienti acuti (ugualmente distribuiti fra Schizofrenia e Disturbi dell’umore)

# Che qualità in Campania?

## Analisi SDO 2010

	% riammissioni non programmate per <b>schizofrenia</b> sul totale delle dimissioni per schizofrenia	% riammissioni non programmate per <b>disturbo bipolare</b> sul totale delle dimissioni per disturbo bipolare
<b>CAMPANIA</b>	<b>10,71</b>	<b>4,73</b>
		<b>32%</b>
<b>ITALIA</b>	<b>13,15</b>	<b>7,06</b>

(4) OECD Health Care Quality Indicators - ADMRSCHA. Dimissioni in Regime ordinario con diagnosi principale o prime due diagnosi secondarie di "Schizofrenia" (codici ICD-9-CM 295.\*\*\*) con età  $\geq 15$  anni.

Si considerano riammessi i pazienti ricoverati dopo meno di 30 giorni dalla precedente dimissione, con stessa diagnosi e ricovero non programmato.

(5) OECD Health Care Quality Indicators - ADMRBIPA. Dimissioni in Regime ordinario con diagnosi principale o prime due diagnosi secondarie di "Disturbo bipolare" (codici ICD-9-CM 296.2-296.8) con età  $\geq 15$  anni.

Si considerano riammessi i pazienti ricoverati dopo meno di 30 giorni dalla precedente dimissione, con stessa diagnosi e ricovero non programmato.

# Cosa può averci guidato ad ottenere questa qualità?

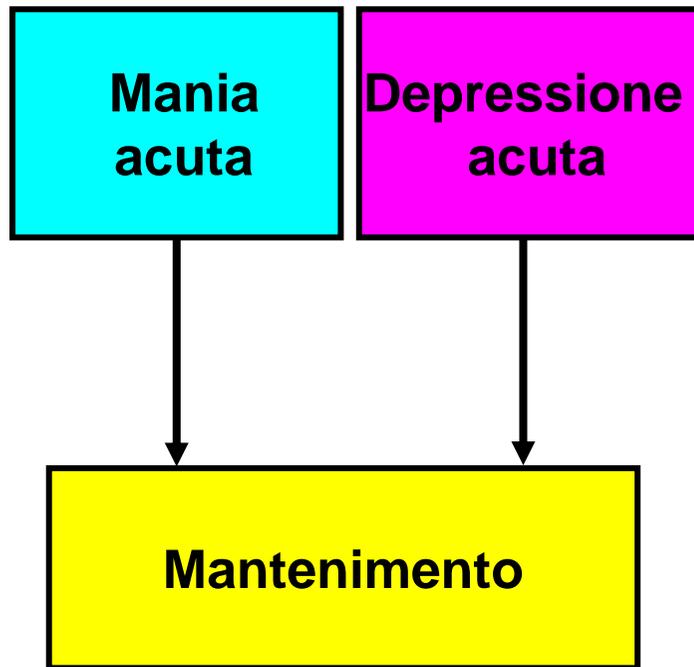
- ✓ Trattamenti migliori?
- ✓ Linee guida?..... ma quali?
- ✓ APA..... WFSBP.... CANMAT...?



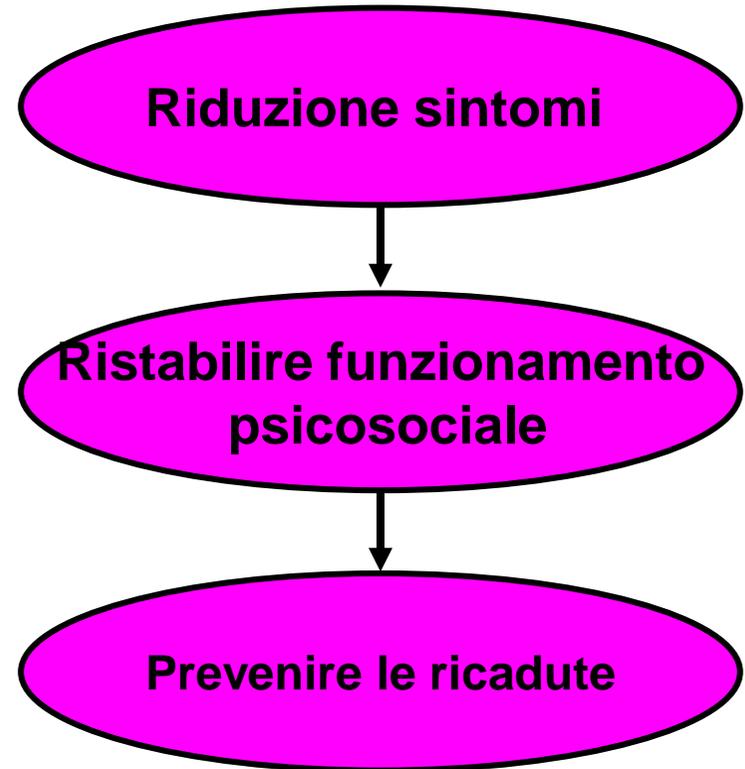
**GUIDELINES**

# **DISTURBO BIPOLARE: OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO**

## **Fase di trattamento**

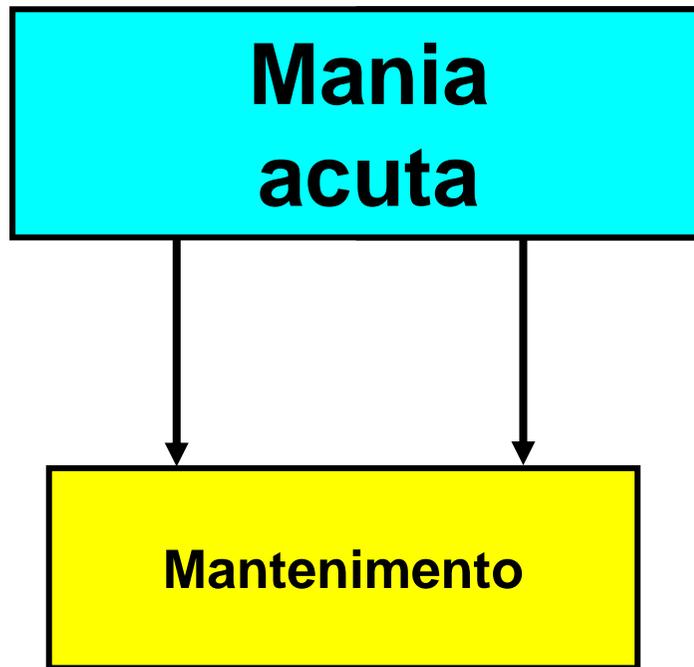


## **Obiettivi**

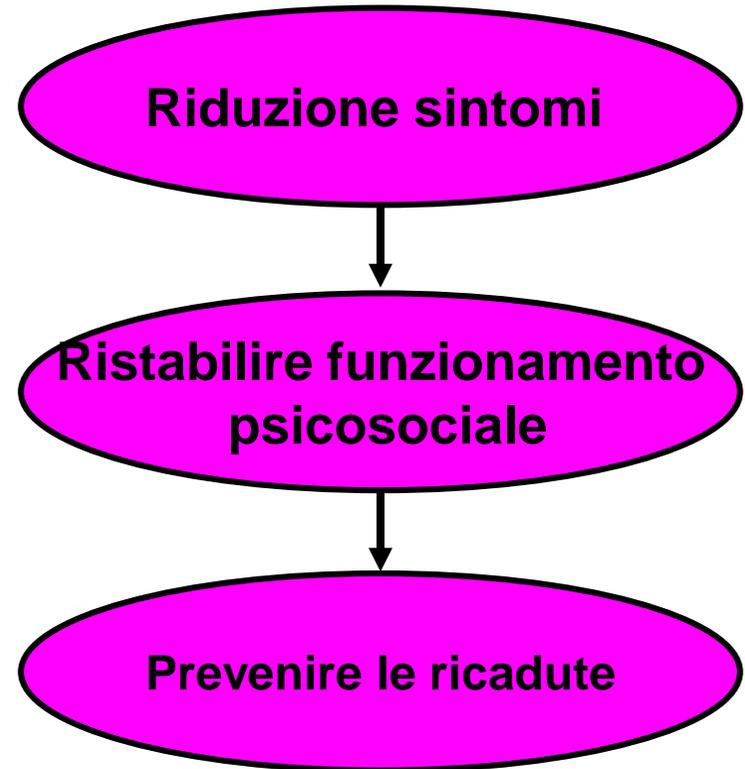


# **DISTURBO BIPOLARE: OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO**

**Fase di trattamento**



**Obiettivi**





## American Psychiatric Association Practice Guidelines

American Psychiatric Association (APA) practice guidelines provide evidence-based recommendations for the assessment and treatment of psychiatric disorders.

[APA Steering Committee on Practice Guidelines | Statement of Intent | Copyright, Citation, and Disclaimer | Introduction](#)

[APA Guideline Development Process](#) - APA began developing practice guidelines in 1991. Practice guidelines are defined as systematically developed documents in a standardized format that present patient care strategies to assist psychiatrists in clinical decision making. [[Read More](#)]

[Psychiatric Evaluation of Adults](#)

[Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder](#)

[Alzheimer's Disease and Other Dementias](#)

**[Bipolar Disorder](#)**

[Borderline Personality Disorder](#)

[Delirium](#)

[Eating Disorders](#)

[HIV/AIDS](#)

[Major Depressive Disorder](#)

[Obsessive-Compulsive Disorder](#)

## Treatment of Patients With Bipolar Disorder

### Practice Guidelines

#### Guideline Watch (November 2005)

#### Practice Guideline (April 2002)

This guideline is more than 5 years old and has not yet been updated to ensure that it reflects current knowledge and practice. In accordance with national standards, including those of the Agency for Healthcare Research and Quality's [National Guideline Clearinghouse](#), this guideline can no longer be assumed to be current. The November 2005 Guideline Watch associated with this guideline provides additional information that has become available since publication of the guideline, but it is not a formal update of the guideline.

#### Quick Reference Guide

PDF files are available for each Practice Guideline component. Click the links above, then click the PDF icon in the toolbox at the top right.



**GUIDELINES**

**The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania**

**First choice medication:**  
Choose monotherapy with a CE “A”, RG “1” medication, considering: ...erity

Table V. Categories of evidence (CE) and grade of recommendation (RG) for pharmacological treatment of acute mania (in alphabetical order within one category of evidence).

Medication	Category of evidence (CE)	Recommendation Grade
Aripiprazole	A	1
Asenapine	A	2
Carbamazepine	A	2
Haloperidol	A	2
Lithium	A	2 <sup>7</sup>
Olanzapine	A	2
Quetiapine	A	2
Risperidone	A	1
Valproate	A	1 <sup>9</sup>
Ziprasidone	A	1 <sup>10</sup>

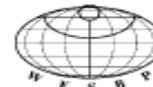
Full response  
medication  
beyond

Partial response after 2 weeks. Continue on first choice medication, optimize dosage

No response after 2 weeks. Switch to another first choice medication.  
In severe mania: Consider combination

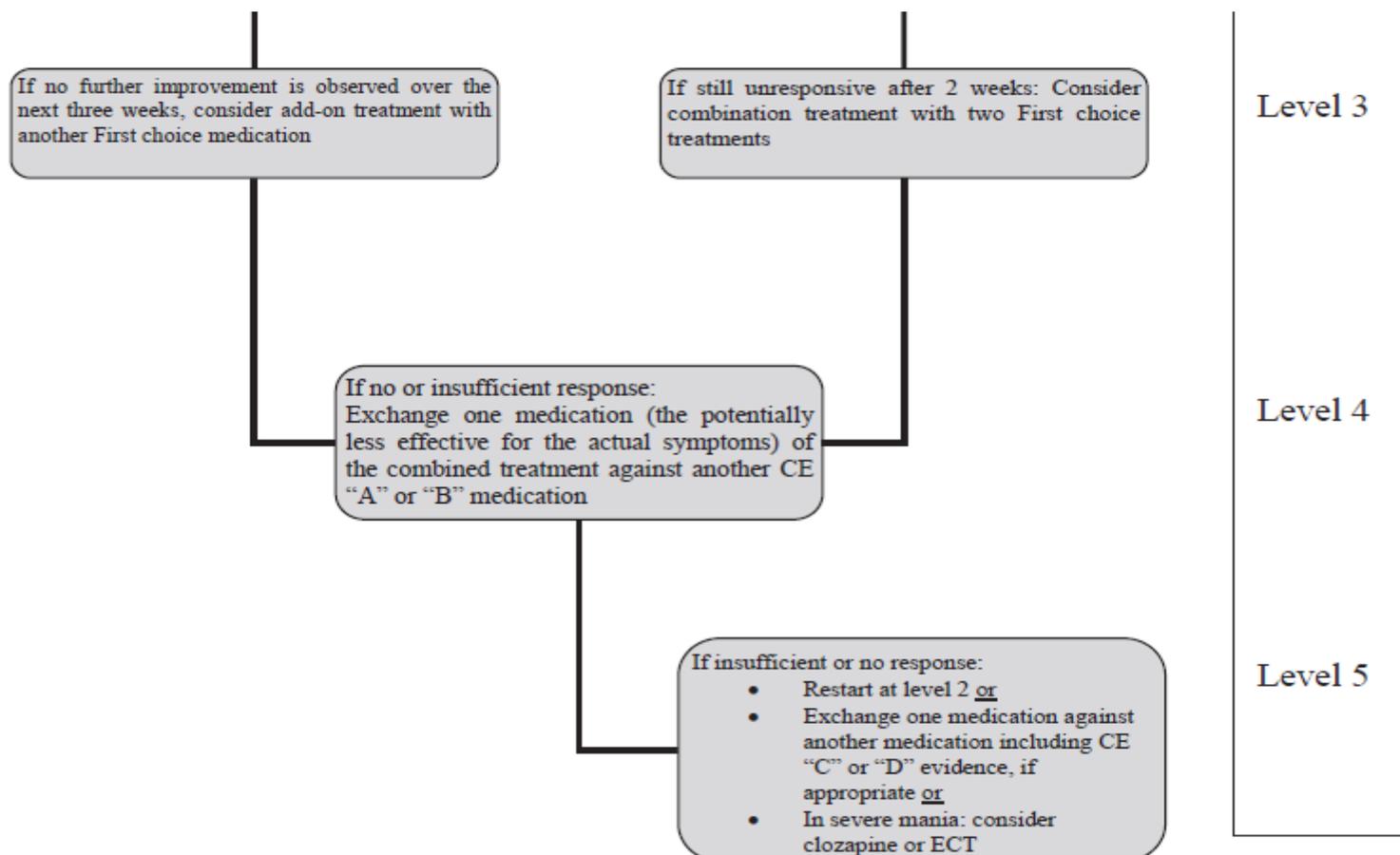
Level 1

Level 2



## GUIDELINES

### The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania



## Guidelines Update

# Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009

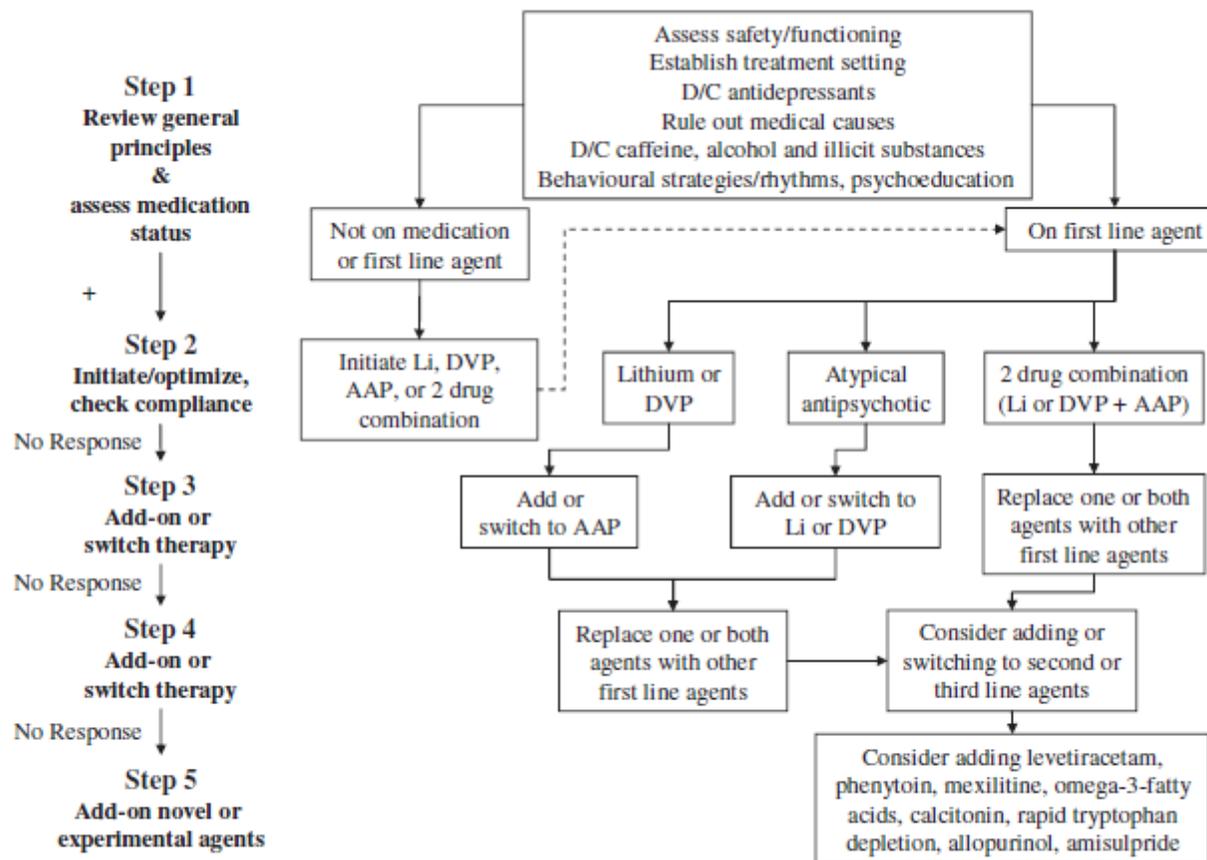


Fig. 3.1. Treatment algorithm for acute mania.

D/C = discontinue; Li = lithium; DVP = divalproex; AAP = atypical antipsychotic.

## Guidelines Update

# Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009

Table 3.3. Recommendations for pharmacological treatment of **acute mania**

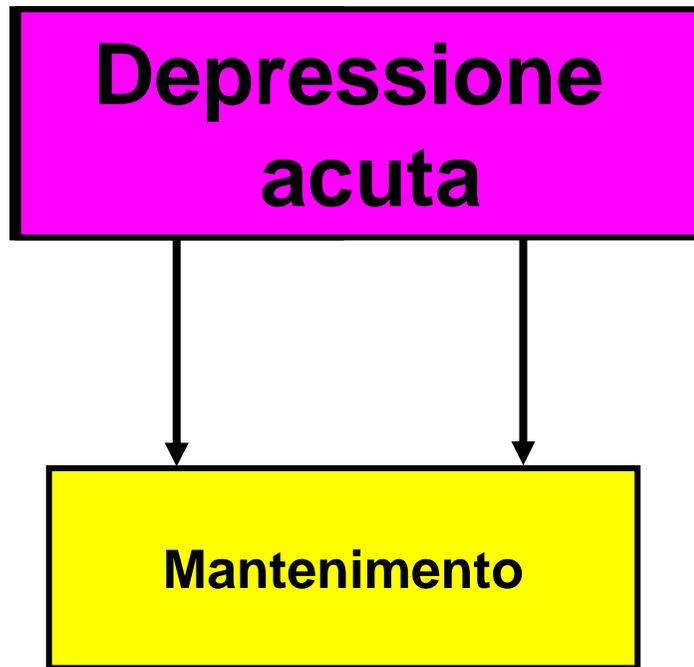
First line	Lithium, divalproex, olanzapine, risperidone, quetiapine, <b>quetiapine XR<sup>a</sup></b> , aripiprazole, ziprasidone, lithium or divalproex + risperidone, lithium or divalproex + quetiapine, lithium or divalproex + olanzapine, <b>lithium or divalproex + aripiprazole<sup>a</sup></b>
Second line	Carbamazepine, ECT, lithium + divalproex, <b>asenapine<sup>a</sup></b> , <b>lithium or divalproex + asenapine<sup>a</sup></b> , <b>paliperidone monotherapy<sup>a</sup></b>
Third line	Haloperidol, chlorpromazine, lithium or divalproex + haloperidol, lithium + carbamazepine, clozapine, <b>oxcarbazepine<sup>a</sup></b> , <b>tamoxifen<sup>a</sup></b>
Not recommended	Monotherapy with gabapentin, topiramate, lamotrigine, verapamil, tiagabine, risperidone + carbamazepine, <b>olanzapine + carbamazepine<sup>a</sup></b>

ECT = electroconvulsive therapy.

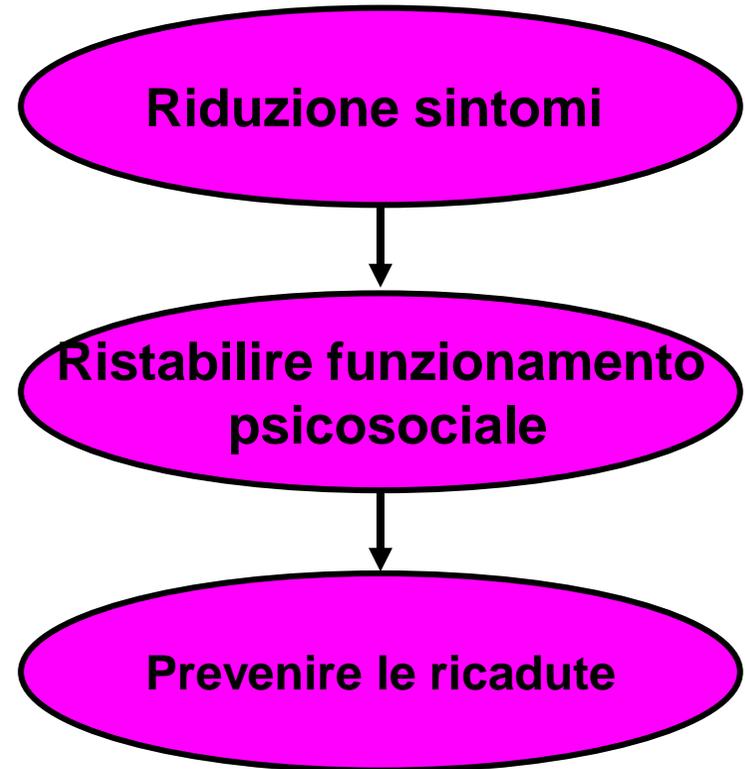
<sup>a</sup>New.

# **DISTURBO BIPOLARE: OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO**

**Fase di trattamento**



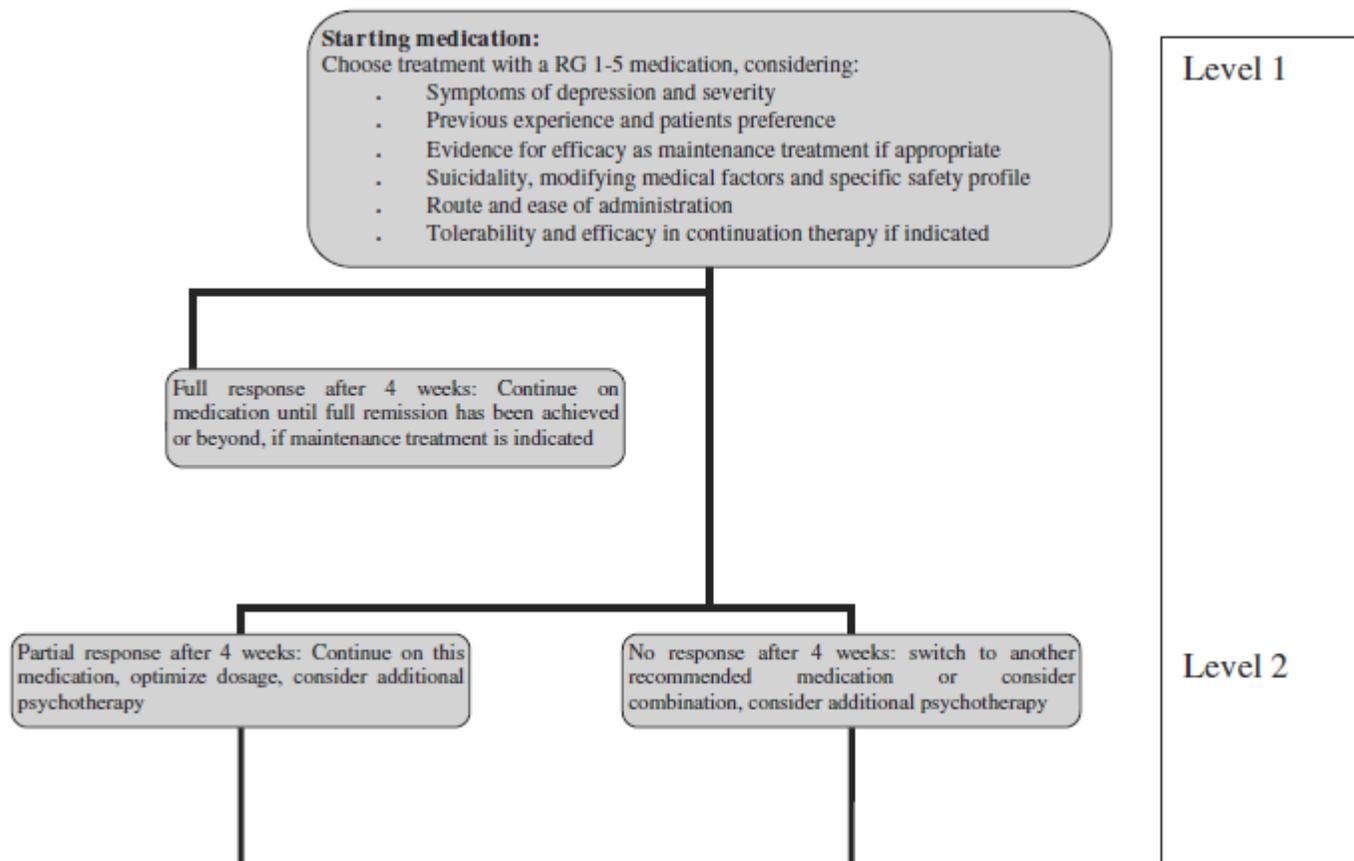
**Obiettivi**

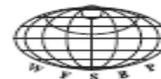




## GUIDELINES

# The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression





## GUIDELINES

### The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression

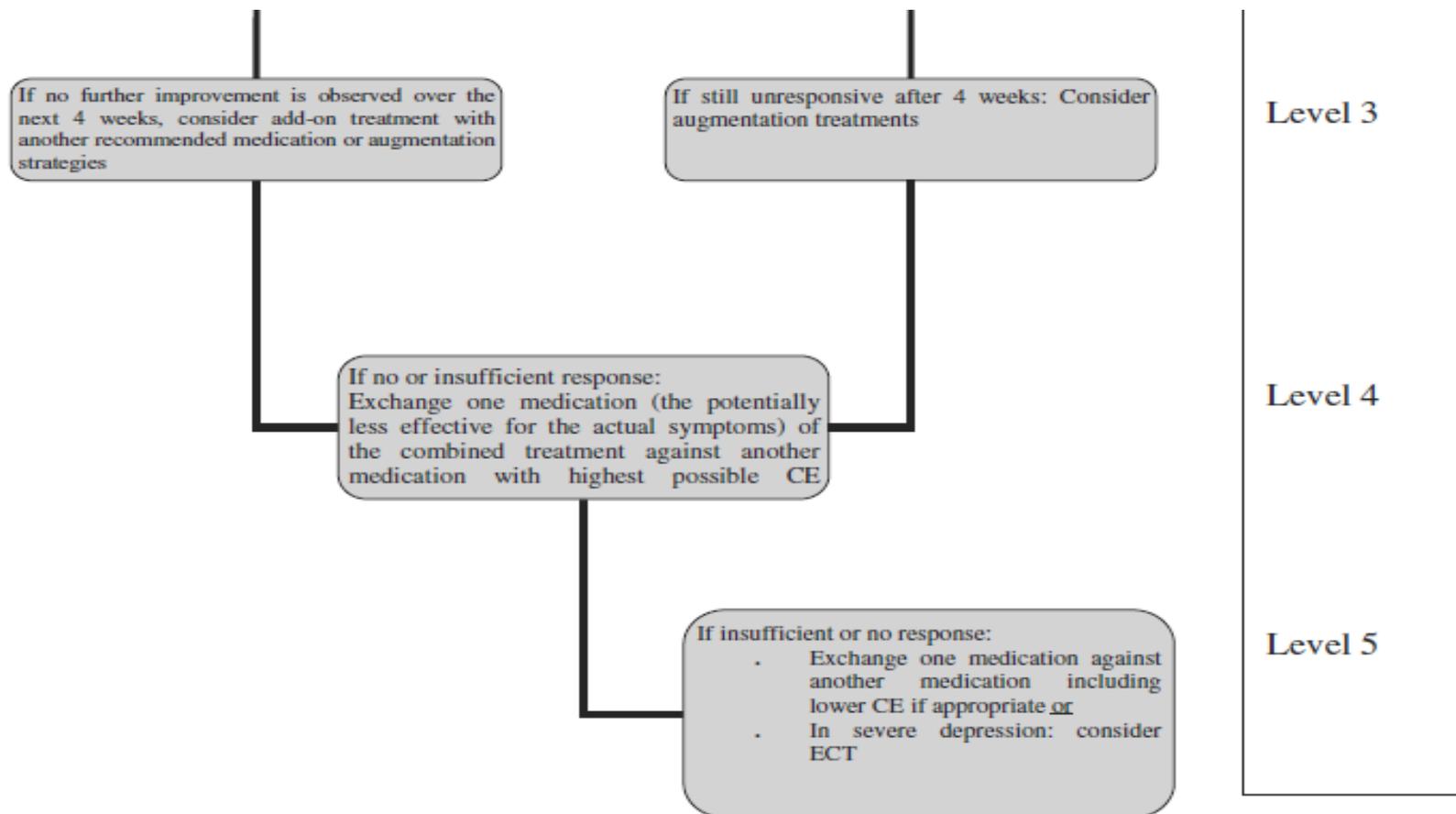


Figure 1. Treatment algorithm as suggested by the WFSBP taskforce. This algorithm applies to bipolar I depression of initially moderate severity, and may vary in mild or severe depression. CE: category of evidence; RG: recommendation grade (see Tables II and III).



## GUIDELINES

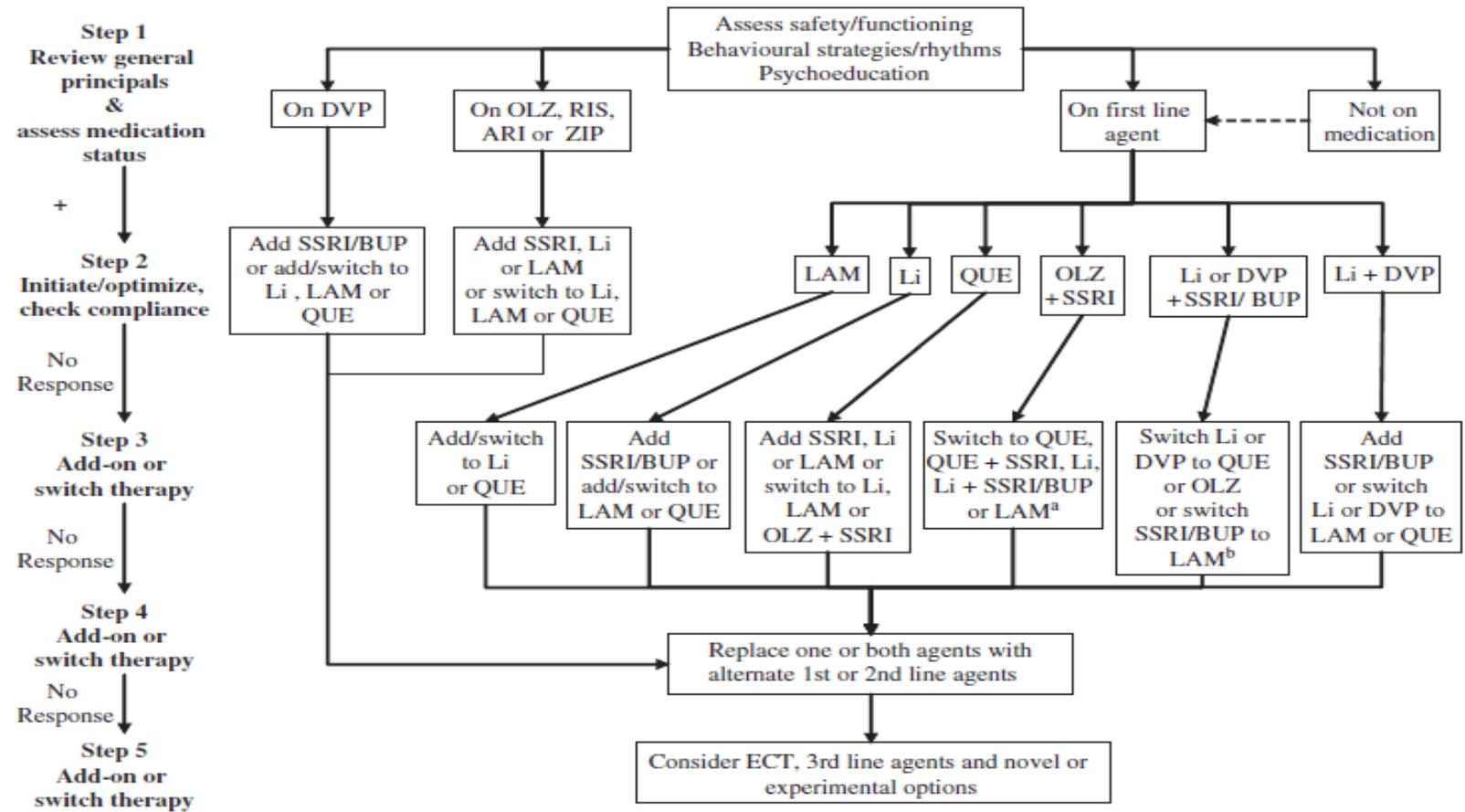
# The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression

Table III. Categories of evidence (CE) and grade of recommendation (RG) for pharmacological and physical treatments used in acute Bipolar I depression (in alphabetical order within one category of evidence)

Medication	Category of Evidence (CE)	Recommendation Grade (RG)	Critical references and comments	Dose ranges or maximum dosages used in studies
<b>Monotherapies</b>				
Quetiapine	A	1	(Young et al. 2008; McElroy et al. 2008; Suppes 2008; Thase et al. 2006; Calabrese et al. 2005)	300–600 mg
Fluoxetine <sup>1</sup>	B	3	(Cohn et al. 1989; Tohen et al. 2003) No increased rate of TEAS with accompanying antimanic drug, but unclear in monotherapy	20–50 mg
Lamotrigine	B	3	(Calabrese et al. 2008; Brown et al. 2008; Geddes et al. 2009; Frye et al. 2000; van der Loos et al. 2009)	50–200 mg
Olanzapine	B	3	(Tohen et al. 2003)	5–20 mg
Valproate	B	3	(Davis et al. 2005; Ghaemi et al. 2007; Sachs et al. 2002)	Serum level 70–90 mg/l

**Guidelines Update**

**Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009**



**Fig. 4.1. Treatment algorithm for the management of bipolar I depression.**  
 DVP = divalproex; OLZ = olanzapine; RIS = risperidone; ARI = aripiprazole; ZIP = ziprasidone; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; BUP = bupropion; Li = lithium; LAM = lamotrigine; QUE = quetiapine; ECT = electroconvulsive therapy.  
<sup>a</sup>Or switch the SSRI to another SSRI.  
<sup>b</sup>Or switch the SSRI or BUP to another SSRI or BUP.

# STABILIZZATORE DELL'UMORE

## Definizione ideale:

- ✓ Efficace nella fase maniacale
- ✓ Efficace nella fase depressiva
- ✓ Efficace nella fase di mantenimento (riduce la frequenza e/o la gravità delle ricadute maniacali e depressive)
- ✓ Non peggiora la mania/depressione o induce viraggio o cicli rapidi

## Definizioni pratiche:

- ✓ restrittiva: efficace in almeno due fasi del disturbo bipolare
- ✓ ampia: efficace in almeno una delle fasi del disturbo bipolare senza indurre un aumento di frequenza e di intensità delle altre fasi

# IL LITIO NEL DISTURBO BIPOLARE

## MANIA

Efficacia documentata, in particolare nella mania con euforia

## DEPRESSIONE

Efficacia variabile, poichè la risposta è spesso incompleta

## PROFILASSI

E' considerato il trattamento di 1° scelta nella profilassi

**Indicazioni: stati di eccitamento e depressione, psicosi maniaco depressive e depressive croniche, profilassi delle ricadute maniacali e depressive**

antipsicotici per la gestione di pazienti agitati o con sintomi psicotici associati

Farmaco di prima scelta secondo APA

> 0.8 mEq/L

Efficacia specifica nel ridurre il rischio suicidario in soggetti con depressione bipolare

pazienti trattati con Litio e dell'81% in quelli trattati con placebo

# LIMITI EFFICACIA DEL LITIO

## Resistenza al trattamento:

- stati misti
- decorso tipo DMI
- mania disforica
- cicli rapidi
- abuso di sostanze
- comorbidità con disturbi della personalità

## Eventi Avversi:

poliuria, polidipsia, ipotiroidismo, tremori, declino cognitivo, nefrotossicità, disturbi G.I., aumenti peso

## Monitoraggio Ematico

# LA CARBAMAZEPINA NEL DISTURBO BIPOLARE

## MANIA

Efficacia documentata, in particolare nella mania disforica (600-1800 mg/die)

## DEPRESSIONE

Non raccomandata in monoterapia  
Pochi studi mostrano un'efficacia superiore al

## PROFILASSI

Efficacia generalmente minore rispetto al litio nella prevenzione mania e episodi misti

## Indicazioni: MANIA

maniacale che non tollerano questi farmaci, o che non rispondono ad essi, o in cui essi sono controindicati

Response Rate: 50% (= Valproato)

30%

litio nei pazienti senza familiarità per disturbo bipolare

Buon profilo di efficacia nei cicli rapidi

# IL VALPROATO NEL DISTURBO BIPOLARE

## MANIA

Efficacia su mania euforica analoga al Litio

## DEPRESSIONE

Efficacia antidepressiva molto limitata

## PROFILASSI

Efficacia nella prevenzione mania associata a bipolare

**Indicazioni: TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLA MANIA CORRELATA AL DISTURBO BIPOLARE**

Preditori di risposta:  
bipolare II, storia familiare positiva,  
assenza assunzione litio

Response Rate: 50%

Dose: 1000-2000 mg/die

La percentuale di risposta è al di sotto del 30%

Può essere associato o usato in alternativa al litio

# LA LAMOTRIGINA NEL DISTURBO BIPOLARE

Trattamento di prima scelta in alternativa al litio nel trattamento della depressione bipolare e nella profilassi delle ricadute depressive

Evidenze meno consistenti nel ritardare la comparsa di episodi maniacali, ipomaniacali o misti

Lenta Titolazione

Eventi Avversi:

vertigini, atassia, nausea, vomito, sonnolenza, rash cutanei ,pigmentazione retina, diplopia

**Indicazione: PREVENZIONE EPISODI DEPRESSIVI  
NEL DISTURBO BIPOLARE**

# STABILIZZATORI DELL' UMORE NEL DISTURBO BIPOLARE

	Mania	Depressione	Profilassi
<b>Litio</b>	+++	+ / ++	+++
<b>Carbamazepina</b>	+++	+/-	++
<b>Acido valproico</b>	+++	+/-	+++
<b>Lamotrigina</b>	+/-	+++	++
<b>Oxcarbazepina</b>	+	+/-	+
<b>Gabapentina</b>	+/-?	+/-?	+/-?
<b>Topiramato</b>	+/-	+/-	+/-?

# Quanto ci hanno aiutato gli AP nel paziente acuto?



# GLI ANTIPSIKOTICI NEL DISTURBO BIPOLARE

## ANTIPSIKOTICI TIPICI

Ampiamente impiegati nella pratica clinica, sia nel trattamento della mania acuta che nelle fasi di mantenimento

## ANTIPSIKOTICI ATIPICI

Efficacia nel trattamento a breve e lungo termine, soprattutto nelle forme più gravi o con sintomi psicotici

## GLI ANTIPSIKOTICI ATIPICI SONO DOTATI DI PROPRIETA' STABILIZZANTI?

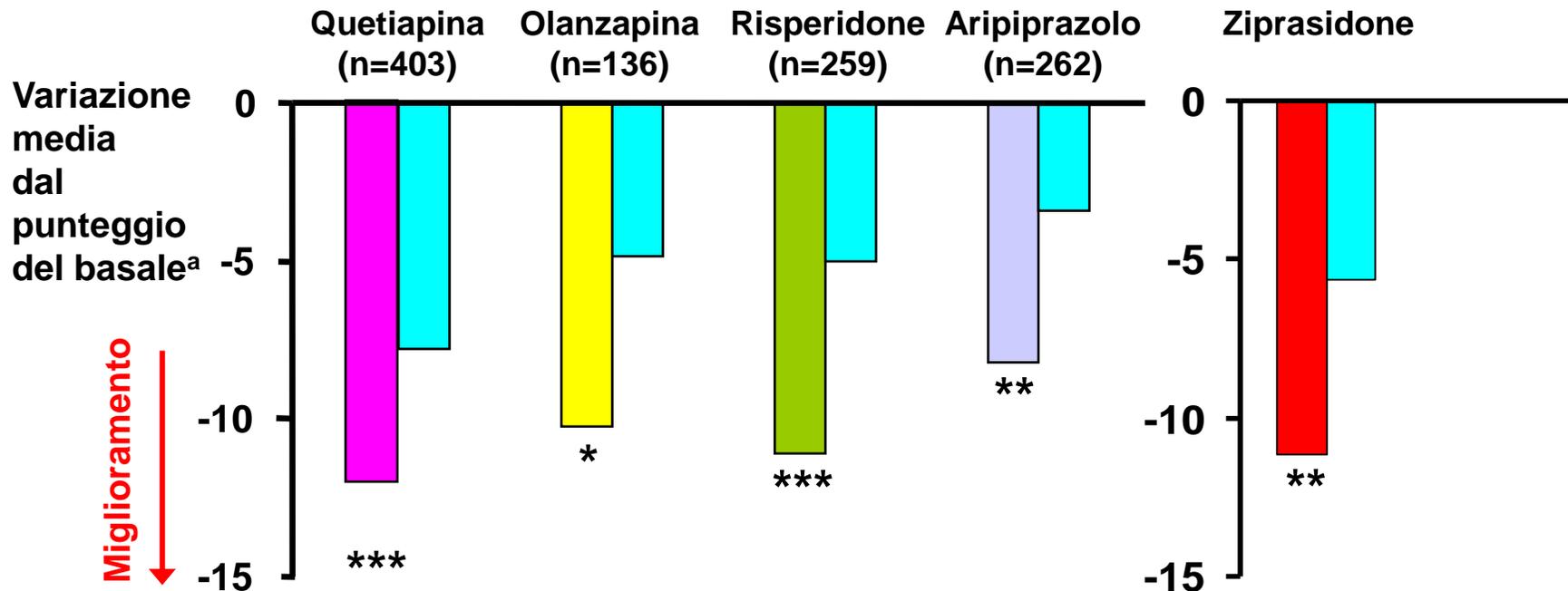
Effetti extrapiramidali (EPS)  
invalidanti e talora irreversibili,  
discinesie tardive

Aloperidolo  
Clorpromazina

Terapia associata con Litio,  
Valproato o SSRI

Olanzapina  
Quetiapina  
Risperidone  
Aripiprazolo Asenapina

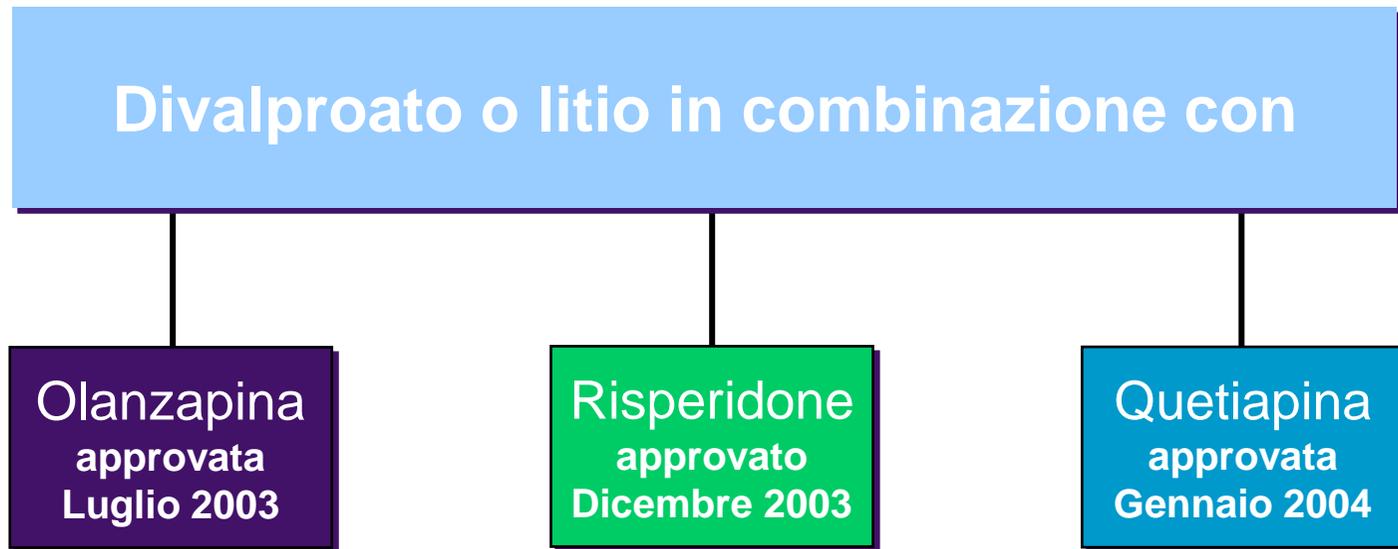
# EFFICACIA A 3 SETTIMANE NELLA MANIA BIPOLARE



<sup>a</sup>Ziprasidone: SADS-C MRS  
Altre scale: YMRS, Young Mania Rating Scale  
\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001 vs placebo

Tohen et al 1999; Hirschfeld et al 2002  
Keck et al 2003a; 2003b  
Segal et al 2003; Vieta et al 2005

# INDICAZIONI FDA: COMBINAZIONI APPROVATE NELLA MANIA BIPOLARE



**Traditional mood stabilizer plus an atypical antipsychotic is the most commonly recommended treatment when using combination therapy in bipolar disorder.**

# ANTIPSIKOTICI ATIPICI: SPETTRO DI EFFICACIA

## Efficacia comprovata nella fase depressiva del disturbo bipolare:

- Olanzapina + Fluoxetina (pz. Bipolare I)
- Quetiapina (pz. Bipolari I e II)

## Efficacia nel decorso a Cicli Rapidi:

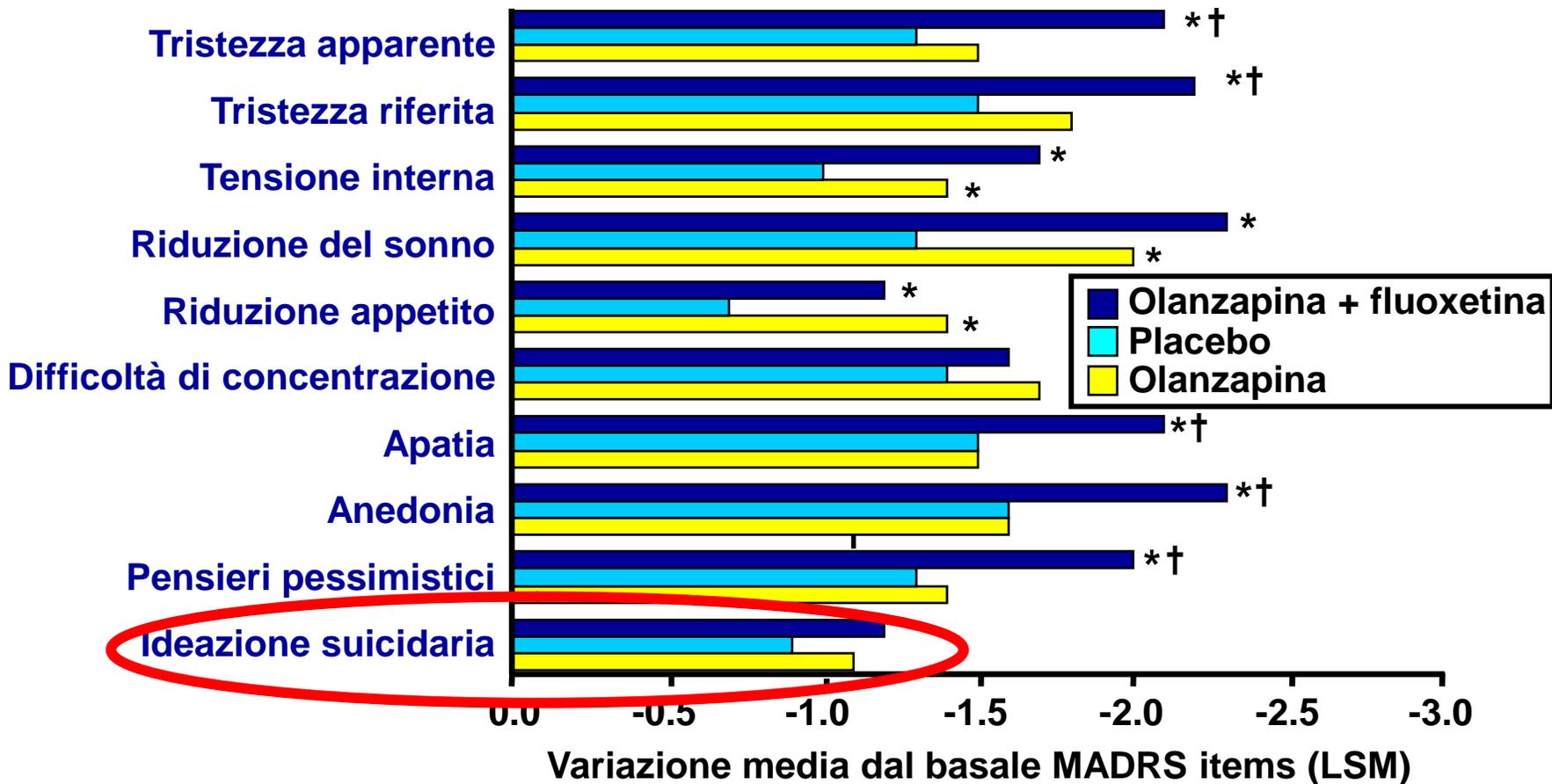
- Quetiapina

## Efficacia nella profilassi episodi umorali:

- Olanzapina (mania e stati misti)
- Aripiprazolo (mania e stati misti)
- Quetiapina (mania, stati misti e depressione)

# MADRS ITEM: effetto di OLZ vs OFC

3 (olanzapina)/ 8(olanzapina plus fluoxetina) items migliorati

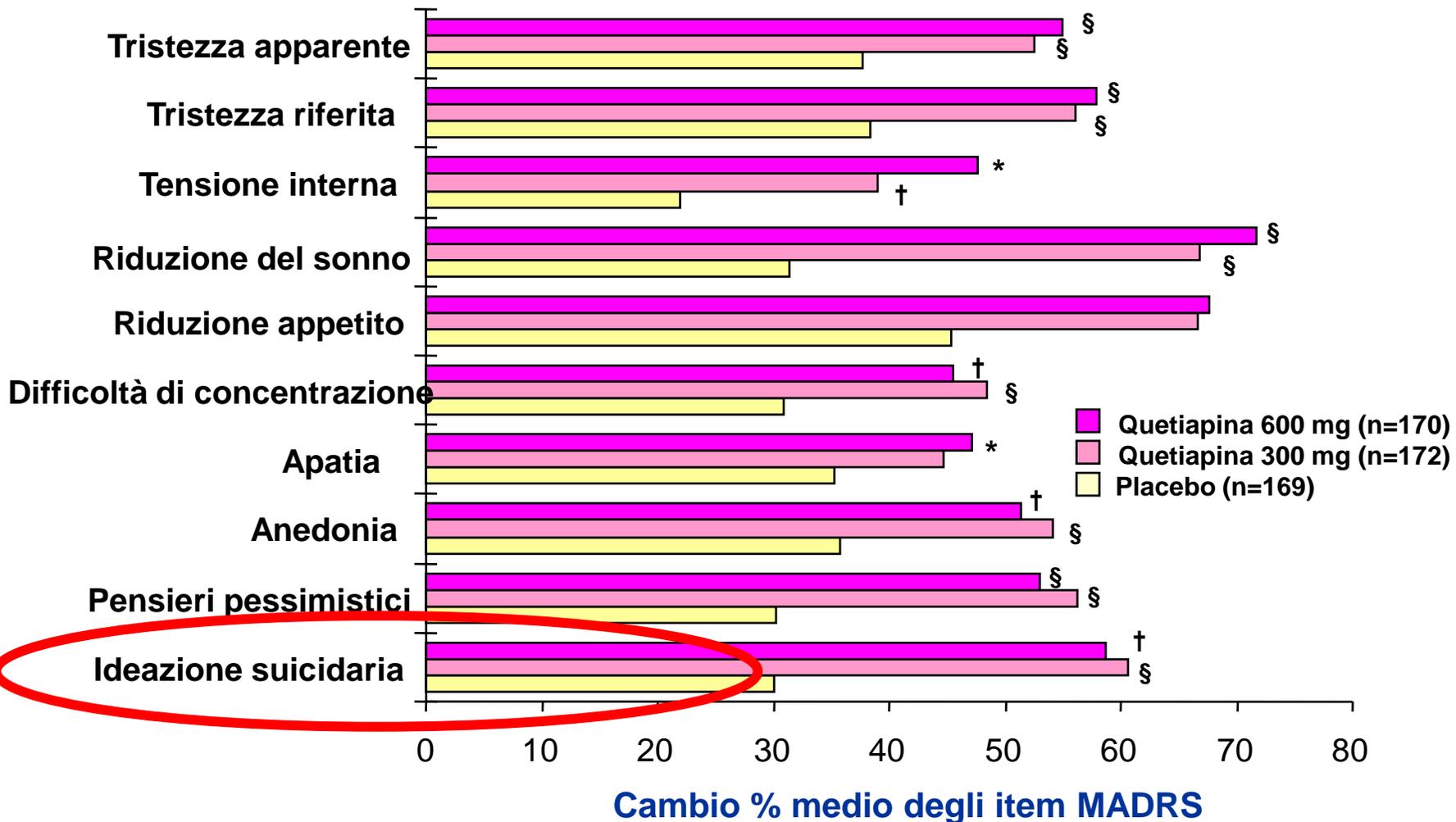


\*p<0.05 vs placebo

†p<0.05 olanzapina + fluoxetina vs olanzapina in monoterapia

Tohen et al 2003

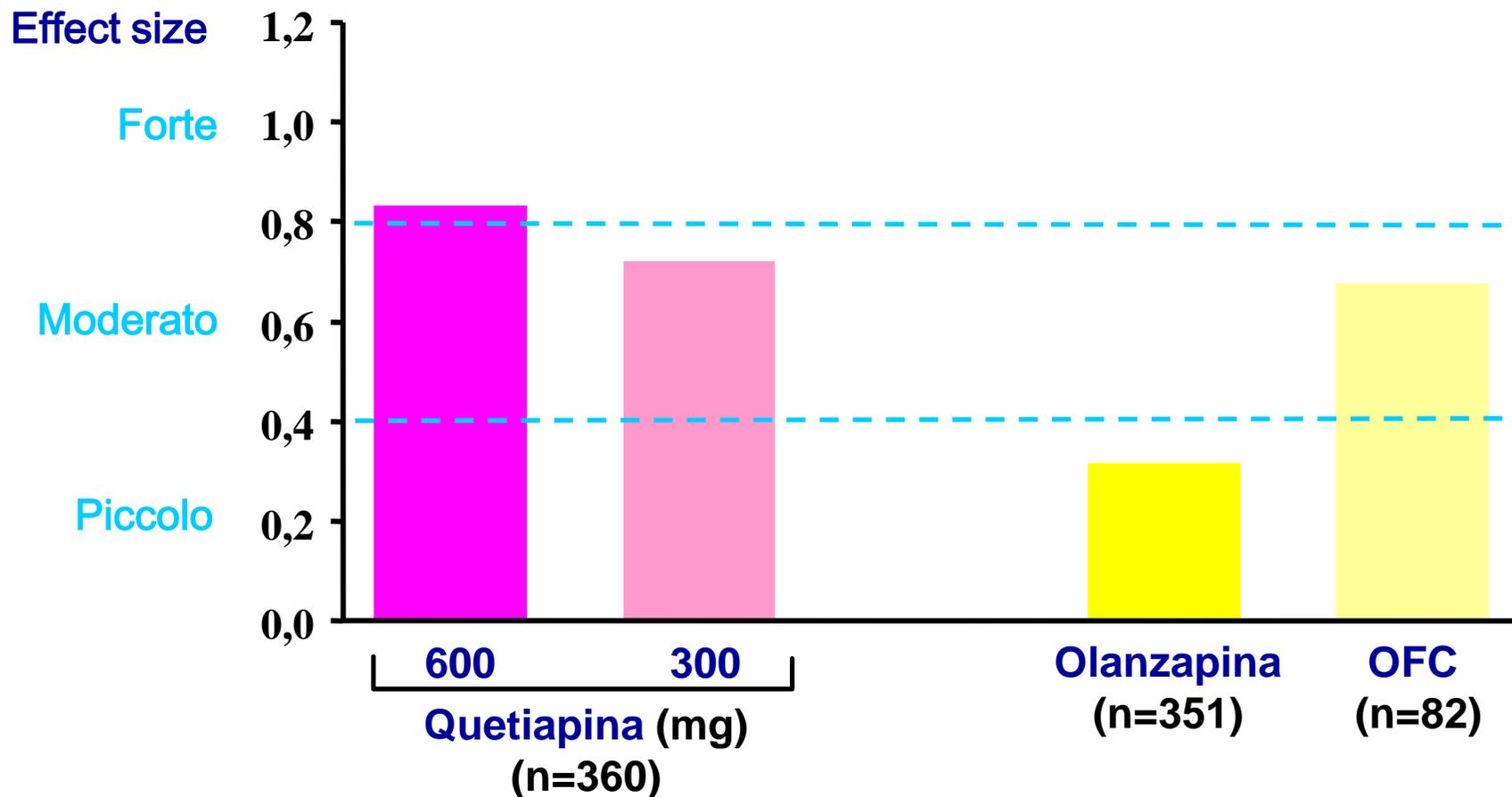
# QUETIAPINA NELLA DEPRESSIONE BIPOLARE



\* $p < 0.05$  † $p < 0.01$  § $p < 0.001$  vs placebo

Calabrese et al 2005;

# MAGNITUDO EFFETTO ANTIDEPRESSIVO



Effect size = miglioramento rispetto al placebo/ pool deviazioni standard

<0.4 = piccolo; 0.4-0.79 = moderato; ≥0.8 = forte

OFC, olanzapina plus fluoxetina terapia di combinazione

Tohen et al 2003

Calabrese et al 2005

*20 ottobre 2006*

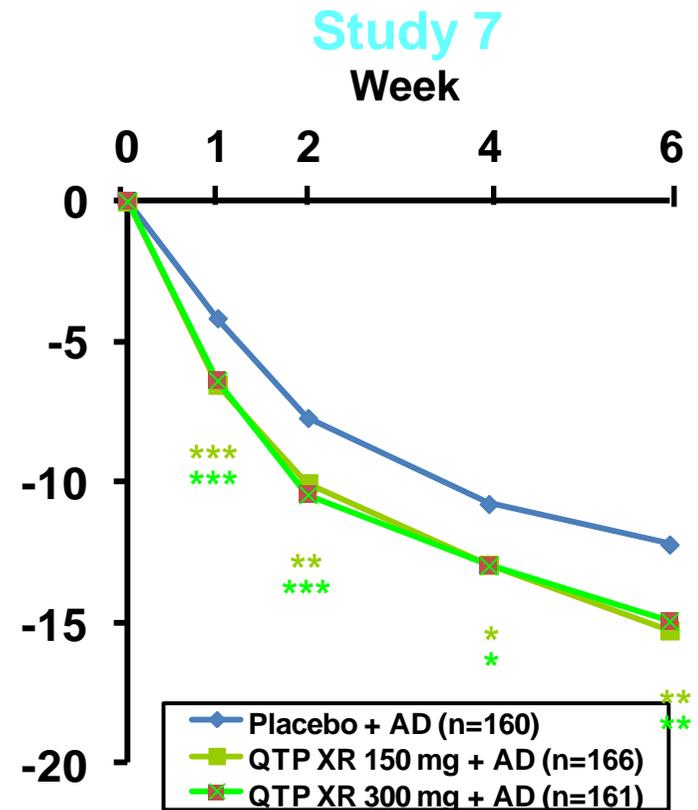
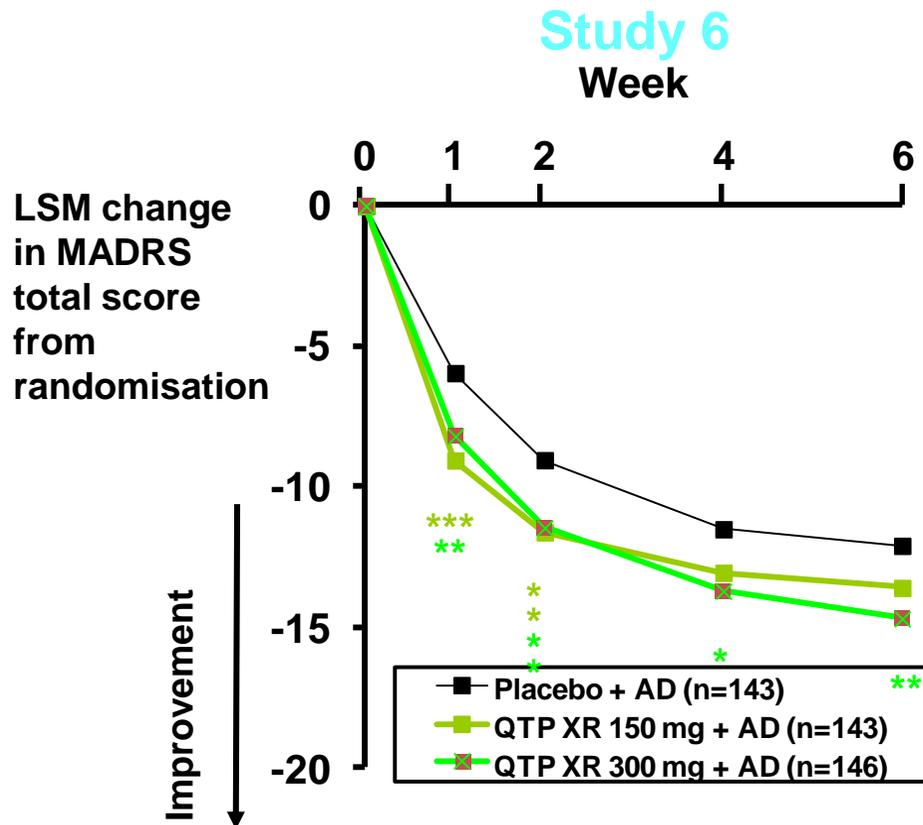
## **La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la Quetiapina nel trattamento della depressione bipolare**

...Quetiapina è il primo antipsicotico approvato dall'FDA per il trattamento degli episodi sia depressivi che maniacali in corso di disturbo bipolare...

...La dose raccomandata è di 300 mg in singola somministrazione, raggiunta al quarto giorno di trattamento dopo una fase di titolazione...

...Il programma di sviluppo clinico prevede la valutazione dell'uso di Quetiapina nel mantenimento del disturbo bipolare...

# Quetiapine RP adjunct to antidepressants for the treatment of MDD



AD, antidepressant; LOCF, MITT population

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  vs placebo + AD

Two 6-week, double-blind, randomised, placebo-controlled studies in patients with an inadequate response to ADs

El-Khalili et al 2008; Bauer et al 2009

# Razionale dell'uso di Quetiapine RP in MDD per l'efficacia antidepressiva

- Tutti gli AA presentano affinità recettoriale per i 5-HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub> ma differiscono nella loro affinità verso questi ed altri recettori
- La Norquetiapina, il principale metabolita attivo della quetiapina, presenta alta affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET)
- L'inibizione del reuptake della norepinefrina attraverso l'inibizione del NET è un meccanismo generalmente accettato per spiegare l'azione di molti farmaci AD
- L'inibizione del reuptake della Norepinefrina non è stata dimostrata per altri AA nel loro effetto terapeutico clinico

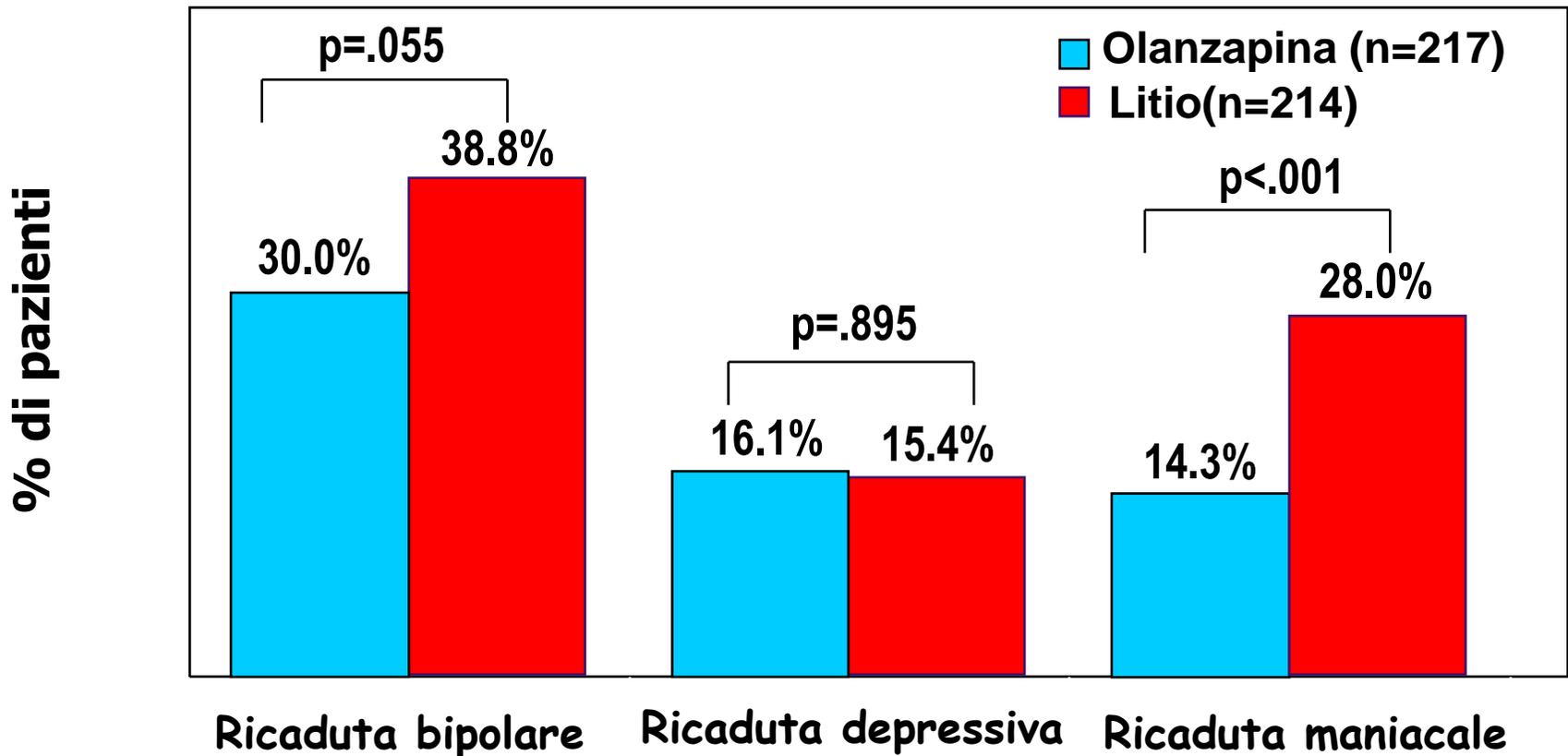
# Selected affinities of quetiapine and norquetiapine compared with other antipsychotics

Target K <sub>i</sub> (nM)	Quetiapine	Norquetiapine	Olanzapine	Risperidone	Ziprasidone	Aripiprazole
D <sub>2</sub>	56	59	1.3	0.16	0.16	0.03
NET	>10,000	29	>10,000	3,600	3,40	1,200
SERT	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	1,400
5HT <sub>2A</sub>	29	5	0.51	1.5	0.32	0.74
5HT <sub>2C</sub>	2,800	76	12	8.9	0.33	33
5HT <sub>1A</sub>	1,800	570	>10,000	150	6.2	12
5HT <sub>1A</sub> E <sub>max</sub>	89	90	4	4	73	65

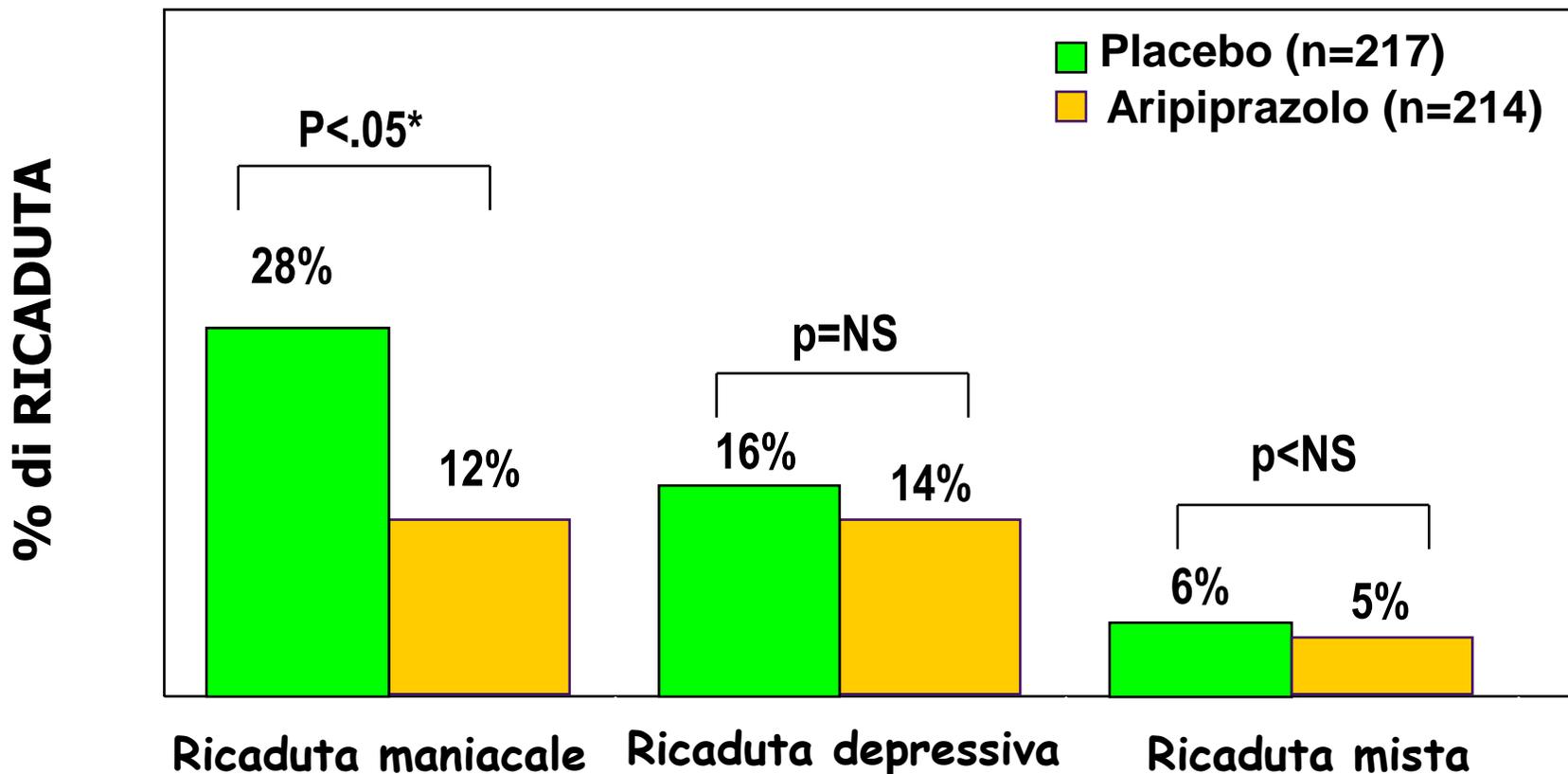
# Selected affinities of quetiapine and norquetiapine compared with antidepressants

Target K <sub>i</sub> (nM)	Quetiapine	Norquetiapine	Duloxetine	Imipramine	Desipramine	Mianserin
D <sub>2</sub>	56	59	250	140	100	35
NET	>10,000	29	24	58	0.12	150
SERT	>10,000	>10,000	0.02	0.36	42	>10,000
5HT <sub>2A</sub>	29	5	>10,000	350	480	1.3
5HT <sub>2C</sub>	2,800	76	3,000	330	630	1.4
5HT <sub>1A</sub>	1,800	570	>10,000	760	730	2,300
5HT <sub>1A</sub> E <sub>max</sub>	89	90	4	4	4	98

# Olanzapina vs Litio: Prevenzione delle ricadute maniacali e depressive

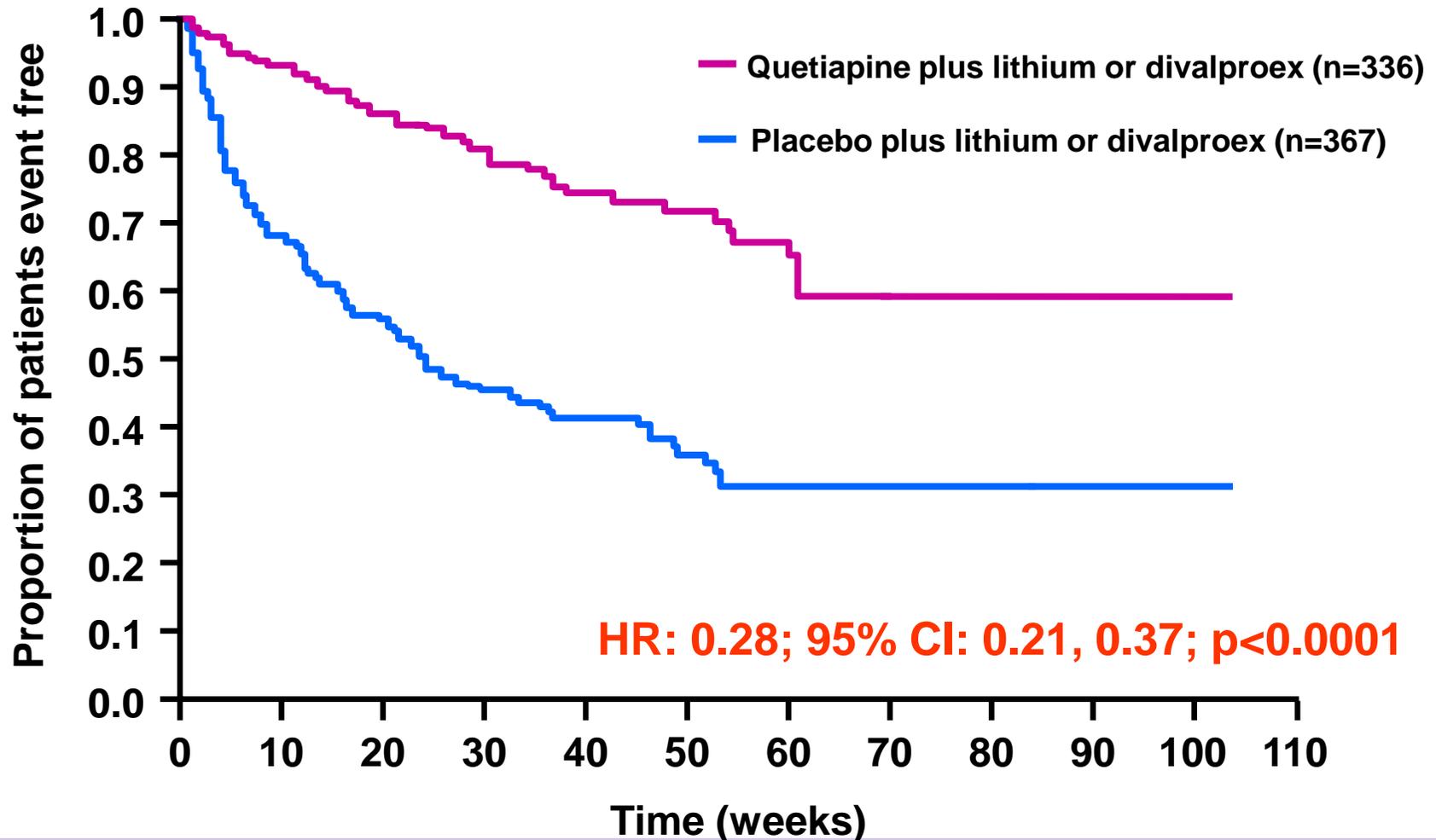


# ARIPIPRAZOLO vs PLACEBO: Confronto a 100 SETTIMANE



\*HR: 0.42; 95% CI: 0.21, 0.85; p<0.05

# QUETIAPINA: studio in add-on nel trattamento di mantenimento



**Table 2: Time to Recurrence of a Mood Event Stratified According to Index Episode  
(Randomized Treatment Phase; ITT Population; Study D1447C00126)**

Index Episode	Any Mood Event	Manic Event	Depressed Event
<b>Manic</b>			
Quetiapine (n=163)	32	23	9
Placebo (n=174)	84	56	28
HR (95% CI)	0.31 (0.20, 0.46)	0.32 (0.19, 0.51)	0.29 (0.14, 0.62)
<b>Mixed</b>			
Quetiapine (n=76)	13	6	7
Placebo (n=84)	46	26	20
HR (95% CI)	0.21 (0.11, 0.39)	0.19 (0.08, 0.47)	0.23 (0.10, 0.56)
<b>Depressed</b>			
Quetiapine (n=97)	17	7	10
Placebo (n=109)	50	14	36
HR (95% CI)	0.30 (0.17, 0.52)	0.44 (0.18, 1.10)	0.25 (0.12, 0.50)

Riduzione del rischio di ricaduta episodio umorale pari al 72% nel gruppo in trattamento con quetiapina (hazard ratio 0.28)

# Indications Approved by FDA as of November 2007

	For Mania	For Mixed Episodes	For Maintenance/ Prophylaxis	For Bipolar Depression
<b><i>Monotherapy</i></b>				
Lithium (Eskalith®, Lithobid®)	1970		1974	
Valproate (Depakote®)	1995			
Divalproex ER (Depakote® ER)	2005	2005		
Olanzapine (Zyprexa®)	2000, 2003	2004	2003	
Risperidone (Risperidal®)	2003, 2003	2003		
Quetiapine (Seroquel®)	2004	2004	(pending)	2006
Ziprasidone (Geodon®)	2004	2004		
Aripiprazole (Abilify®)	2004	2004	2005	
Lamotrigine (Lamictal®)			2004	
Carbamazepine ER (Equetro™)	2004	2004		
<b><i>Combination Therapy</i></b>				
Olanzapine/fluoxetine (Symbyax®)				2003

# ANTIPSIKOTICI ATIPICI COME STABILIZZATORI DELL' UMORE

	Mania	Depressione	Profilassi
Olanzapina	+++	+	++
Quetiapina	+++	+++	++
Aripiprazolo	+++	+/-	++
Risperidone	+++	+/-	+/-

# Emergenze Psichiatriche:

## Il paziente in Stato Confusionale Acuto

### Aspetti generali

- Il delirium è una condizione comune e grave nell'anziano, ma frequentemente sottostimata. La sua prevalenza nei soggetti ospedalizzati va dall'11 al 42% e si accompagna ad un prolungamento del ricovero, ad elevata mortalità e ad un alto rischio di istituzionalizzazione.
- Nelle linee guida riguardanti l'*Elderly Care dell'American Geriatric Society*, il Delirium si trova al primo posto, accanto alla demenza, fra le sindromi geriatriche da eziologia multipla; nonostante ciò, il suo riconoscimento è raro nelle diagnosi di dimissione. In più il suo reale impatto andrebbe valutato in diversi *setting*, oltre all'ospedale: la casa di riposo, la struttura protetta, il domicilio.
- Può essere causa di ricovero, ma può anche insorgere durante la degenza. Nelle strutture è molto frequente ed è legato agli innumerevoli fattori di rischio che si sovrappongono; non raramente è trattato con farmaci impropri o con metodi di contenzione fisica.

# Emergenze Psichiatriche:

## Il paziente in Stato Confusionale Acuto

### Aspetti generali:

- Nella maggior parte dei casi ha importanti legami con malattie mediche o chirurgiche, o con situazioni di rilevanza medica che vanno individuate e trattate.
- Il delirium è presente nel 15-20% di tutte le ammissioni in ospedale generale e si verifica più frequentemente nelle persone anziane con preesistenti deficit cognitivi o demenza.
- Raramente il delirium è determinato da un singolo fattore; in genere ha una genesi multifattoriale.
- Possono essere presenti fattori predisponenti come deficit cognitivi e condizioni di deterioramento cerebrale, a cui si associano malattie mediche, trattamenti farmacologici, o procedure di tipo medico o chirurgico.

# Emergenze Psichiatriche:

## Il paziente in Stato Confusionale Acuto

### Aspetti generali:

- Il tasso di mortalità dei pazienti, in particolare anziani, con disturbi medici o nel periodo postoperatorio raggiunge anche il 20-50% e i pazienti sono a rischio non solo durante il ricovero, ma anche nei 3 mesi successivi.
- Sono molto elevati i tassi di ulteriori complicanze mediche e di successive istituzionalizzazioni in strutture di lungodegenza.
- E' importante fare la diagnosi differenziale con i disturbi di tipo psichiatrico in quanto il trattamento e la gestione del paziente sono radicalmente diversi: ricoverare erroneamente un paziente con un delirium in reparto psichiatrico comporta notevoli problemi di gestione medica del paziente, ricoveri spesso prolungati, e una volta ricoverati in psichiatria è molto difficile ottenere il trasferimento in reparti più adeguati.
- Linee guida dell'APA sul Delirium (1999).

# Diagnosi di Delirium secondo il DSM-IV

1. Disturbo dello stato di coscienza (ridotta consapevolezza dell'ambiente) con ridotta capacità di fissare, mantenere e spostare l'attenzione.
2. Alterazioni della sfera cognitiva (deficit di memoria, disorientamento temporo-spaziale, disturbi del linguaggio) non giustificabili da una demenza preesistente o in evoluzione.
3. Il disturbo si manifesta in un periodo di tempo breve (di solito ore o giorni) ed ha un decorso fluttuante nel corso della giornata.
4. C'è evidenza dalla storia, dall'esame obiettivo, o da altri accertamenti che il disturbo è una diretta conseguenza di una patologia medica in corso, di un'intossicazione da farmaci o di una sindrome da astinenza.

# La Terapia del Delirium

Persegue 3 obiettivi:

- A. identificare e trattare la/e causa/e
- B. controllare i sintomi:
  1. Terapia sintomatica generale
  2. Psicofarmacoterapia
- C. Migliorare le condizioni ambientali

# La Terapia del Delirium

## B. Controllare i sintomi

### B1. La Terapia sintomatica generale

- **Idratazione** - equilibrio idro-elettrolitico
- **Nutrizione** - glicemia
- **Ossigenazione**
- **Temperatura corporea ed altri parametri neuro-vegetativi**
- **Sonno**

### B2. La Terapia psicofarmacologica

- Scopo della terapia psicotropa è la **sedazione** e la **correzione dei sintomi psicotici**
- Di conseguenza, il trattamento d'elezione è costituito dagli **antipsicotici ad alta potenza**

# La Terapia del Delirium

## B. Controllare i sintomi

### B2. La Terapia psicofarmacologica

#### L'Aloperidolo

- Di gran lunga il neurolettico più utilizzato e studiato
- Azione antipsicotica veloce ed efficace, effetto sedativo discreto, non provoca ipotensione
- Può essere somministrato sia per os che per via parenterale:
  - Dosaggio iniziale di 0.5-1 mg 3 volte al giorno, che può essere aumentato fino a 10 mg/die ed aggiustato nella suddivisione giornaliera in base all'andamento cronologico dei sintomi, in genere sufficiente
  - Sicuro e ben tollerato anche ad alti dosaggi (fino a 100/1000 mg/die [Levenson, 1995])

# La Terapia del Delirium

## B. Controllare i sintomi

### B2. La Terapia psicofarmacologica

#### L'Aloperidolo

- **EPS** relativamente rari, generalmente precipitati da altri fattori di rischio (Demenza da HIV ed a corpi di Lewy)
- La somministrazione parenterale è a maggior rischio di **tossicità cardiaca** (allungamento del QTc) ma a minor rischio di EPS
- Il rischio di tossicità cardiaca è comunque basso anche ad alti dosaggi (su 1100 pazienti di terapia intensiva in 3 anni, solo 4 casi di torsioni di punta, e in pazienti in poli-terapia [Wilt et al., 1993])
- La somministrazione per os ad un **dosaggio fisso giornaliero** (non "al bisogno") è la soluzione ideale e dovrebbe essere continuata per qualche giorno dopo la remissione della sintomatologia, quindi gradualmente sospesa [Lobo, 2001]

# La Terapia del Delirium

## B. Controllare i sintomi

### B2. La Terapia psicofarmacologica

#### Altri Antipsicotici

- **Fenotiazine Alifatiche** - meno usate in quanto meno incisive e più tossiche (effetti collaterali anticolinergici e cardiovascolari)
- **Antipsicotici Atipici** - definiti "un ragionevole approccio di prima scelta", meno effetti collaterali, ma **non vi sono evidenze di una loro superiorità** rispetto ai neurolettici tradizionali ( costo) [Schwartz and Masand, 2002; Han and Kim, 2004]:
  - **Olanzapina**: 2.5-10 mg/die
  - **Risperidone**: 1-4 mg/die (fino a 8 mg/die) [Burgeois and Hilty, 2005]
  - **Quetiapina**: 25-200 mg/die (fino a 400 mg/die) [Al-Samarrai et al. 2003]
  - **Aripiprazolo**

# La Terapia del Delirium

## B. Controllare i sintomi

### B2. La Terapia psicofarmacologica

#### Altri Farmaci

- **Benzodiazepine** - l'unica indicazione, in monoterapia, è il delirium astinenziale da alcool e BDZ; negli altri casi, sono da evitare in monoterapia perché associate ad un peggioramento dello stato confusionale
  - Utili e sicure in associazione alla terapia antipsicotica, per potenziare l'azione sedativa e mantenere il dosaggio dell'antipsicotico più basso
  - Utilizzati per lo più diazepam e lorazepam, generalmente per via e.v. a dosaggi alti

# La Terapia del Delirium

## B. Controllare i sintomi

### B2. La Terapia psicofarmacologica

#### Altri Farmaci

- **Clonidina:** nel Delirium da oppiacei
- **Fisostigmina:** per il Delirium da anticolinergici
- **Donepezil**
- **ECT** (case report di un caso di delirium insensibile ad altre terapie) [Levin et al., 2002]
- **Immunoterapia** (sperimentale, a fronte dell'azione neuroprotettiva di IGF-1 e Somatostatina) [Broadhurst and Wilson, 2001]

# Diagnosi differenziale clinica fra Delirium e Demenza

	<b>Delirium</b>	<b>Demenza</b>
	Malattia acuta	Malattia cronica
Esordio	Rapido	Insidioso (di solito)
Durata	Giorni-settimane	Mesi-anni
Decorso	Fluttuante	Cronicamente progressivo
Livello di conoscenza	Fluttuante	Normale
Orientamento	Alterato, almeno periodicamente	Inizialmente inalterato
Affettività	Soggetto ansioso	Soggetto emotivamente labile, ma di solito non ansioso
Pensiero	Spesso disturbato	Impoverito
Memoria	Memoria recente molto alterata	Compromissione sia della memoria recente che di quella remota
Percezione	Frequenti le allucinazioni (soprattutto visive)	Allucinazioni meno comuni (eccetto che verso sera)
Sintomi psicomotori	Rallentamento, agitazione o entrambi	Assenti
Sonno	Alterazione del ciclo sonno veglia	Minore alterazione del ciclo sonno veglia
Attenzione e consapevolezza	Assai alterate	Poco alterate
Reversibilità	Spesso reversibile	Per lo più non reversibile

# CONCLUSIONI

**Emergono nuove alternative al trattamento con i Sali di Litio e/o antiepilettici nel paziente con DB**

**Antipsicotici Atipici si sono dimostrati più rapidi del Litio ed antiepilettici nella gestione della mania, comparabile profilo di efficacia nella profilassi delle ricadute e un maggior controllo delle fasi depressive e miste**

**Antipsicotici atipici associati ad un elevato profilo di tollerabilità anche nel paziente anziano.**