**LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO**

**DELLE PSICOSI**

**Basate sulle 2001 Prescribing Guidelines del Maudsley Hospital**

**Pescara, 30 Novembre 2001 GLI ANTIPSICOTICI**

#### Principi generali nella prescrizione

# Scopi

-Assicurare che la prescrizione di tutti i farmaci antipsicotici sia di elevata qualita’

-Orientare la pratica clinica verso l’uso dei nuovi farmaci antipsicotici non solo nei pazienti resistenti al trattamento (per i quali solo la clozapina e’ indicata) ma anche nei pazienti nelle fasi iniziali della malattia.

##### Standards

* Usare idealmente un solo antipsicotico, preferibilmente in un dosaggio unico. (eccetto nella transizione da un farmaco ad un altro).
* Gli antipsicotici atipici non dovrebbero essere utilizzati come sedativi “al bisogno” (meglio brevi cicli di BDZ o sedativi come la prometazina).
* Utilizzare la dose minima efficace, a basso dosaggio, per un tempo sufficiente ad una appropriata valutazione, prima di aumentare.
* Dosaggi > 15 mg/die di aloperidolo (o equivalenti) dovrebbero rappresentare un’eccezione. I pazienti che ricevono alti dosaggi in assenza di miglioramento clinico, dovrebbero essere considerati per il trattamento con clozapina.
* Quando si usa piu’ di un grammo di clorpromazina (o equivalenti), monitorare:
* ECG periodicamente, e ridurre i dosaggi se si sviluppa un allargamento dell’intervallo QT o altre anomalie.
* Polso, pressione arteriosa e temperatura regolarmente
* Rivalutare la situazione clinica del paziente dopo tre mesi:

1. Nessun beneficio: riportare la dose entro i limiti consigliati. Considerare Clozapina.
2. Miglioramento clinico: riportare in cartella.

* Farmaci anticolinergici: somministrati per Parkinsonismo o distonie (come profilassi se nessario) ma bisognerebbe cercare di interromperli dopo 2-3 mesi trascorsi in assenza di sintomi extrapiramidali. Possono essere usati come sostanze d’abuso e causano disturbi della memoria.

###### LA SCHIZOFRENIA E LE PSICOSI

Regole per la prescrizione

* **Accertamento della diagnosi.** Piu’ lunga e’ la durata della psicosi non trattata, peggiore sara’ la prognosi.
* **Prescrivere solo un farmaco antipsicotico alla volta.** Evitare la polifarmacoterapia, particolarmente con farmaci neurolettici tipici ed atipici in combinazione.
* **Incoraggiare il dialogo con i pazienti riguardo l’accettabilita’ del trattamento farmacologico.** Si puo’ solitamente trovare un farmaco specifico che il paziente accetta con maggiore facilita’.
* **Monitorare il trattamento.**

### Il trattamento farmacologico della schizofrenia

**I farmaci antipsicotici atipici sono raccomandati:**

* Come trattamento di prima scelta nel primo episodio di schizofrenia.
* Come alternativa ai neurolettici tipici in pazienti che soffrono effetti collaterali gravi o intollerabili con i neurolettici tipici.
* Per il trattamento della schizofrenia resistente (soltanto la clozapina).

### IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA SCHIZOFRENIA

# Il primo episodio di psicosi schizofrenica

|  |
| --- |
| Dare un antipsicotico atipico  Ottimizzare il dosaggio  Valutare per 6-8 settimane |

Mancata risposta al trattamento

Scarsa aderenza al trattamento Risposta scarsa o nulla

e/o scarsa tollerabilita’ nonostante la accertata

aderenza al trattamento

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Discutere con il paziente e con i familiari o con le persone che si prendono cura del paziente  Passare ad un altro atipico o ad un neurolettico depot  Valutare per 6-8 settimane |  | Passare ad un altro antipsicotico atipico  Valutare per 6-8 settimane |

Risposta scarsa o nulla

|  |
| --- |
| Passare alla clozapina  Valutare per 6 mesi |

**Il primo episodio di schizofrenia**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | Neurolettici atipici:  - Meglio tollerati dei neurolettici tipicici al dosaggio terapeutico.  - causano EPS meno gravi dell’aloperidolo (quetiapina e probabilmente olanzapina causano EPS simili al placebo). La iperprolattinemia sintomatica sembra non verificarsi con quetiapina o olanzapina.  - Discinesia tardiva: meno frequente con l’olanzapina che con l’aloperidolo. Non e’ chiaro se l’insorgenza di discinesia tardiva sia ridotta anche con gli altri neurolettici atipici. Comunque, e’ possibile che la loro minore capacita’ di indurre effeti extrapiramidali acuti risulti in una minor insorgenza di discinesia tardiva.  - Alcuni data suggeriscono che l’olanzapina sia piu’ efficace dell’aloperidolo nel primo episodio psicotico.  -Neurolettici tipici “ a basse dosi” non possono essere raccomandati come alternativa ai neurolettici atipici. Gli effetti collaterali extrapiramidali, la iperprolattinemia sintomatica e la discinesia tardiva compaiono anche a dosaggi molto bassi.  - La sulpiride e’ essenzialmente un neurolettico tipico. |
| 2. | - Depot tipici riducono la ricaduta e la riospedalizzazione.  - Depot atipici, quando disponibili, diverranno probabilmente il trattamento di scelta. |
| 3. | - Solo la clozapina ha un’efficacia accertata nella schizofrenia resistente.  - La prognosi e’ tanto migliore quanto prima il paziente riceve un trattamento efficace. La ricerca di un trattamento a cui il paziente risponda deve essere una priorita’. Non si dovrebbe esitare ad iniziare il trattamento con clozapina, qualora sia necessario. |
| 4. | La maggior parte dei pazienti che rispondono al trattamento con clozapina possono essere identificati entro i primi tre mesi, ma una minoranza importante risponde dopo 3-12 mesi. |

### LA RICADUTA O LA RIESACERBAZIONE ACUTA DELLA SCHIZOFRENIA

# Aderenza al trattamento farmacologico accertata

|  |
| --- |
| Valutare i fattori sociali o psicologici precipitanti l’episodio  Fornire il supporto e/o la terapia appropriati  Continuare con il trattamento farmacologico usuale |

Trattamento farmacologico acuto (se necessario)

|  |
| --- |
| Aggiungere un farmaco sedativo nel breve termine  O  Se necessario, passare ad un diverso antipsicotico che il paziente accetti  Valutare per almeno 6 settimane |

Il trattamento e’ inefficace

|  |
| --- |
| Passare alla clozapina |

### LA RICADUTA O LA RIESACERBAZIONE ACUTA DELLA SCHIZOFRENIA

# Aderenza al trattamento farmacologico dubbia o scarsa

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Investigare le ragioni per una scarsa aderenza al trattamento farmacologico | Il paziente e’ confuso o disorganizzato | Considerare l’uso di mezzi per migliorare la terapia\* |

Mancanza di insight Scarsa tollerabilita’

o di supporto

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Discutere con il paziente Considerare un intervento psicoeducativo o un farmaco depot |  | **Discutere con il paziente**  Passare ad un altro farmaco che il paziente accetti (vedi raccomandazioni) |

\* Per esempio, usare scatole porta-pillole indicanti i giorni della settimana. Questi mezzi tuttavia non devono sostituire l’intervento psicoeducativo con il paziente. Lo scopo dell’intervento e’ quello di promuovere le capacita’ del paziente di gestirsi in maniera indipendente, fornendogli il supporto e le informazioni necessarie.

Passare da un farmaco all’altro

Raccomandazioni

* **Effetti extrapiramidali (inclusi i sintomi negativi secondari)**

Passare a quetiapina o olanzapina. Considerare anche risperidone a basso dosaggio (4 mg/die).

* **Iperprolattinemia**

Passare a quetiapinao olanzapina

* **Aumento di peso**

Offrire consigli e supporto per una dieta sana e esercizio fisico. Considerare il passaggio ad un farmaco che causi minore aumento di peso (per esempio, amisulpride, sulpiride, o ziprasidone).

* **Sedazione**

Ridurre la dose. Passare ad un farmaco meno sedativo (risperidone, amisulpride, aloperidolo, etc.).

* **Discinesia tardiva**

Passare a clozapina o (possibilmente) olanzapina o (forse) quetiapina

* **Ipotensione posturale**

Passare a amisulpride. Considerare anche sulpiride, aloperidolo e trifluoperazina.

**PRESCRIVERE NELLA SCHIZOFRENIA**

ANTIPSICOTICI ATIPICI

**Raggiungimento del dosaggio ottimale**

1. Iniziare il farmaco

1. Aumentare fino alla dose minima efficace. Se necessario, aggiungere un farmaco sedativo per controllare il comportamento.
2. Valutare per almeno due settimane

***Risposta assente***

1. Aumentare la dose del 25-50% o secondo le raccomandazioni della casa produttrice
2. Ripetere la valutazione e aumentare se necessario
3. Interrompere il farmaco se la risposta alla massima dose per due o piu’ settimane e’ insufficiente.

#### L’uso degli antipsicotici tipici

* Largamente usati negli ultimi 50 anni. Non costosi. Vasta letteratura sui loro effetti terapeutici e collaterali.
* Effetti extrapiramidali acuti, iperprolattinemia e la discinesia tardiva sono conseguenze note. Non esiste evidenza che l’uso di basse dosi di neurolettici tipici riduca la severita’ degli effetti collaterali: tutti gli effetti collaterali dei neurolettici tipici compaiono gia’ a dosi subterapeutiche. Anche la profilassi con anticolinergici e’ solo parzialmente efficace nella prevenzione dei disturbi del movimento, e gli anticolinergici possono peggiorare i deficit cognitivi gia’ presenti nella schizofrenia.
* Anche qualora un paziente abbia risposto ad una terapia di mantenimento con neurolettici tipici, ed il farmaco tipico e’ efficace e ben tollerato, il rischio di discinesia tardiva dovrebbe comunque sempre essere preso in considerazione.
* Spesso la scelta di utilizzare un neurolettico atipico e’ influenzata dai piani di spesa sanitaria a livello locale. Considerare anche che molti pazienti tollerano i neurolettici tipici molto bene e in alcuni casi possono addirittura preferirli agli atipici.

**L’OTTIMIZZAZIONE DEL**

**TRATTAMENTO CON CLOZAPINA**

|  |  |
| --- | --- |
| Dose ottimale *(NB: La dose ottimale viene stabilita in base alla tollerabilita’ del paziente)* | * La dose media nel Regno Unito e’ circa 450 mg/die * Il paziente risponde normalmente a 150-900 mg/die * Dosi inferiori sono necessarie nei pazienti anziani, nelle donne, e in pazienti in trattamento con farmaci inibitori degli enzimi epatici |
| Livelli plasmatici | * La maggior parte degli studi indica che la soglia per la risposta al trattamento corrisponde a 350-420 mcg/L. In alcuni casi, la soglia puo’ essere pari a 500 mcg/L * L’importanza dei livelli di nor-clozapina non e’ stata stabilita |

**Qualora il trattamento con clozapina per 3-6 mesi non abbia portato ad alcun chiaro beneficio:**

|  |  |
| --- | --- |
| Aggiungere **sulpiride**  (400 mg/die) | * Puo’ essere utile in pazienti che non rispondono o rispondono solo parzialmente al trattamento con sola clozapina |
| Aggiungere **lamotrigina** (25-200 mg/die) | * Come per la sulpiride |
| Aggiungere **risperidone**  (2 mg/die) | * Aumenta i livelli plasmatici di clozapina |
| Aggiungere **trigliceridi-omega-3 (**Maxepa 5gr due volte al giorno) | * Effetto dubbio e comunque modesto in pazienti che non rispondono o rispondono solo parzialmente ai farmaci antipsicotici |
| Provare **amisulpride**  (400-800 mg/die) o **ALP** (2 mg/die) o **nefazodone** (400-600 mg/die) | * Osservazioni anedottiche non pubblicate |

**SCHIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATTAMENTO**

**Alternative alla clozapina (quando quest’ultima si sia rivelata tossica o controindicata):**

|  |  |
| --- | --- |
| **Terapia** | **Commenti** |
| Risperidone 4-8 mg/die | Efficacia dubbia nella schizofrenia resistente al trattamento. |
| Olanzapina 5-25 mg/die | Probabilmente non efficace |
| **Olanzapina** **ad alte dosi**  30-60 mg/die | E’ possibile che sia efficace, ma si tratta di una terapia costosa e al di fuori delle dosi raccomandate. Non vi sono studi randomizzati controllati. |
| Trigliceridi-Omega-3 | Efficacia suggerita ma sono pochi i dati disponibili |

NB:

- In base all’evidenza riportata in letteratura, solo la clozapina e’ efficace nella schizofrenia resistente.

- Le terapie indicate in precedenza dovrebbero essere utilizzate al posto della clozapina solo quando la clozapina non possa essere utilizzata a causa della tossicita’ o di non tollerabilita’.

- Passare dalla clozapina ad un altro neurolettico atipico ha di solito conseguenze fallimentari o disastrose, e non andrebbe fatto se non quando la clozapina abbia indotto effetti collaterali molto gravi.

**L’USO DI FARMACI DEPOT**

* Dare sempre una dose di prova (qualsiasi effetto collaterale sara’ molto prolungato). Dopo 4-10 giorni si può iniziare ad aumentare il dosaggio per raggiungere la dose di mantenimento.
* Iniziare con il dosaggio terapeutico minimo (pochi dati dimostrano una chiara relazione dose-risposta per le preparazioni depot. Vi sono alcuni dati che indicano che il basso dosaggio e’ efficace almeno quanto un dosaggio piu’ elevato. I dosaggi piu’ bassi sono meglio tollerati e meno costosi.)
* Utilizzare il massimo intervallo raccomandato tra le successive somministrazioni.
* Modificare il dosaggio solo dopo un periodo di valutazione adeguato.
* In pazienti anziani dare un quarto o meta’ della dose indicata.

# DOMANDE

1. A cosa servono le linee guida?
2. Le linee guida rappresentano un vincolo rigoroso all’attivita’diagnostica e terapeutica?
3. Come si prepara un abstract strutturato per le linee guida cliniche?
4. Cosa sono le linee guida comparative?
5. Specificare due delle occasioni in cui si raccomanda l’uso dei neurolettici atipici
6. Quali sono i neurolettici che hanno un’efficacia accertata nel trattamento della schizofrenia resistente?
7. Quando si inizi un trattamento con neurolettico depot, quanti giorni bisognerebbe aspettare prima di aumentare il dosaggio, dopo la somministrazione della dose iniziale?
8. Qualora si utilizzi un dosaggio superiore a 1 grammo di clorpromazina (o equivalente), quali parametri bisognerebbe monitorare nel paziente (indicare almeno due parametri)?
9. Per quanto tempo bisognerebbe attendere prima di valutare se vi sia stata una risposta clinica alla Clozapina?

10) Chiarire come si arriva alla decisione che un farmaco antidepressivo sia inefficace in un determinato paziente

11) Quale e’ la durata minima raccomandata per il trattamento antidepressivo in un determinato paziente e quali variabili vanno prese in considerazione?

12) Spiegare il concetto di “depressione resistente” e suggerire due strategie di trattamento che siano state adeguatamente descritte nella letteratura scientifica

13) Spiegare il concetto di disturbo bipolare rapido-ciclico e suggerire due strategie di trattamento che siano state adeguatamente descritte nella letteratura scientifica

14) Illustrare i casi in cui la terapia elettroconvulsivante costituisca una valida alternativa alla terapia farmacologia.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |