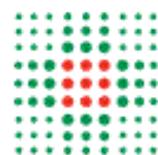


# TRATTAMENTO DELLE TURBE COMPORTAMENTALI ASSOCIATE A DETERIORAMENTO COGNITIVO CRONICO: I FARMACI ANTIPSICOTICI



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Imola

“*DEMENTIA: PERCORSI INSIEME*” - 27/09/2019 – IMOLA (BO)  
DOTT.SSA MABEL MARTELLI

# SINTOMI NEUROPSICHIATRICI DELLA DEMENZA

1

- Deliri
- Allucinazioni
- Agitazione
- Aggressività fisica/verbale
- Irrequietezza
- Depressione
- Apatia
- Disinibizione
- Wandering
- "Sundowning"

# IDENTIFICAZIONE DELLE CAUSE SOTTOSTANTI

2

- Infezioni (IVU, polmoniti)
- Effetti collaterali di farmaci
- Valutazione del dolore (espressioni del volto, verbalizzazioni, movimenti del corpo, cambiamenti nelle routine e nello stato mentale)
- Delirium
- Depressione
- Dispercezioni (deficit della vista e dell'udito)

# MANAGEMENT

3

- Approccio non farmacologico centrato sulla persona
- Terapie non farmacologiche e di supporto ai caregiver (prevenzione degli eventi che precipitano l'agitazione, alleviare i bisogni del paziente, evitare bruschi cambiamenti dell'ambiente)

# INTERVENTI PSICO-SOCIALI

4

- Separare la persona da ciò che sembra agitarla
- Valutare la presenza di dolore, costipazione o altri problemi fisici
- Camminare con la persona
- Non discutere e rispettare i pensieri della persona, anche se non corretti
- Interazione fisica: mantenere il contatto con gli occhi, mettersi alla loro altezza, lasciargli spazio
- Parlare piano e dolcemente in un normale tono di voce

# INTERVENTI PSICO-SOCIALI

5

- Evitare di puntare il dito, rimproverare o minacciare
- Distrarre la persona, facendola partecipare ad un'attività piacevole o offrire del cibo che possa apprezzare
- Se tu sembri essere la causa del problema, lascia la stanza per un momento
- Rassicura la persona sul fatto che vuoi aiutarla

# INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

6

- Attività centrate sulla persona
- Musico-terapia e pet-therapy
- Interventi sensoriali (massaggio)
- Comunicazione centrata sulla persona
- Aromaterapia (balsamo di limone o olio di lavanda)
- Attività fisica (30 minuti al giorno) ed educazione del care-giver a gestire i disturbi del comportamento

# SUPPORTO PER I FAMILIARI

7

- Gruppi di supporto per i familiari
- I programmi di educazione ai familiari riducono l'ansia e la depressione e migliorano la qualità di vita
- Gli interventi di supporto ai caregiver riducono il rischio di istituzionalizzazione

# GESTIONE DEL DOLORE

8

- Prescrizione di terapia ad orari
- Approccio graduale
- Iniziare con bassi dosaggi, aumentare lentamente, ma usare abbastanza farmaco
- Monitorare il paziente per bilanciare i rischi e i benefici della terapia

Un adeguato controllo del dolore  
può migliorare i disturbi del  
comportamento del paziente

# FARMACI ANTI-DEMENZA

9

- Inibitori dell'acetilcolinesterasi (DLB > AD) beneficio nei confronti dell'ansia e dell'apatia, piuttosto che sull'agitazione e l'aggressività
- Memantina (antagonista dei recettori NMDA) diminuita aggressività, irritabilità e irrequietezza motoria

# FARMACI ANTI-DEPRESSIVI

10

- ▶ **INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA**
  - **Citalopram** 10-20 mg/die (agitazione/ansia e irritabilità in pazienti con AD)...Attenzione al monitoraggio del QT (>500 msec) sospensione per il rischio di aritmie
  - **Sertralina** iniziare con la dose di 25 mg/die, da aumentare gradualmente
  - **TRAZODONE** (inizio ad es. con 25 mg la sera, da aumentare gradualmente fino al massimo di 100/150 mg/die) ben tollerato per i disturbi del sonno nei pazienti con demenza
  - SSRI utili nella demenza fronto-temporale con disturbi del comportamento

# FARMACI CON BENEFICIO INCERTO CON PROPRIETA' DI STABILIZZARE L'UMORE

11

- Carbamazepina (basse dosi 300 mg/die) può essere efficace per l'aggressività in AD, attenzione agli effetti dermatologici e cardiologici
- Valproato di sodio
- Gabapentin
- Melatonina
- Light therapy

# BENZODIAZEPINE

12

- Sarebbero da evitare di routine (rischio di deficit dell'equilibrio, agitazione paradossa, dipendenza fisica)
- Uso limitato per brevi periodi o episodi di stress (es. cambio di residenza, eventi medici stressanti)
- Preferire i composti a breve emivita

# MANAGEMENT SINTOMI SEVERI O REFRATTARI

13

## FARMACI ANTIPSICOTICI

- Rischio di effetti collaterali e aumento di mortalità
- Usare un farmaco alla volta
- Iniziare con una bassa dose e aumentare gradualmente (il trattamento può risolvere alcuni problemi ed esacerbarne altri)
- Valutare periodicamente il rapporto rischio/beneficio della terapia

# FARMACI ANTIPSICOTICI TIPICI

14

- Agiscono sul blocco dei recettori dopaminergici D2 post-sinaptici, riducono quindi l'iperattività dopaminergica a livello mesolimbico, che può essere alla base dei sintomi psicotici positivi, mania e aggressività
- Usati per il trattamento della psicosi, dell'agitazione, del disturbo bipolare
- Farmaci ad alta potenza (es. Aloperidolo, flufenazina, ferfenazina) associati a modesta sedazione, minor aumento di peso o attività anticolinergica, ma ad alto rischio di effetti extrapiramidali
- Farmaci a bassa potenza (es. clorpromazina e tioridazina) aumentata prevalenza di sedazione ed effetti anticolinergici, ma a più basso rischio di effetti extrapiramidali

# EFFETTI COLLATERALI

15

- **EFFETTI EXTRAPIRAMIDALI** (acatisia, rigidità, bradicinesia, tremore, reazioni distoniche acute)
- **DISCINESIA TARDIVA** (movimenti involontari coreo-atetosici di bocca, faccia, estremità, tronco), rischio aumentato con l'età e col tempo di esposizione ai farmaci
- **SD METABOLICA** (aumento di peso, diabete, dislipidemia, cheto-acidosi diabetica, malattie cardiovascolari)
- **EFFETTI ANTICOLINERGICI** (stipsi, secchezza delle fauci, visione offuscata, ritenzione urinaria)

# EFFETTI COLLATERALI

16

- **AGRANULOCITOSI** (fenotiazine), controllo emocromo all'inizio del trattamento e dopo 3-6 mesi
- **ITTERO COLESTATICO**
- **SD MALIGNA DA NEUROLETTICI** (febbre, rigidità muscolare, alterazioni dello stato mentale, rabdomiolisi e rialzo CPK)
- **RETINITE PIGMENTOSA E CATARATTA**
- **IPERPROLATTINEMIA E DISFUNZIONE SESSUALE**
- **SEDAZIONE**
- **CADUTE E FRATTURE**

# EVENTI CARDIOVASCOLARI

17

- **ALLUNGAMENTO DEL QT E MORTE IMPROVVISA**  
(rischio maggiore per tioridazina e aloperidolo e.v.) Controllo ECG e livelli sierici di potassio prima di iniziare la terapia e durante il trattamento
- Non iniziare se  $QTc > 450$  msec e sospendere se, durante il trattamento, il  $QTc > 500$  msec o è aumentato di 60 msec rispetto al controllo precedente
- Attenzione a evitare associazioni con altri farmaci che prolungano il QT (es. macrolidi, ketoconazolo, verapamil)

# EVENTI CARDIOVASCOLARI

18

- **IIPOTENSIONE ORTOSTATICA** (frequente con tioridazina e clorpromazina)
- **AUMENTATO RISCHIO DI MORTALITA'** (rischio di ictus, IMA e morte, quando usati per il trattamento dei BPSD negli anziani con demenza)

# ANTIPSIKOTICI ATIPICI

19

- Agiscono sui recettori dopaminergici D2 e hanno un'azione di antagonismo sui recettori serotoninergici
- Hanno più basso rischio di effetti extrapiramidali e discinesia tardiva rispetto agli antipsicotici di prima generazione
- Presentano una notevole variabilità interclasse come tollerabilità ed effetti indesiderati
- Sono di scelta per il trattamento dei sintomi psicotici e dell'agitazione nei pazienti con demenza per la migliore tollerabilità e un più ampio spettro di efficacia clinica
- Possono aumentare la mortalità (i pazienti più a rischio sono i più anziani e con durata maggiore della terapia)
- Non vanno usati di routine, ma in casi selezionati in cui i BPSD sono critici per la sicurezza del paziente e del caregiver
- Informare il paziente e i familiari dei rischi potenziali, incluso il rischio di aumento della mortalità

# OLANZAPINA

20

- Iniziare con una bassa dose (2.5 mg/die) e titolare fino ad un massimo di 5 mg 2 volte al giorno
- Azione sull'aggressività
- Bassa incidenza di disturbi extrapiramidali, ma effetti metabolici (aumento di peso, diabete e ipercolesterolemia)

# RISPERIDONE

21

- Iniziare con bassi dosaggi (0.25 mg-0.5 mg 2 volte al giorno con incrementi graduali fino a 1-2 mg due volte al giorno)
- L'incremento del dosaggio è associato ad effetti collaterali soprattutto extrapiramidali
- Azione efficace sull'aggressività e sui sintomi psicotici (deliri e allucinazioni)

# QUETIAPINA

22

- Iniziare con bassi dosaggi es. 25 mg la sera, aumentando gradualmente fino ad un massimo di 75 mg due volte al giorno
- Azione sull'agitazione
- Ridotta incidenza di effetti extrapiramidali
- Ben tollerato nel trattamento di psicosi e aggressività in corso di demenza

# EFFETTI AVVERSI

23

- **SD METABOLICA** (aumento di peso, diabete e dislipidemia), quindi occorre monitorare il peso del paziente, la PA, la glicemia e il profilo lipidico
- **EFFETTI ANTICOLINERGICI** (stipsi, secchezza delle fauci, visione offuscata, ritenzione urinaria) rischio maggiore per la clozapina e in misura minore olanzapina e quetiapina
- **EVENTI CARDIOVASCOLARI**
- Allungamento del QT e rischio di morte improvvisa
- Miocarditi e CMP (rischio maggiore per la clozapina)
- Ipotensione ortostatica con tachicardia riflessa nei primi giorni di terapia e per incremento della dose

# EFFETTI AVVERSI

24

- **EFFETTI EXTRAPIRAMIDALI E DISCINESIA TARDIVA** ridotta incidenza rispetto agli antipsicotici di prima generazione, maggiore per il risperidone, soprattutto per alti dosaggi, la quetiapina ha rischio minore
- **AUMENTO DI PESO** rischio maggiore per la clozapina
- **CATARATTA**
- **IPERPROLATTINEMIA E DISFUNZIONE SESSUALE** rischio maggiore per il risperidone
- **SD MALIGNA DA NEUROLETTICI** I fattori di rischio sono il recente inizio del trattamento, alti dosaggi, somministrazione parenterale, patologie mediche acute e disidratazione
- **SEDAZIONE** maggiore per clozapina e quetiapina, intermedia con olanzapina e bassa con il risperidone
- **CADUTE E FRATTURE** (risultato della sonnolenza, ipotensione ortostatica, instabilità motoria)

# EFFETTI AVVERSI

25

- **AUMENTATO RISCHIO DI MORTALITA'**
- Ci sono consistenti evidenze dell'aumentato rischio di morte per tutte le cause associato all'uso degli antipsicotici nella popolazione generale, soprattutto negli anziani con psicosi relata alla demenza
- Cause di morte (malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie polmonari, neoplasie e diabete), alcuni studi evidenziano per la quetiapina un rischio più basso
- **AGRANULOCITOSI** rischio maggiore per clozapina, evento potenzialmente fatale, più comune nei primi mesi di trattamento
- **SD DA IPERSENSIBILITA'** reazione avversa potenzialmente fatale con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

# SITUAZIONE REGOLATORIA DEGLI ANTIPSICOTICI ATIPICI

26

- **Olanzapina** è indicata esclusivamente per la schizofrenia e il trattamento dell'episodio di mania da moderato a grave
- **Quetiapina** è indicata per il trattamento delle psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia e gli episodi di mania associati a disturbo bipolare
- **Risperidone** è l'unico che ha ottenuto una specifica autorizzazione per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con AD di grado da moderato a grave che non risponde ad approcci non farmacologici e quando esiste un rischio di nuocere a sè stessi o agli altri

# COMUNICAZIONI AIFA

27

- In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso, impiegare un medicinale prodotto per un'indicazione o un'utilizzazione diversa da quella autorizzata, purchè tale impiego sia conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche
- La prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà essere effettuata attraverso i centri specialistici autorizzati. Le aziende sanitarie dovranno adottare il modello unico di scheda per la prescrizione di inizio trattamento e le schede di monitoraggio per ogni paziente.
- Le visite di monitoraggio devono avere cadenza bimestrale e dovranno essere inviate al Servizio farmaceutico della ASL per eventuali controlli

# COMUNICAZIONI AIFA

28

- Nota AIFA del 2009 La prescrizione degli antipsicotici in pazienti affetti da demenza, valutata caso per caso, in base alle condizioni cliniche del paziente, può essere effettuata sulla base dell'ottenimento del consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale (amministratore di sostegno o tutore legale)
- Allorchè sussistano condizioni di necessità per tutelare il paziente dal pericolo di un danno grave alla persona non altrimenti evitabile e non sia possibile acquisire il consenso, il sanitario può procedere a qualsiasi intervento terapeutico indispensabile per la salute del paziente
- Questa condizione di necessità può riguardare solo la prima prescrizione di antipsicotici in pazienti con demenza

# COMUNICAZIONI AIFA

29

- Una successiva nota del 2013 stabiliva l'abolizione dell'obbligo di prescrizione con diagnosi e piano terapeutico degli antipsicotici atipici, determinando di fatto la possibilità di prescrizione diretta anche da parte dei MMG
- Un'ulteriore comunicato AIFA del 2013 confermava la prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza tramite i centri specialistici autorizzati con rimborsabilità da parte del SSN in regime di distribuzione diretta con raccolta delle schede di monitoraggio per ogni paziente

# CONCLUSIONI

30

- I medici dovrebbero indagare di routine sulla presenza dei BPSD
- Quando un paziente con demenza sviluppa disturbi neuro-psichiatrici, il primo passo è identificare i fattori precipitanti e trattare le eventuali cause mediche sottostanti
- Il primo intervento terapeutico è il trattamento comportamentale e psico-sociale con il tentativo di individuare e rimuovere eventuali fattori fisici, relazionali o ambientali scatenanti
- Nei pazienti con BPSD può essere indicato il ricorso a strutture assistenziali dedicate (Centro Diurno Alzheimer, modulo Alzheimer di RSA)

# CONCLUSIONI

31

- Nei comportamenti agitati caratterizzati da ansia e irritabilità può essere consigliabile un trattamento con trazodone o SSRI, che sono utili anche nel trattamento della depressione nell'AD
- Nelle demenze associate a parkinsonismo, un eventuale trattamento con antipsicotici deve essere iniziato con quetiapina o clozapina
- I farmaci antipsicotici tradizionali e atipici hanno efficacia limitata e sono associati ad un aumentato rischio di mortalità (es. aumento mortalità assoluto dopo 180 giorni di terapia è 3.8% per aloperidolo, 3.7% per risperidone, 2.5% per olanzapina, 2% per quetiapina), rischio aumentato per i dosaggi più elevati

# CONCLUSIONI

32

- Vanno usati in caso di sintomi severi, debilitanti o che mettono a rischio la sicurezza del paziente o dei familiari
- Iniziare con basse dosi e raggiungere gradualmente il dosaggio efficace, informando i familiari del rischio di mortalità
- Uso a breve termine e rivalutando regolarmente il rapporto rischio/beneficio della terapia
- Una volta che il soggetto sia asintomatico (dopo 3-6 mesi di terapia efficace), tentare di sospendere gradualmente il farmaco

# CONCLUSIONI

33

- Evitare la somministrazione di due o più antipsicotici contemporaneamente e l'uso concomitante di antipsicotici e BDZ
- Monitorare attentamente la sicurezza e l'efficacia degli antipsicotici e segnalare tempestivamente gli effetti indesiderati
- Somministrare con cautela a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare, monitorando i parametri vitali , in particolare PA in clino- e ortostatismo, eseguire ECG con la misurazione del tratto QTc prima di iniziare il trattamento