

VALUTAZIONE
DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT
SULLA LOXAPINA INALATORIA

AUTHORS' AFFILIATIONS

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Marta Marino, Anna Maria Ferriero, Maria Luisa di Pietro
Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

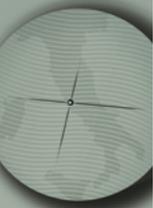
Andrea Melani
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Policlinico S. Maria alle Scotte, Siena

Andrea Belisari
Fondazione Charta Center for Health Associated Research & Technology Assessment, Milano

Lorenzo G. Mantovani
Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP), Università degli studi Milano-Bicocca, Monza

SCIENTIFIC ADVISOR

Prof. Luigi Janiri
Istituto di Psichiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma



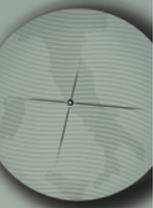
QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	INTRODUZIONE	
	INTRODUZIONE E METODOLOGIA	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA ED INQUADRAMENTO DEGLI EPISODI DI AGITAZIONE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCHIZOFRENIA E DISTURBO BIPOLARE	
	<i>Marta Marino, Flavia Kheiraoui</i>	3
2	CAPITOLO 2	
	ATTUALE GESTIONE DEI PAZIENTI ED ESIGENZE INSODDISFATTE	
	<i>Anna Maria Ferriero</i>	12
3	CAPITOLO 3	
	TRATTAMENTO DELLO STATO DI AGITAZIONE (ANTIPSIKOTICI, BENZODIAZEPINE) E LINEE GUIDA	
	<i>Anna Maria Ferriero</i>	21
4	CAPITOLO 4	
	LOXAPINA INALATORIA: ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA E DESCRIZIONE DEGLI ASPETTI ORGANIZZATIVI LEGATI ALL'UTILIZZO	
	<i>Marta Marino</i>	28
5	CAPITOLO 5	
	IL DISPOSITIVO STACCATO	
	<i>Andrea Melani</i>	36
6	CAPITOLO 6	
	ASPETTI ECONOMICI DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA	
	<i>Andrea Belisari</i>	42
7	CAPITOLO 7	
	LOXAPINA INALATORIA: VALUTAZIONE ETICA	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i>	50
8	CAPITOLO 8	
	ELEMENTI DI SINTESI PER I PROCESSI DECISIONALI	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i>	57



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

Introduzione e Metodologia

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti

Tra i disturbi mentali, la schizofrenia e il disturbo bipolare hanno dimensioni epidemiologiche, cliniche ed economiche rilevanti, poiché il loro trattamento richiede un importante ammontare di risorse in tutto il mondo industrializzato, arrivando a rappresentare quasi il 10% della spesa sanitaria complessiva.

Tra queste, l'agitazione psicomotoria è una sindrome trans-nosologica che si manifesta comunemente nei pazienti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare, arrivando fino al 25% dei pazienti schizofrenici e al 15% nei pazienti con disturbi bipolari. Lo stato di agitazione psicomotoria è caratterizzato da un'elevata complessità clinico-gestionale, diretta causa della sua natura trans-nosografica e del fatto che possa presentarsi a livello ospedaliero non soltanto in contesti di emergenza ma anche in reparti di degenza e in differenti setting ambulatoriali. L'obiettivo primario è oltre che il trattamento appropriato del paziente quello di garantire la sicurezza del paziente stesso, del personale e delle altre persone potenzialmente coinvolte.

Tuttavia, difficilmente nella pratica clinica e in condizioni di emergenza un modello ideale di intervento risulta attuabile e spesso non vi è un approccio terapeutico del tutto univoco.

Tradizionalmente, la gestione farmacologica si avvale di tre classi di farmaci: antipsicotici di prima generazione, antipsicotici di seconda generazione, benzodiazepine, generalmente disponibili in formulazioni intramuscolare, orali o sublinguali, queste ultime due meglio tollerate dai pazienti.

Le indicazioni attuali sono quelle di evitare, laddove possibile, la somministrazione endovenosa.

E' stata recentemente approvata dalle Autorità Regolatorie Americana ed Europea (FDA ed EMA) la loxapina, tradizionalmente disponibile in formulazione per somministrazione orale ed intramuscolo, in formulazione in polvere inalatoria (Loxapina inalatoria®) per l'utilizzo nel trattamento acuto dell'agitazione lieve/moderata in soggetti adulti

affetti da schizofrenia o disturbo bipolare.

La formulazione inalatoria consentirebbe di fornire a livello sistemico in maniera rapida e non invasiva il principio attivo (loxapina) attraverso la nebulizzazione delle particelle in forma di aerosol, in grado di raggiungere le sezioni più distali del polmone.

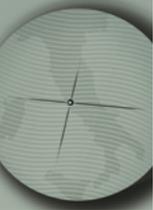
Obiettivo di questo progetto è stato quello di realizzare una valutazione HTA legata all'introduzione di Loxapina inalatoria® nel contesto di cura italiano.

I principi e i metodi dell'HTA sono già diffusi e applicati in campo internazionale e nazionale e sono ormai da alcuni anni recepiti anche nell'ambito della Sanità Pubblica. L'aspetto innovativo dell'approccio di HTA è rappresentato dall'utilizzo di metodi e competenze multiprofessionali, come riportato nei principi della Carta di Trento ed evidenziato nella struttura del Report riportata di seguito:

- introduzione alla problematica e metodologia HTA;
- epidemiologia ed inquadramento degli episodi di agitazione nei pazienti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare;
- attuale gestione dei pazienti ed esigenze insoddisfatte;
- trattamento dello stato di agitazione (antipsicotici, benzodiazepine) e linee guida;
- loxapina inalatoria: aspetti di efficacia e sicurezza e descrizione degli aspetti organizzativi legati all'utilizzo;
- il dispositivo Staccato;
- valutazione economica dell'agitazione psicomotoria;
- valutazione etica;
- elementi di sintesi per i processi decisionali.

La valutazione è stata articolata attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare.

La metodologia di valutazione HTA si fonda su un approccio multidisciplinare, multiprofessionale e multisetoriale volto alla disamina degli aspetti clinici, di sicurezza, di efficacia e di efficienza di una tecnologia



sanitaria. L'HTA, strumento tecnico, scientifico e culturale, si è sviluppato come un adeguato meccanismo decisionale per le tecnologie sanitarie, nato per dare una risposta operativa

al divario tra le risorse limitate di cui il sistema sanitario dispone, la crescente domanda di salute e l'innovazione tecnologica.



Epidemiologia ed inquadramento degli episodi di agitazione nei pazienti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare

Marta Marino, Flavia Kheiraoui

SCHIZOFRENIA: EZIOPATOGENESI, DIAGNOSI E CARATTERISTICHE CLINICHE

La Schizofrenia è un disturbo mentale frequente e grave. Il termine fu coniato da E. Bleuler, indicando la caratteristica essenziale di un gruppo di psicosi, ossia un processo di dissociazione mentale (dal greco schizo - scissione e phrenos - cervello, ossia “mente divisa”) che si traduce in disturbi della strutturazione del pensiero, della dinamica affettiva e dei rapporti tra l'Io e ambiente circostante [1].

Il DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5° Ed.) [1] identifica la schizofrenia (all'interno dei “Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici”) come caratterizzata da deliri, allucinazioni, eloquio e comportamento disorganizzati e altri sintomi che causano le disfunzioni in ambito sociale o lavorativo. Per una corretta diagnosi, i sintomi devono essere presenti per almeno sei mesi ed includere almeno un mese di sintomi attivi, nonché essere presenti in numero pari a 2 o superiore (nel DSM-IV la soglia era pari a 1).

La Linea Guida del National Institute for Health and Care Excellence relativa alla schizofrenia descrive questa patologia come “la forma di disturbo psicotico più diffusa”, con un'incidenza annuale stimata tra 11/100.000 (intervallo: 7-17 ogni 100.000) e 24/100.000 (intervallo: 7-52 ogni 100.000) [1]. Numerosi gli studi di letteratura scientifica che stimano i tassi di incidenza annuale di tale patologia, che oscillano in un range ampio di valori compreso tra 7 e 54 per 100.000 [1-5]. Così come per l'incidenza, anche i dati relativi ai tassi di prevalenza della schizofrenia sono soggetti a una notevole variabilità. Il tasso di prevalenza più comunemente menzionato per

la schizofrenia sembra attestarsi intorno all'1%, tuttavia i valori sembrano variare dallo 0.5% al 3% a seconda degli studi [1-3].

Negli ultimi decenni sono state pubblicate dunque diverse revisioni relative all'epidemiologia della schizofrenia e l'opinione scientifica si è modificata sotto alcuni aspetti (come ad esempio la distribuzione della prevalenza tra i generi) [1]. Alcuni ricercatori sostengono che la prevalenza e l'incidenza non varino tra le diverse popolazioni [6,9], mentre altri rilevano una differenza di 10-13 volte tra i vari tassi di incidenza e prevalenza [1,14]. Alcuni studi rilevano differenze nei tassi epidemiologici tra i vari tipi di sistemi diagnostici (ad esempio ICD, CATEGO) [1], mentre altri non ne rilevano [2].

Una recente revisione sistematica di letteratura condotta da van der Werf e colleghi ha calcolato il tasso di incidenza della schizofrenia sulla base di studi pubblicati dal 1950 al 2009, mostrando tassi di incidenza specifici per età e sesso. I risultati mostrano robuste differenze di genere, con un rischio di 1.15 volte superiore nel genere maschile (95% CI 1.00-1.31), con picco nella classe di età 20-29 anni. Nel genere femminile si evidenziano due picchi di incidenza, nelle classi 20-29 anni e 30-39 anni ed un rischio relativo aumentato rispetto al genere maschile nella classe di età 50-70 anni [1].

Nelle donne si osserva quindi la tendenza a sviluppare la malattia in età più avanzata. Nel nostro Paese vi sono circa 245.000 persone che soffrono di questo disturbo. Coloro che si ammalano appartengono a tutte le classi sociali e dunque tale patologia non sembra essere correlata all'emarginazione o al disagio sociale [1].

Sebbene gli studi di incidenza e prevalenza nel nostro Paese siano scarsi, alcuni dati

interessanti emergono ad esempio dal Rapporto sull'attività dei Centri di Salute Mentale, dei Centri Diurni e delle Strutture Residenziali psichiatriche del Lazio. Da questo risulta che, nel 2012, in merito alla numerosità delle persone con trattamento avviato, ovvero per i quali successivamente alla valutazione ha fatto seguito la decisione della presa in carico da parte dei Centri di Salute Mentale, i trattamenti avviati per "schizofrenia, stati paranoidi ed altre psicosi" sono quantificabili in misura pari a 25,5% di casi prevalenti e 14,8% di casi incidenti. Considerando i trattamenti prevalenti per DSM e classe di diagnosi, la classe di diagnosi più frequente nel 2012 è quella relativa al gruppo delle nevrosi con il 37,8%, mentre i trattamenti per schizofrenia e stati paranoidi corrispondono al 15,7%. Spostando l'attenzione sui Centri Diurni, nel 2012 il 52,2% dei trattamenti avviati in essi corrisponde a persone con diagnosi di schizofrenia/stati paranoidi, mentre nelle strutture Residenziali tale classe corrisponde al 58,5% (nei CSM pari a 14,8%) [1].

Non è nota la causa di tale disturbo, ma si considera l'importanza di una base biologica. L'ipotesi dopaminergica "originale" affermava che la trasmissione "iperattiva" della dopamina fosse alla base dei sintomi schizofrenici. Questa ipotesi venne formata sulla base della scoperta della dopamina come neurotrasmettitore nel cervello, fatta da Arvid Carlsson nel 1963 [1]. L'ipotesi più recentemente "rivista" propone invece una trasmissione iperattiva di dopamina nell'area mesolimbica ed una ipotrasmissione nella corteccia prefrontale [2-4]. I modelli tradizionali della schizofrenia hanno enfatizzato il ruolo della disfunzione dopaminergica nel tentativo di spiegare gli aspetti neurobiologici del disturbo. Tuttavia, negli ultimi 20 anni, i limiti del modello dopaminergico sono diventati sempre più evidenti rendendo necessario lo sviluppo di modelli alternativi per spiegare i sintomi associati alla patologia. I modelli glutamatergici della schizofrenia, ad esempio, sono basati sulla constatazione che alcuni agenti psicotomimetici, come la fenciclidina (PCP) e la ketamina, inducono sintomi psicotici e disturbi neurocognitivi simili a quelli della schizofrenia, bloccando la neurotrasmissione dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutammato. Poiché i recettori del glutammato/NMDA sono localizzati in tutto il cervello, i modelli glutamatergici predicono una disfunzione corticale diffusa con particolare

coinvolgimento dei recettori NMDA in tutto l'ambito cerebrale. Inoltre, i recettori NMDA sono situati su circuiti cerebrali che regolano il rilascio di dopamina, e questo suggerisce che il deficit dopaminergico nella schizofrenia possa anche essere secondario ad una disfunzione glutamatergica sottostante [1]. Recenti studi sottolineano il coinvolgimento di diversi neurotrasmettitori e, più specificatamente, di una eccessiva risposta serotoninergica, nonché l'associazione con marker genetici nel locus MHC ed il coinvolgimento della componente C4 del complemento [1,2], oltre al coinvolgimento di mediatori quali l'acetilcolina [1] ed i cannabinoidi [1,2]. Una vulnerabilità su base neurobiologica, a seguito dell'interazione con fattori stressanti ambientali, darebbe luogo a fasi di remissione e ricorrenza dei sintomi. Si considerano, inoltre, anche una predisposizione genetica, complicanze intrauterine, intra-partum o post-natali, infezioni virali del sistema nervoso centrale etc. Alcuni "indicatori", sia clinici che sperimentali, pur non presenti invariabilmente, sono stati identificati nella compromissione delle capacità sociali, in una disorganizzazione cognitiva o un'alterazione percettiva, o ancora in una riduzione della capacità di provare piacere, nei deficit di elaborazione delle informazioni, di attenzione e inibizione sensoriale, tratti che, soprattutto se gravi, possono compromettere il funzionamento scolastico, sociale e/o professionale ancor prima dell'esordio dei sintomi della schizofrenia.

Anche se la maggior parte dei soggetti affetti non presenta un'anamnesi familiare positiva, i soggetti che hanno un parente di primo grado affetto da schizofrenia presentano un rischio di manifestare il disturbo pari a circa il 15% (paragonato all'1% della popolazione generale). Un gemello monozigote con gemello corrispondente malato ha un rischio superiore al 50% di manifestare la schizofrenia.

Come anticipato, fattori ambientali stressanti possono innescare l'esordio o anche la recidiva dei sintomi in soggetti vulnerabili e tra questi citiamo ad esempio la fine di una relazione, l'allontanamento da casa (per lavoro o altro), l'abuso di sostanze.

Caratteristici sintomi sono la perdita del contatto con la realtà (psicosi), le false percezioni (allucinazioni), le convinzioni erronee (deliri), un appiattimento affettivo, la riduzione motivazionale, delle anomalie del pensiero e disturbi del funzionamento sociale e lavorativo.

I sintomi, variabili per tipo e gravità, possono essere distinti in positivi o negativi (di deficit), a seconda che siano caratterizzati da un eccesso o un'alterazione delle normali funzioni o da una loro diminuzione o perdita. Tra i primi annoveriamo (1) deliri e allucinazioni e (2) disturbi del pensiero e comportamento bizzarro.

La cosiddetta "dimensione psicotica" della schizofrenia si manifesta quindi con deliri (convinzioni erronee basate solitamente sull'interpretazione alterata dell'esperienza), ad esempio persecutori, di riferimento, di furto o inserzione del pensiero; ed allucinazioni, distinguibili in uditive, visive, olfattive, gustative, tattili (a seconda della modalità sensoriale), sebbene le allucinazioni uditive siano le più comuni e caratteristiche. Tra i "sintomi di disorganizzazione" rientrano il disturbo del pensiero associato al comportamento bizzarro. Il pensiero è quindi disorganizzato, con eloquio divagante e non diretto allo scopo, fino ad essere incoerente e incomprendibile. Il comportamento bizzarro può manifestarsi come agitazione e inadeguatezza dell'igiene, dell'aspetto o del comportamento motorio, fino a forme estreme di catatonìa con rigidità e resistenza ai movimenti passivi o attività motoria afinalistica.

Tra i sintomi negativi sono presenti l'appiattimento delle emozioni, la povertà dell'eloquio, l'anedonia e l'asocialità, spesso associati a una perdita generale di motivazione e a una diminuzione del senso degli obiettivi.

Alcuni ricercatori identificano la schizofrenia come un disturbo unitario, mentre altri identificano diverse entità nosologiche al suo interno, quali il sottotipo paranoide, il disorganizzato (ebefrenico), il catatonico, l'indifferenziato. Tale differenziazione dei quadri clinici, presente nella quarta edizione del DSM, è scomparsa nel DSM-5.

Non essendo disponibili dei test patognomonicamente per la diagnosi, la stessa si basa su una valutazione globale dell'anamnesi clinica, dei sintomi e dei segni. Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5, quinta edizione), stabilisce come necessaria per la diagnosi la presenza di due o più sintomi caratteristici per la maggior parte del tempo nell'arco di un mese (deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento disorganizzato, sintomi negativi), con segni prodromici con compromissioni lavorative, sociali o della cura della persona presenti per

almeno 6 mesi, con 1 mese di sintomi attivi. La diagnosi differenziale comprende altri disturbi psicotici come ad es. il Disturbo Delirante, legati a disturbi fisici o abuso di sostanze e disturbi primari dell'umore con caratteristiche psicotiche, nonché condizioni cliniche quali ad esempio deficienze vitaminiche, uremia, tireotossicosi, squilibri elettrolitici, che possono presentarsi come psicosi.

Nell'evoluzione della malattia si distinguono una fase premorbosa (vulnerabilità), prodromica (con segni e sintomi subclinici), precoce (l'esordio di sintomi positivi, di sintomi deficitari e di disabilità funzionali), centrale (con periodi sintomatici episodici o continui) e tardiva (stabilizzazione con disabilità o miglioramenti). La remissione, a seguito di terapia farmacologica e riabilitativa, è usualmente solo parziale.

I pazienti che manifestano 1 episodio di schizofrenia presentano una recidiva nel 60-70% dei casi, con decorso continuo o intermittente. In corso di recidive gravi, comunque, può rendersi necessario il ricovero o la gestione delle crisi in ambiente alternativo a quello ospedaliero, comunque protetto, fino ad arrivare al ricovero obbligatorio, se il paziente costituisce un pericolo per se stesso o per gli altri.

La prognosi è legata all'adesione alla terapia psicofarmacologica prescritta ed è variabile nel lungo periodo, dal miglioramento durevole, allo stesso alternato a ricadute fino ad invalidità gravi e permanenti [1].

DISTURBO BIPOLARE: EZIOPATOGENESI, DIAGNOSI E CARATTERISTICHE CLINICHE

Il Disturbo bipolare (manico-depressivo) rientra nella categoria dei Disturbi dell'Umore, insieme ai disturbi monopolari (depressivi), categoria caratterizzata da alterazioni pervasive dell'umore, disfunzioni psicomotorie e sintomi vegetativi.

Secondo il National Institute of Mental Health americano, il disturbo bipolare (o disturbo maniaco-depressivo) è un disturbo cerebrale che provoca cambiamenti insoliti di umore, energia, livelli di attività e capacità di svolgere compiti giorno per giorno [1].

In termini epidemiologici, la prevalenza del disturbo bipolare stimata in letteratura scientifica oscilla tra lo 0,1% ed il 5% [1-5,30].

Sebbene i dati relativi all'incidenza globale del disturbo bipolare siano scarsi, la

relazione dell'OMS relativa all'"Onere globale del disturbo bipolare nell'anno 2000" riporta una percentuale pari a 22 ogni 100.000 anni-persona. L'età media di insorgenza è di 23 anni [32].

I dati del NICE mostrano come l'età con il picco di insorgenza sia 15-19 anni, e come ci sia spesso un notevole ritardo tra l'insorgenza ed il primo contatto con i servizi di salute mentale. La prevalenza del disturbo bipolare di tipo I è stimata intorno all'1% della popolazione adulta, mentre si attesta intorno allo 0,4% degli adulti per il disturbo di tipo II. Tale condizione è comunque rara nei bambini sotto i 12 anni di età [1].

Le cause di tale disturbo non sono del tutto note, ma si ipotizzano fattori biologici, genetici ed ambientali. Per quanto concerne i primi, le ipotesi più recenti vedono il coinvolgimento di neurotrasmettitori quali norepinefrina, dopamina, GABA, glutammato e serotonina [1], ma non devono essere sottovalutati fattori "trigger" come stress, alterazioni del ritmo sonno-veglia, alcuni farmaci etc.

Circa un paziente su 5 affetto da disturbo depressivo maggiore sviluppa aspetti bipolari entro 5 anni dalle manifestazioni iniziali, in particolar modo in alcuni soggetti, tra cui coloro che sono affetti da depressione ad esordio precoce (< 25 anni), post-partum e con episodi depressivi frequenti.

I pazienti con disturbo bipolare possono presentare, tra un episodio e l'altro, un umore depresso e, a tratti, grande attività ed energia, con compromissione del funzionamento lavorativo e sociale.

Gli episodi sono brevi (da 3 a 6 mesi), l'età d'esordio è precoce, ed il periodo di tempo tra l'esordio di un episodio e quello del successivo è più breve che nel disturbo monopolare.

Il disturbo bipolare può essere suddiviso in due tipi.

Il disturbo bipolare di tipo I di solito esordisce con un episodio depressivo e vede l'alternarsi di episodi conclamati di tipo maniacale e depressivo maggiore, anche separati da mesi o anni. Nel disturbo bipolare di tipo II, sono episodi ipomaniacali (relativamente lievi, senza sintomi psicotici, che durano di solito meno di 1 settimana) ad alternarsi con gli episodi depressivi.

Nella fase ipomaniacale il bisogno di sonno diminuisce, l'umore risale e l'attività psicomotoria aumenta, mentre nella fase depressiva si manifestano insonnia e

diminuzione dell'appetito.

Nella fase maniacale conclamata l'umore è euforico, ma non sono rare l'irritabilità e la franca ostilità (litigiosità). I pazienti maniacali sono più spesso esuberanti e appariscenti, con un'attività sregolata che si può associare con uno stato psicotico con deliri paranoidei e con attività mentale accelerata, talvolta difficilmente distinguibile dalle forme di schizofrenia. I pensieri e le attività possono arrivare fino a una megalomania delirante. A volte si manifestano allucinazioni uditive e visive. I pazienti intraprendono svariate attività in maniera eccessiva e impulsiva, frenetica, fino ad una agitazione afinalistica ("mania confusa") che costituisce un'emergenza medica vera e propria a motivo dell'esaurimento fisico che può determinare e delle conseguenze dannose a carico della propria persona, degli altri e dell'ambiente.

Caratteristici sono anche gli stati misti, ossia una combinazione di manifestazioni depressive e maniacali (o ipomaniacali), con elevazione disforica dell'umore, irrequietezza psicomotoria, ideazione suicida, pianto, diminuzione del sonno, megalomania, deliri persecutori, fuga delle idee, allucinazioni uditive, perplessità e confusione (stato di mania disforica). Gli stati misti non sono descritti in maniera specifica nel DSM e possono essere considerati come intromissioni di sintomi ipomaniacali in un episodio depressivo maggiore con ritardo psicomotorio [1].

Non essendo disponibili dei test patognomonici per la diagnosi, la stessa si basa su una valutazione globale dell'anamnesi clinica, dei sintomi e dei segni.

GLI EPISODI DI AGITAZIONE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCHIZOFRENIA E DISTURBO BIPOLARE

L'agitazione acuta è una condizione morbosa caratterizzata da eccessiva attività che si manifesta con una serie poliedrica di alterazioni ideative, emotive, motorie e comportamentali, talvolta afinalistiche in relazione allo stato di coscienza [1].

È una condizione clinica che può essere associata a diversi disturbi, quali gravi intossicazioni, scompensi metabolici, accidenti cerebrovascolari, traumatismi cranici, malattie infettive del SNC, disturbi psichiatrici, tra cui la schizofrenia ed il disturbo bipolare, e

può evolvere in comportamento aggressivo. È dunque importante identificare tali episodi in uno stadio precoce al fine di prevenire l'evoluzione degli stessi e di salvaguardare l'incolumità del paziente e dei soggetti che lo circondano (personale ospedaliero, altri pazienti, familiari etc.) [1]. Una caratteristica importante dell'agitazione psicomotoria, qualunque ne sia la causa e qualunque sia la gravità della condizione soggiacente, è che le sue manifestazioni possono variare senza soluzione di continuità dai gradi più lievi a quelli più intensi, collocandosi lungo un *continuum* che dalle situazioni di semplice attivazione ideativa e comportamentale può giungere fino agli episodi più acuti e violenti [1,2].

Visto che il quadro dell'agitazione può mascherare le condizioni che la sottendono, rendendo difficoltosa la diagnosi, i trattamenti utilizzati devono essere sufficientemente sicuri e ad ampio spettro nel quadro di indefinitezza delle condizioni organiche. Il trattamento è dunque prioritario, soprattutto in condizioni di emergenza proprio al fine di consentire l'identificazione e il trattamento della condizione scatenante.

Nella valutazione del rischio di comparsa di agitazione psicomotoria, il solo giudizio clinico può non essere sufficiente, in particolar modo per la tendenza alla sottostima del rischio in pazienti noti. Le evidenze di letteratura mostrano come l'utilizzo di scale di valutazione del rischio, ad esempio nei primi tre giorni di ricovero, riduca il numero di interventi coercitivi e di episodi di aggressività [1,2].

Alcune scale di valutazione sono le seguenti [1,41]:

1. BARS (Brief Agitation Rating Scale, Finkel et al., 1993), costituita da 10 items (colpire, spingere, strappare, aggirarsi nervosamente senza scopo, manierismi ripetuti, irrequietezza, urla, domande o frasi ripetute, fare anomalie rumori, lamenti ripetuti).
2. PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excited component, Chaichan W, 2008), utilizzata soprattutto per la risposta al trattamento farmacologico dell'agitazione, composta da 5 item (ostilità, non cooperatività, impulsività, tensione e eccitamento).
3. Scala di Whittington (Whittington R, 2006), che considera nella sua globalità gli aspetti connessi alle interazioni tra paziente, operatore e ambiente,

valutando, in termini di presenza o assenza, i fattori di rischio di operatore, paziente e dell'interazione tra i due.

4. FACE Risk Assessment (Clifford PI, 1999), che presenta una checklist di sintomi, segni e comportamenti noti per la correlazione al rischio di violenza; una scheda di rilevazione dei segni premonitori; un piano di gestione del rischio.
5. Overt Aggression Scale (Yudofsky SC, 1986), che comprende 4 item di valutazione per aggressività verbale, aggressività fisica autodiretta, aggressione verso oggetti e aggressione verso altre persone o la versione modificata Modified Overt Aggression Scale (MOAS).
6. Broset Violence checklist (Clarke DE, 2010), che comprende 6 Items a valutare il potenziale rischio di comportamenti violenti entro le 24-72 ore.

I dati epidemiologici disponibili in letteratura in merito allo stato di agitazione nei pazienti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare sono tendenzialmente scarsi. Alcuni studi mettono in risalto come lo stato di agitazione si traduca in episodi di violenza. A seguire alcuni esempi.

Nei servizi psichiatrici di emergenza sono stati riportati tassi di prevalenza della agitazione psico-motoria (APM) variabili tra il 4,3% [1] e il 10% [1-3]. In un recentissimo studio spagnolo condotto su oltre 300.000 schede di dimissione ospedaliera, l'1,5% dei pazienti aveva una diagnosi di APM. Nei pazienti con APM, i ricoveri ospedalieri legati a situazioni di emergenza sono stati notevolmente più frequenti rispetto a quanto osservato nei controlli (91,5% vs 70,2%) [1]. Lo studio di Orta e colleghi del 2007 ha condotto una ricerca epidemiologica multicentrica trasversale in 120 centri spagnoli, coinvolgendo 800 pazienti con diagnosi di schizofrenia secondo il DSM-IV. I ricoveri psichiatrici erano dovuti a stato di agitazione nel 29,8% dei casi e a stato di agitazione con aggressività nel 30,6% dei casi. La prevalenza dell'agitazione riportata in pazienti con schizofrenia al momento del ricovero era del 38,4% circa e del 23,4% per l'agitazione con aggressività. Il 40% dei pazienti schizofrenici coinvolti nello studio si era recato in ospedale di propria volontà, mentre il 59,6% vi si era recato a seguito di una sentenza giudiziaria [1].

Nei pazienti con disturbo bipolare,

l'agitazione è spesso la principale manifestazione clinica durante gli stati maniacali e misti [1]. Nel disturbo bipolare di tipo I sono state descritte prevalenze di APM tra il 19,5% [1] e il 29% [2]. Pillowsky nel 92 ha condotto delle ricerche retrospettive sugli episodi di violenza riportati in un ospedale psichiatrico in un periodo di sei mesi, rilevando che i pazienti erano affetti per il 39% da disturbo affettivo (fase maniacale) e il 33% schizofrenia [1].

Negli Stati Uniti si stima che l'incidenza annuale delle aggressioni fisiche nei reparti di pronto soccorso sia di 7,0 per infermiere e 2,4 per medico. La schizofrenia e il disturbo bipolare sono responsabili rispettivamente del 17,1% e dell'11,4% di tutte le aggressioni fisiche [1].

Uno studio condotto in Italia da Biancosino e colleghi mostra come nel nostro paese pochi studi abbiano esaminato la frequenza e le caratteristiche dei comportamenti violenti tra pazienti psichiatrici, confermando comunque l'importanza di fattori di rischio sociodemografici e clinici [1-3]. In particolare, la schizofrenia, mania o disturbo di personalità, abuso di sostanze e di alcol, giovane età, precedenti ricoveri psichiatrici e la storia di atti violenti sono stati identificati come principali fattori di rischio per un comportamento violento in ambito ospedaliero. Sono stati raccolti dati relativi a 1324 pazienti (677 uomini e 647 donne) ammessi in strutture psichiatriche pubbliche e private nel 2004. I pazienti sono stati categorizzati in 3 gruppi: pazienti non ostili, pazienti ostili (aggressione verbale o atti violenti contro oggetti) e pazienti violenti (autori di aggressioni fisiche). Il 10% dei pazienti ha mostrato un comportamento ostile durante il ricovero e il 3% ha fisicamente aggredito altri pazienti o membri dello staff. Nel campione la diagnosi di "schizofrenia e disturbi correlati" è stata la più frequente (35,9%), seguita dal "disturbo unipolare e disturbi d'ansia" (16,7%), disturbi bipolari (15,7%) e disturbi di personalità (12,8%) [1].

La revisione sistematica condotta da Iozzino e colleghi su studi pubblicati dal 1995 al 2014, mostra come, di 23.972 pazienti ricoverati descritti in 35 studi, la percentuale di pazienti che ha commesso almeno un atto di violenza è stata del 17% (95% IC 14-20%). Tassi di violenza più elevati si sono registrati per il genere maschile, abuso di alcol (35,3%), ammissione involontaria (26,5%) e pazienti affetti da schizofrenia (20,5%) [1].

Sempre in Italia, inoltre, nel 2012, Di

Lorenzo et al [1] hanno analizzato l'utilizzo di misure di restrizione fisica nei reparti psichiatrici, registrando una durata media degli episodi di contenzione pari a 6 ore e rilevando che tali episodi erano significativamente più frequenti nei pazienti con stato di coscienza alterato, in quelli in cui era stato necessario controllare un comportamento aggressivo e in quelli con diagnosi di "schizofrenia e altri disturbi psicotici" nelle prime 72 ore di ricovero. In Europa, i dati del progetto EUNOMIA, che ad oggi è il più esteso studio disponibile sull'adozione di misure coercitive nelle strutture psichiatriche ospedaliere europee, mostrano come nei diversi Paesi partecipanti la percentuale dei pazienti sottoposti a misure restrittive (contenzione fisica, isolamento e terapia farmacologica forzata) variava dal 21% al 59% [1].

Nurse e colleghi mostrano inoltre un aumento del rischio di comportamento aggressivo in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare, insieme a sintomi psicotici ed abuso di sostanze [1].

A dare un quadro della relazione tra violenza e schizofrenia e disturbo bipolare, si inserisce, inoltre, la revisione sistematica di letteratura di Jan Volavka. L'autore conclude sostenendo che l'aumento del rischio di violenza nella schizofrenia e nel disturbo bipolare, a confronto con la popolazione generale, è statisticamente significativo ed è inoltre maggiore, tra le due condizioni, nel disturbo bipolare, nel quale si verifica maggiormente durante la fase maniacale. Il rischio è aumentato, inoltre, in caso di concomitante abuso di sostanze stupefacenti. Per la schizofrenia i valori mostrano un aumento modesto ma statisticamente significativo di rischio di violenza, con un OR di 2,1 (95% CI 1,7-2,7) senza comorbidità, e un OR di 8,9 (95% CI 5,4-14,7) con comorbidità con abuso di sostanze [1,2]. Altri studi considerati dall'autore mostrano una prevalenza annuale di comportamento violento nella schizofrenia pari a 8,4%, rispetto al 2,1% in soggetti senza alcun disturbo [1]. Per il disturbo bipolare, l'autore cita uno studio che mostra un comportamento aggressivo nel 12,2% degli individui con diagnosi di disturbo bipolare, 8,2% con abuso di alcol, 10,9% con abuso di droga e 1,9% con nessun disturbo [1]. Ed ancora, citando lo studio di Pulay e colleghi [69], viene mostrata una prevalenza di comportamento aggressivo nello 0,66% dei soggetti senza disordini psichiatrici, paragonato al 25,34% e 13,58% nel disturbo bipolare di tipo I e II, rispettivamente [70].

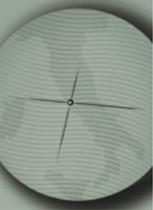
Bibliografia

- [1] Enciclopedia Treccani. Definizione di Schizofrenia. Disponibile sul sito: <http://www.treccani.it/enciclopedia/schizofrenia/>.
- [2] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Edited by American Psychiatric Association.
- [3] National Collaborating Centre for Mental Health, 2010.
- [4] Jablensky AI, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study *Psychol Med Monogr Suppl.* 1992;20:1-97.
- [5] Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1978 Jun;35(6):773-82.
- [6] McGrath et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology; *BMC Medicine* 2004, 2:13:10.
- [7] Goldner et al. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.* 2002 Nov;47(9):833-43.
- [8] Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 1997;42(2):139-51.
- [9] Pirjo Mäki et al. Predictors of schizophrenia—a review. *Br Med Bull* 2005; 73-74 (1): 1-15.
- [10] Piccinelli and Homen Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia World Health Organization 1997.
- [11] Goldner et al. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.* 2002 Nov;47(9):833-43.
- [12] McGrath et al. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
- [13] EF Torrey. Prevalence studies in schizophrenia.- *The British Journal of Psychiatry,* 1987.
- [14] Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl.* 1992;20:1-97. Erratum in: *Psychol Med Monogr Suppl* 1992 Nov;22(4):following 1092.
- [15] McGrath et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology; *BMC Medicine* 2004, 2:13:10.1186/1741-7015-2-13.
- [16] van der Werf M, Hanssen M, Köhler S, Verkaaik M, Verhey FR; RISE Investigators, van Winkel R, van Os J, Allardyce J. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychol Med.* 2014 Jan;44(1):9-16.
- [17] EpiCentro Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Schizofrenia. Disponibile sul sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/schizofrenia/schizo.asp>.
- [18] Rapporto sull'attività dei Centri di Salute Mentale, dei Centri Diurni e delle Strutture Residenziali psichiatriche del Lazio. Anno 2012.
- [19] Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1963;20:140-4.
- [20] da Silva Alves F, Figue M, van Amelsvoort T, Veltman D, de Haan L. The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):121-32. Review.
- [21] Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Müller N, Tatsch K, Poepperl G, Möller HJ. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry.* 2012 May;45 Suppl 1:S36-41. doi: 10.1055/s-0032-1306313.
- [22] Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Biela H, Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry.* 2014 May 19;5:47. doi: 10.3389/fpsy.2014.00047. eCollection 2014. Review. Erratum in: *Front Psychiatry.* 2014;5:110. Braun, Anna Katharina [corrected to Braun, Katharina]; Kumaratilake, Jaliya [corrected to Kumaratilake, Jaliya].
- [23] Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2010;47(1):4-16. Review.
- [24] Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016 Feb 11;530(7589):177-83.
- [25] Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 2013 Jun;80(6):791-4.
- [26] Carruthers SP, Gurvich CT, Rossell SL. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Aug;55:393-402. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.011.
- [27] Muller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of

- schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008;8:1037-1048.
- [28] Wyrofsky R, McGonigle P, Van Bockstaele EJ. Drug discovery strategies that focus on the endocannabinoid signaling system in psychiatric disease. *Expert Opin Drug Discov*. 2015 Jan;10(1):17-36. doi: 10.1517/17460441.2014.966680. Epub 2014 Dec 9. Review.
- [29] Manuale MSD. Schizofrenia e disturbi correlati. 17 edizione italiana. Disponibile sul sito: <http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez15/1931679.html>.
- [30] National Institute of Mental Health .Bipolar disorder. Disponibile sul sito: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>.
- [31] Fajutrao et al. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2009, 5:3.
- [32] Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. National Collaborating Centre for Mental Health , 2006.
- [33] Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-299.
- [34] Ayuso-Mateos Global burden of obsessive-compulsive disorder in the year 2000.
- [35] Wittchen et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21(9): 655-679.
- [36] National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and Management. Settembre 2014. Disponibile sul sito: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/bipolar-disorder-assessment-and-management-35109814379461>.
- [37] Baou M, Boumba VA, Petrikis P, Rallis G, Vougiouklakis T, Mavreas V. A review of genetic alterations in the serotonin pathway and their correlation with psychotic diseases and response to atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2016 Jan;170(1):18-29.
- [38] Manuale MSD. Disturbi bipolari. 17 edizione italiana. Disponibile sul sito: <http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez15/1931679.html>.
- [39] Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 10:13-21. Review.
- [40] Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2015 Apr 1;14:15. doi: 10.1186/s12991-015-0053-3.
- [41] Stowell KR, Florence P, Harman HJ, Glick RL. Psychiatric evaluation of the agitated patient: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychiatric evaluation workgroup. *West J Emerg Med*. 2012 Feb;13(1):11-6. doi: 10.5811/westjem.2011.9.6868.
- [42] Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther*. 2010 Mar;32(3):403-25. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.006. Review.
- [43] Abderhalden C et al. Structured risk assessment and violence in acute psychiatric wards: randomised controlled trial *The British Journal of Psychiatry* Jun 2008, 193 (1) 44-50.
- [44] Morganti C, Allevi L, Poli R, Lugo F, Durbano F, Laini V, Malchiod F, Cescon AM, Ferrario E, Panariello A, Righi A, Erlicher A, Costantino A, Rossi G, Balottin G, Nacinovich R; Bossi F, Conti P, Seggioli G, Valenti G, Manfrè S, Vighi G. "Percorso per la Gestione dell'Agitazione Psicomotoria in Area Critica e nei Reparti di Degenza nell'adulto e in età evolutiva". Anno 2012.
- [45] Nordstrom K, Zun LS, Wilson MP, Md VS, Ng AT, Bregman B, Anderson EL. Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta medical evaluation workgroup. *West J Emerg Med*. 2012 Feb;13(1):3-10.
- [46] Pascual JC, Madre M, Puigdemont D, Oller S, Corripio I, Díaz A, Faus G, Perez V, Alvarez E. [A naturalistic study: 100 consecutive episodes of acute agitation in a psychiatric emergency department]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006 Jul-Aug;34(4):239-44. Spanish.
- [47] Huf G, Alexander J, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD005146. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD005146.
- [48] Sachs GS. A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 10:5-12. Review.
- [49] Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejo-González AL, Duque-González B. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7(3):182-88.
- [50] Cots F, Chiarello P, Pérez V, Gracia A, Becerra V. Hospital Costs Associated With Agitation in the Acute Care Setting. *Psychiatr Serv*. 2016 Jan;67(1):124-7. doi: 10.1176/appi.ps.201400508.
- [51] Orta-Rodriguez, J. et al. Prevalence of agitation-hostility during acute episodes in patients with schizophrenia *European Psychiatry* 2007; 22: S329 - S330.
- [52] Perugi, J *Affect Disord* 2001; Pacchiarotti, Am J Psychiatry 2013; Perugi, J Clin Psychiatry 2015.
- [53] Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence,

- phenomenology, and outcome. *Am J Psychiatry*. 2003 Dec;160(12):2134-40.
- [54] Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Jun;35(6):773-82.
- [55] Pilowsky LS, Ring H, Shine PJ, Battersby M, Lader M. 1992. Rapid tranquillisation: a survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 160: 831-835.
- [56] Hankin A, Meagley B, Wei SC, Houry D. Prevalence of Exposure to Risk Factors for Violence among Young Adults Seen in an Inner-City Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2013 Aug;14(4):303-8. doi: 10.5811/westjem.2013.2.14810.
- [57] Raja M, Azzoni A, Lubich L. Aggressive and violent behavior in a population of psychiatric inpatients. *Soc Psychiatr Psychiatr Epidem*. 1997;32:428-434.
- [58] Grassi L, Peron L, Marangoni C, Zanchi P, Vanni A. Characteristics of violent behaviour in acute psychiatric in-patients: a 5-year Italian Study. *Acta Psychiatr Scand*.2001;104:273-279.
- [59] Raja M, Azzoni A. Hostility and violence of acute psychiatric inpatients. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*: 2005;1:1-11.
- [60] Biancosino B, Delmonte S, Grassi L, Santone G, Preti A, Miglio R, de Girolamo G; PROGRES-Acute Group. Violent behavior in acute psychiatric inpatient facilities: a national survey in Italy. *J Nerv Ment Dis*. 2009 Oct;197(10):772-82.
- [61] Iozzino L, Ferrari C, Large M, Nielssen O, de Girolamo G. Prevalence and Risk Factors of Violence by Psychiatric Acute Inpatients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6):e0128536.
- [62] Di Lorenzo R, Baraldi S, Ferrara M, Mimmi S, Rigatelli M. Physical restraints in an Italian psychiatric ward: clinical reasons and staff organization problems. *Perspect Psychiatr Care*. 2012 Apr;48(2):95-107.
- [63] Raboch J, Kalisová L, Nawka A, Kitzlerová E, Onchev G, Karastergiou A, Magliano L, Dembinskas A, Kiejna A, Torres-Gonzales F, Kjellin L, Priebe S, Kallert TW. Use of coercive measures during involuntary hospitalization: findings from ten European countries. *Psychiatr Serv*. 2010 Oct;61(10):1012-7.
- [64] Nourse R, Reade C, Stoltzfus J, Mittal V. Demographics, Clinical Characteristics, and Treatment of Aggressive Patients Admitted to the Acute Behavioral Unit of a Community General Hospital: A Prospective Observational Study. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2014;16(3):PCC.13m01589.
- [65] Volavka J, Laska E, Baker S, Meisner M, Czobor P, et al. History of violent behaviour and schizophrenia in different cultures. Analyses based on the WHO study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. *Br J Psychiatry* 1997: 171: 9-14.
- [66] Fazel S et al. 2009 Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 6: 8.
- [67] Swanson J, Holzer C, Ganju V, Jono R Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. 1990 *Hosp Comm Psychiatry*41: 761-770.
- [68] Corrigan P, Watson A (2005) Findings from the National Comorbidity Survey on the frequency of violent behavior in individuals with psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 136: 153-162.
- [69] Pulay et al. Violent behavior and DSM-IV psychiatric disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jan;69(1):12-22.
- [70] Volavka J. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Danub*. 2013 Mar;25(1):24-33. Review.





Attuale gestione dei pazienti ed esigenze insoddisfatte

Anna Maria Ferriero

ATTUALE GESTIONE DELLO STATO DI AGITAZIONE PSICOMOTORIA

L'agitazione psicomotoria, come sindrome transnosologica, può manifestarsi in diversi modi: aumento dell'arousal, minacciosità, ostilità, impulsività, rabbia, comportamento intimidatorio, irrequietezza, imprevedibilità e scarsa cooperazione [1]. Questa condizione rappresenta un'emergenza comportamentale acuta, di frequente riscontro nella pratica clinica, che spesso richiede un intervento immediato ed è una delle situazioni che desta maggiori preoccupazioni in un contesto di emergenza [1-3].

Un quadro di agitazione psicomotoria, inoltre, configurandosi come una manifestazione sintomatologica aspecifica, potrebbe essere legato a diverse condizioni scatenanti, attribuibili a differenti stati patologici, sia di interesse psichiatrico sia di altro interesse medico-chirurgico. La pronta individuazione di un'eventuale compromissione organica alla base dello stato di agitazione - tra cui intossicazioni, scompensi metabolici, accidenti cerebrovascolari o traumi cranici, malattie infettive del sistema nervoso centrale, ecc - si rende fondamentale per avviare il percorso di cura del paziente (valutazione, trattamento e monitoraggio), permettendo contestualmente l'identificazione dei professionisti più idonei per la gestione della condizione clinica in esame [1,4]. Intervenire il prima possibile è fondamentale, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di escalation verso stadi più aggressivi e violenti, causa di sofferenza sia fisica che psicologica per il paziente così come per chi gli sta vicino [2]. Il trattamento dell'agitazione, pertanto, è prioritario per consentire poi il trattamento della condizione scatenante [1]. Tuttavia, nonostante lo stato di agitazione, come già detto, sia una condizione comune a varie categorie di pazienti, la sua gestione

non segue una linea univoca e presenta notevole variabilità tra le diverse realtà [2], sebbene la pratica clinica suggerisca che gli elementi principali in grado di orientare le scelte terapeutiche siano, principalmente, la conoscenza del paziente, il tipo di setting assistenziale e il livello di severità del caso.

Nella valutazione del rischio di comparsa di agitazione psicomotoria, inoltre, il solo giudizio clinico può non essere sufficiente, in particolar modo per la tendenza alla sottostima del rischio in pazienti noti. Le evidenze di letteratura mostrano come l'utilizzo di appropriate scale di valutazione, ad esempio nei primi tre giorni di ricovero, riduca il numero di interventi coercitivi e di episodi di aggressività minimizzando il rischio [1,5].

Alcune tra le più diffuse e utilizzate scale di valutazione sono illustrate in Tabella 1 [1,4,6,7].

Queste scale diventano, quindi, strumenti importanti che supportano i vari professionisti sanitari coinvolti nel percorso assistenziale del paziente in stato di agitazione già dal momento della valutazione.

A scopo esemplificativo, un modello di percorso assistenziale ben definito, articolato attraverso fasi distinte è riportato in Tabella 2. È bene sottolineare, tuttavia, che l'esempio presentato fa riferimento ad uno solo dei percorsi possibili, quello cioè in cui l'accesso del paziente avviene tramite pronto soccorso (PS), sebbene alcune delle fasi indicate - nello specifico le fasi 2, 3, 4 e 5 - siano attuabili anche in reparto [1].

Triage infermieristico

La prima fase è quella del triage infermieristico, in cui è prioritario stabilire la gravità del paziente attraverso l'assegnazione di un codice colore e individuare il setting di gestione dell'emergenza, valutando quindi

TABELLA 1

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA. MODIFICATA DA: [1,4,6,7]	
STRUMENTI PSICOMETRICI DI VALUTAZIONE DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA IN CONTESTI PSICHIATRICI	
Agitation Severity Scale (ASS)	È una scala composta da 21 item che permettono di valutare i comportamenti coinvolti in uno stato di agitazione. È uno strumento di semplice utilizzo che non richiede la collaborazione del paziente ed è utile quando è necessaria una rapida valutazione, come in un contesto di emergenza.
Behavioural Activity Rating Scale (BARS)	È una scala, basata sull'osservazione clinica, che misura la severità del comportamento agitato attraverso l'utilizzo di un singolo item, che descrive sette livelli di gravità (da uno stato di sedazione a uno di agitazione).
Brief Agitation Measure (BAM)	È uno strumento a 3 item progettato per registrare l'esperienza soggettiva dell'agitazione, misurando i livelli di agitazione nella settimana precedente attraverso una scala Likert a sette punti di gravità.
Clinical Global Impression Scale for Aggression (CGI-A)	È uno strumento a singolo item valutato con una scala Likert a cinque punti, utile per la valutazione di un'ampia casistica di pazienti psichiatrici trattati per agitazione e aggressività.
Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)	È un questionario destinato ai caregiver che aiuta nello screening di 29 comportamenti agitati su una scala Likert a sette punti di gravità. Non è applicabile in un contesto di emergenza a causa del lungo periodo di osservazione richiesto (2 settimane precedenti alla somministrazione).
Overt Aggression Scale (OAS)	È uno strumento facilmente applicabile che classifica gli episodi aggressivi in quattro tipi di gravità: aggressività verbale, aggressività verso oggetti, aggressività autodiretta e aggressività fisica verso altre persone.
Overt Agitation Severity Scale (OASS)	È una scala di valutazione che raccoglie 47 comportamenti agitati in 12 unità comportamentali correlate. Questo strumento, tuttavia, non risulta appropriato in un contesto di emergenza a causa di suoi limiti, soprattutto il tempo necessario per il periodo di osservazione richiesto (circa 15 minuti).
Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component (PANSS-EC)	È uno strumento composto da cinque item individuali: ostilità, mancanza di collaborazione, impulsività, tensione ed eccitabilità.
Staff Observation Aggression Scale (SOAS)	Questa scala può essere usata per valutare sia la natura che la gravità degli eventi aggressivi, usando una classificazione a 5 colonne: stimolo, mezzi utilizzati dai pazienti, scopo dell'aggressione, conseguenze per la vittima, misure per fermare l'aggressione.
CHECKLIST DI VALUTAZIONE DELL'AGITAZIONE E DEI COMPORTAMENTI AGGRESSIVI/VIOLENTI	
Broset Violence Checklist (BVC)	È uno strumento composto da 6 item attraverso la valutazione dei quali il personale medico ed infermieristico può determinare il potenziale rischio di comportamenti violenti da parte di un paziente entro le 24 ore. Si è dimostrata efficace anche nella previsione a 72 ore.
The Historical, Clinical, Risk Management-20 (HCR-20)	È uno strumento composto da 20 item: 10 "fattori storici" riguardano il passato, 5 item clinici si riferiscono all'episodio di violenza attuale e 5 item di risk management focalizzano l'attenzione sui fattori che potrebbero aggravare o mitigare il rischio in futuro.
The McNeil-Binder Violence Screening Checklist (VSC)	È una checklist composta da 4 item che si sono dimostrati strettamente correlati al rischio di aggressione durante il ricovero ospedaliero: anamnesi positiva per attacchi fisici o comportamenti indotti dalla paura nelle due settimane precedenti il ricovero, assenza di comportamento suicida entro due settimane di ricovero, diagnosi di schizofrenia o di mania e genere maschile.

TABELLA 2

FASI DELL'INTERVENTO NELLA GESTIONE DELLO STATO DI AGITAZIONE IN AREA CRITICA. MODIFICATA DA: [1]

FASE	DEFINIZIONE	CONTENUTO	OPERATORE RESPONSABILE
1	Triage	Valutazione del livello di gravità e attribuzione del codice di triage.	Infermiere
2	Accoglienza / risk assessment	Diminuire al minimo il tempo di attesa per l'espletamento della prima accoglienza. Attuare le procedure di risk assessment.	Infermiere
3	Anamnesi Valutazione clinica Diagnosi	Raccogliere dati anamnestici da più fonti; valutare le condizioni mediche e psichiche; effettuare una diagnosi differenziale delle possibili cause di agitazione; eventuale richiesta di esami strumentali e/o consulenze specialistiche.	Medico Infermiere
4	Intervento in area Critica	Interventi ambientali e non farmacologici. Intervento farmacologico	Medico Infermiere
5	Definizione del programma di cura	Attenzione al monitoraggio e alla stabilizzazione delle condizioni cliniche acute; garantire periodo congruo di osservazione e monitoraggio in area critica o in regime di ricovero; alla dimissione dall'ospedale prevedere invio ai Servizi territoriali di competenza.	Medico Infermiere

se il paziente necessita di una consulenza psichiatrica oppure debba essere trattato in PS medico. Sebbene nella maggior parte dei casi l'urgenza psichiatrica che giunge in PS non metta a rischio nell'immediato la vita del paziente, esistono condizioni che vanno inquadrare come urgenti e che vanno gestite con tutte le attenzioni del caso, come l'agitazione psicomotoria grave con manifestazioni di aggressività e/o violenza, il tentativo di suicidio o gli atti autolesivi [1].

Accoglienza del paziente e risk assessment

Nell'accoglienza del paziente in stato di agitazione, l'atteggiamento del personale sanitario gioca un ruolo fondamentale; il paziente dovrebbe essere accolto con approccio empatico e rassicurante, ma allo stesso tempo fermo e autorevole, secondo i principi della de-escalation. La de-escalation rappresenta quell'insieme di tecniche atte a favorire la graduale risoluzione di una situazione potenzialmente violenta e/o aggressiva attraverso l'uso di espressioni verbali e fisiche di empatia e di alleanza, in un contesto che eviti lo scontro e si basi sul rispetto e la condivisione, anche al

fine di sfruttare e preservare la potenziale collaboratività del paziente. È necessario, altresì, che il personale sanitario sia in numero adeguato per far fronte a possibili emergenze, eventualmente supportato dalla presenza di forze dell'ordine che possano intervenire nel caso in cui la situazione precipiti. Per quanto riguarda il risk assessment, finalizzato alla valutazione del rischio di messa in atto di agiti violenti, esso si compone del giudizio clinico - che prenda in considerazione fattori ambientali, storia personale, fattori situazionali, così come quelli clinici (Tabella 3) - e, come già discusso, di scale di valutazione ad hoc [1].

Anamnesi, valutazione clinica e diagnosi

Dopo aver garantito un adeguato livello di sicurezza sia per il paziente che per gli operatori, si procede con la valutazione dello stato fisico e psichico della persona agitata. Questa fase permette, anche attraverso esami strumentali e/o consulenze specialistiche, la diagnosi differenziale di eventuali cause organiche che hanno generato lo stato di agitazione e che pertanto richiedono un trattamento specifico [1].

TABELLA 3

VALUTAZIONE DEI MAGGIORI FATTORI DI RISCHIO PER LA MESSA IN ATTO DI AGITI VIOLENTI. TRATTA DA: [1]

Fattori ambientali	Storia del paziente	Segni clinici
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Difficoltà nell'accoglienza ◆ Spazio fisico limitato ◆ Attesa prolungata ◆ Luogo rumoroso e affollato ◆ Stile relazionale degli operatori (ansiogeno?) ◆ Insufficiente definizione di ruoli e procedure ◆ Possesso di oggetti contundenti ◆ Presenza di persone di disturbo per il paziente 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Sesso maschile ◆ Giovane età (15-24 anni) ◆ Condizioni socio economiche disagiate ◆ Scarso sostegno sociale e familiare ◆ Precedente storia di violenza (anche familiarità positiva) ◆ Fattori stressanti recenti ◆ Uso di droghe/alcool/psicofarmaci ◆ Basso livello di istruzione ◆ Storia di abusi e/o abbandoni infantili ◆ Non adesione alle terapie 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Agitazione psicomotoria ingravescente ◆ Atti violenti molto recenti contro persone o cose ◆ Minacce fisiche o verbali in crescendo; dichiarazione di intento aggressivo ◆ impulsività ◆ Stato di intossicazione ◆ Deliri di persecuzione ◆ Allucinazioni uditive imperative istiganti atti violenti. ◆ Episodio maniacale ◆ Ritardo mentale

Intervento in Area Critica

In PS, prima di procedere con eventuale terapia farmacologica, è possibile mettere in atto una serie di interventi non farmacologici al fine di rendere più gestibile o risolvere l'episodio di agitazione. Questi sono interventi di tipo ambientale, finalizzati a creare un ambiente sicuro per il paziente e per gli operatori e, ancor più importanti, interventi di de-escalation anche verbale. Questa deve essere messa in atto prima che si verifichi l'evento aggressivo, momento in cui saranno necessari interventi farmacologici o di contenzione. La contenzione fisica e/o meccanica viene attuata quando il paziente presenta un elevato grado di agitazione psicomotoria e di pericolosità e rappresenta l'ultima linea di intervento, talvolta utilizzata per rendere possibile una "contenzone farmacologica" e che, come da indicazioni delle più recenti Linee Guida, si cerca il più possibile di evitare o ridurre al minimo. È necessario sottolineare, infatti, che le pratiche di contenzione non sono interventi ordinari, ma scaturiscono da uno stato di necessità che dovrebbe essere prevenuto attraverso una corretta gestione delle acuzie, in quanto, come ricordato anche dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome del 29 luglio 2010, la contenzione rappresenta un evento critico e potenzialmente traumatico [1].

La contenzione richiede un impegno notevole da parte del personale sanitario, durante la quale è necessario anche predisporre,

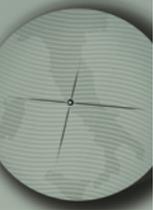
per la persona contenuta, un'assistenza infermieristica costante e competente, centrata sui bisogni assistenziali che, per la natura stessa del provvedimento contenitivo, non possono essere soddisfatti in autonomia [1].

Definizione del programma di cura

Dopo aver messo in atto gli interventi più opportuni nel singolo caso, il passaggio successivo dipende dalla risoluzione o meno dell'evento acuto. In base a quest'ultimo aspetto, infatti, si può procedere con diverse opzioni:

- dimissione (possibilmente con affidamento a familiari o amici) con invio ai servizi territoriali se opportuno;
- osservazione breve in PS;
- ricovero presso il reparto di psichiatria o presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) dell'Ospedale (volontario o in TSO);
- ricovero in reparto non psichiatrico;
- trasferimento in altro ospedale o struttura di competenza territoriale per ricovero psichiatrico o neuropsichiatrico infantile [1].

Quello appena descritto rappresenta un esempio di percorso assistenziale messo in atto nella gestione dello stato di agitazione in un contesto di emergenza. Raramente nelle singole realtà esistono fasi ben scandite e, soprattutto, non sempre è posta attenzione alla valutazione e alle esigenze del paziente stesso, così come differenti possono essere i



punti di accesso del paziente agitato al sistema sanitario.

Aspetti critici legati al trattamento dei pazienti in stato di agitazione psicomotoria

Nella gestione del paziente in stato di agitazione psicomotoria, in considerazione anche di quanto finora discusso, appare evidente come permangano ancora oggi notevoli criticità, che portano a configurare un contesto in cui esiste di fatto una popolazione di pazienti a bisogno clinico-assistenziale non soddisfatto. Una prima criticità nella gestione di un paziente agitato, soprattutto in un contesto di emergenza, è rappresentata dalla necessità di dover valutare il paziente e contemporaneamente gestirlo nella maniera più rapida e appropriata possibile. Questo perché la valutazione clinica è essenziale ai fini della corretta definizione del quadro patologico di fondo e quindi per l'identificazione di potenziali cause che potrebbero rappresentare anche un pericolo per la vita del paziente. Alcuni soggetti, infatti, richiedono un immediato trattamento farmacologico e il farmaco di preferenza dovrebbe essere rivolto all'eziologia di fondo. D'altro canto, la persona potrebbe non essere collaborativa con l'operatore sanitario e necessitare di interventi immediati per calmare lo stato di agitazione. In questa situazione, quindi, l'osservazione e il giudizio medico devono guidare le decisioni mentre si coinvolge il paziente con la de-escalation verbale, più o meno attuabile in funzione del livello di gravità dello stato di agitazione, per ottenere collaborazione [2].

Una seconda criticità si presenta quando queste tecniche non sono sufficienti per gestire l'episodio di agitazione psicomotoria e il clinico deve ricorrere necessariamente al trattamento farmacologico che, come discusso in altre sezioni del presente report, si basa essenzialmente sull'utilizzo di benzodiazepine o antipsicotici, somministrabili per via orale o parenterale. Per la gestione di un paziente in stato di agitazione psicomotoria, il farmaco ideale dovrebbe essere facile e non traumatico da somministrare, calmare rapidamente il paziente senza determinare eccessiva sedazione, avere una rapida insorgenza d'azione e una durata sufficiente e dovrebbe avere un basso rischio di eventi avversi significativi così come di interazioni farmacologiche. Se dal punto di

vista dell'efficacia le varie molecole disponibili presentano una sostanziale sovrapposibilità (seppur ognuna con peculiarità diverse), per quello che riguarda la via di somministrazione, ognuna mostra dei limiti oggettivi. La formulazione orale ha il vantaggio di essere non invasiva ma presenta un'insorgenza di azione piuttosto lenta rispetto alle altre vie disponibili, spesso non rispondendo adeguatamente al bisogno di calmare rapidamente il paziente. La via intramuscolare contrappone ad una buona rapidità di azione un aumentato rischio di eventi avversi e di resistenza da parte del paziente. In ultimo, la via endovenosa, seppur molto rapida, è raramente attuabile per un paziente con agitazione psicomotoria oltre che unanimemente indicata come ultima alternativa percorribile [4].

In aggiunta a quanto finora discusso c'è un altro aspetto di rilevanza significativa soprattutto in pratica clinica, e cioè che spesso il trattamento dello stato di agitazione non passa attraverso un approccio graduale, ma è quasi sempre basato su una strategia del tipo "trattenere e sedare". Alcuni professionisti sanitari, infatti, probabilmente inconsapevoli dei danni che ne possono derivare, considerano il trattamento forzato, l'isolamento e la contenzione come gli interventi più efficaci per il paziente agitato, sebbene la loro efficacia non sia supportata da evidenze empiriche e nonostante sia ormai chiaro che le misure di contenzione fisica e farmacologica abbiano implicazioni negative, a breve e lungo termine, sia per il paziente - e per l'instaurarsi di una corretta alleanza terapeutica con il medico - che per il personale sanitario [3,9,10]. Fino a due terzi delle lesioni personali che coinvolgono i pazienti psichiatrici, infatti, si verificano durante le procedure di contenimento [2] e, per quanto riguarda lo staff, si è osservato un rischio notevolmente più elevato rispetto ad altri professionisti di subire violenza sul posto di lavoro: gli infermieri hanno un rischio maggiore rispetto ai medici 2,19% vs 1,62%, ma il rischio è ancora maggiore nell'ambito della salute mentale (6,82%) [9].

L'uso della contenzione fisica, d'altro canto, può essere traumatica anche senza determinare danni fisici e può causare grande sofferenza nel paziente, come mostrato anche dai risultati di una survey realizzata per identificare la frequenza di eventi potenzialmente dannosi e il distress psicologico vissuto dal paziente (Tabella 4). La contenzione, inoltre, può essere il trigger per l'ulteriore escalation verso uno stato ancor

TABELLA 4

DISTRESS PSICOLOGICO RIPORTATO DAL PAZIENTE DOVUTO A INTERVENTI COMUNI. TRATTA DA: [9]

Intervention	Patients (%)	
	Experiencing intervention	Experience severely distressing
"Taken down"	29	46
Placed in seclusion	59	48
Put in restraints	34	52
Forced to take medication	27	58
Any other physical force	21	66

meno collaborativo, riducendo ulteriormente lo spazio di manovra dell'operatore sanitario. Tutto ciò avrà, inevitabilmente, effetti indiretti anche sui successivi episodi di agitazione [9].

Non è da trascurare, infine, il potenziale rischio medico-legale associato a questa pratica, sia per gli eventi avversi appena discussi che per un'eventuale contestazione da parte dell'assistito o dei suoi familiari [1].

Per queste ragioni, oggigiorno c'è un forte ridimensionamento, almeno teorico, sull'uso della contenzione e dell'isolamento per la gestione dei pazienti in stato di agitazione [9].

Le più recenti indicazioni, infatti, tendono a preferire un approccio meno costrittivo possibile, basato essenzialmente sulla gestione verbale e non coercitiva del paziente, che gli consenta di uscire dallo stato di agitazione senza uso della forza, ma anzi condividendo il più possibile il piano terapeutico di azione [3], incentrandolo sulla dignità e il rispetto del paziente, in quanto, come sottolineato oltre quarant'anni fa dalla Legge Basaglia, le procedure sanitarie obbligatorie rappresentano un evidente fallimento delle strategie di tutela e implementazione della salute mentale [8].

Questi sono alcuni degli aspetti presi in considerazione dal progetto BETA (Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation) [2] così come dal documento di consenso recentemente pubblicato dal World Journal of Biological Psychiatry [4] che rimarcano l'importanza di un approccio precoce al paziente agitato al fine di evitare l'escalation e il conseguente rischio di contenzione [3].

Tuttavia, nonostante tutte le criticità di cui si è parlato, va sottolineato che in determinate

situazioni cliniche, in cui le tecniche verbali/comportamentali e farmacologiche non sono efficaci, l'uso dell'isolamento e/o della contenzione si rende necessario per prevenire un danno al paziente così come allo staff assumendo un valore salva-vita. In tali casi l'applicazione di queste misure deve comunque seguire una serie di indicazioni utili a mitigare alcune delle conseguenze negative che ne possono derivare, come viene ben descritto in termini di modalità di gestione e di diritti del paziente da Knox e Holloman nell'ambito del progetto BETA [9].

Un nuovo approccio multidimensionale al paziente in stato d'agitazione: il progetto BETA e il documento di consenso sulla valutazione e la gestione dell'agitazione in psichiatria

Con l'obiettivo di fornire approcci alternativi ed efficaci all'uso della forza e della contenzione per il trattamento di pazienti in stato di agitazione, nell'ottobre 2010 l'American Association for Emergency Psychiatry (AAEP) ha intrapreso il progetto BETA (Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation). Attraverso il coinvolgimento di psichiatri di emergenza, medici d'urgenza e altre figure coinvolte nell'assistenza acuta del paziente con malattia mentale, il progetto BETA ha inteso fornire delle Linee Guida che non siano orientate soltanto all'efficacia e alla sicurezza, ma più in generale al benessere del paziente [2].

Presupposto di base del progetto è stata la necessità di sviluppare Linee Guida in grado di orientare i medici in tutti gli aspetti

TABELLA 5

I DIECI DOMINI DELLA DE-ESCALATION. MODIFICATA DA: [3]

1. Rispettare lo spazio personale
2. Non essere provocatorio
3. Stabilire un contatto verbale
4. Essere conciso
5. Identificare bisogni e sensazioni
6. Ascoltare attentamente ciò che il paziente sta dicendo
7. Essere d'accordo o accettare di essere in disaccordo
8. Stabilire le condizioni e porre dei limiti chiari
9. Offrire scelte e ottimismo
10. Parlare con il paziente e con il personale

dell'intervento, inclusi il triage, la diagnosi, la de-escalation verbale, così come le scelte mediche [2].

Sono stati sviluppati, pertanto, cinque working-group di studio [2] focalizzati sulle fasi chiave di gestione del paziente agitato, esplorando e affrontando i seguenti temi:

- valutazione medica e triage del paziente agitato;
- valutazione psichiatrica del paziente agitato;
- de-escalation verbale del paziente agitato;
- approcci psico-farmacologici all'agitazione;
- usare ed evitare isolamento e contenzione.

Ogni gruppo ha poi realizzato un articolo e delle Linee Guida derivate dalla ricerca empirica e dal consenso raggiunto [3,9,11-13].

Uno dei working group del progetto BETA ha focalizzato la sua attenzione sulla de-escalation verbale [3,9], sottolineando come i metodi tradizionali di trattamento dei pazienti agitati, tra cui la contenzione e il trattamento farmacologico non volontario, debbano necessariamente essere sostituiti da interventi non coercitivi e mirati al coinvolgimento attivo del paziente. Professionisti esperti sono dell'opinione che se questi interventi vengono portati avanti con impegno concreto, si possono determinare maggiori benefici rispetto agli approcci usati nel passato. In primis il paziente va gestito in modo verbale anche al fine di stabilire una relazione collaborativa, solo successivamente il paziente viene "de-escalato" verbalmente fuori dallo stato di agitazione. In quest'ottica si supera l'obiettivo tradizionale di "calmare il paziente" che assume spesso una

connotazione passivo-dominante, e si arriva a considerare come obiettivo quello di "aiutare il paziente a calmarsi". La de-escalation verbale diviene, pertanto, una forma di trattamento attraverso cui il paziente è in grado di sviluppare rapidamente il proprio "locus of control" interno [3].

Sebbene le evidenze scientifiche relative all'utilizzo di tecniche di de-escalation per la gestione dei pazienti agitati siano scarse, esistono evidenze indirette derivate da studi farmacologici che mostrano come le tecniche verbali possano essere efficaci in una buona percentuale di pazienti [3].

A tal proposito, tra gli aspetti più interessanti emersi dalla revisione condotta dal gruppo di lavoro specifico del progetto BETA, ci sono i 10 domini che costituiscono le tecniche di de-escalation verbale (Tabella 5) [3].

Per quanto riguarda, invece, le indicazioni relative all'utilizzo appropriato del trattamento farmacologico, il Progetto BETA ha prodotto cinque raccomandazioni generali, utili a guidare la scelta del clinico:

1. l'uso di farmaci a fini contenitivi dovrebbe essere evitato;
2. gli approcci non-farmacologici dovrebbero essere messi in atto, se possibile, prima della somministrazione di farmaci;
3. i farmaci dovrebbero essere utilizzati per calmare il paziente, non per sedarlo;
4. quando possibile il paziente dovrebbe essere coinvolto nel processo di scelta del trattamento (per esempio, orale vs intramuscolo);
5. quando il paziente è in grado di collaborare, la somministrazione

TABELLA 6

RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE E LA GESTIONE DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA. TRATTA DA: [4]

Domain	Recommendation
Assessment: aetiology and differential diagnosis	1. Agitation with no provisional diagnosis or with no available information should be presumed to be from a general medical condition until proven otherwise.
Assessment: assessment tools	2. The routine medical examination in an agitated patient should include a complete set of vital signs, blood glucose measurement (finger stick), determination of oxygenation level, and a urine toxicology test.
Management: non-pharmacological intervention	3. After treating agitation, systematic assessment of sedation levels should be performed. 4. The initial approach to a patient with agitation should always start with verbal de-escalation, environmental modifications and other strategies that focus on the engagement of the patient and not on physical restraint. 5. Verbal de-escalation should be always used in cases of mild-to-moderate agitation, thus avoiding the need for physical restraint. 6. Physical restraint should only be used as a last resort strategy when it is the only means available to prevent imminent harm. 7. In front of risk of violence, the safety of patient, staff and others patients should be presumed. 8. If restraint and seclusion are necessary, not only proper monitoring but the use of quality indicators should be also undertaken. 9. In the case of physical restraint, vigilant documented monitoring should be mandatory. Vital signs should be measured every 15 min for 60 min and then every 30 min for 4 h or until awake. 10. Physical restraint should be removed as soon as the patient is assessed to not to be dangerous anymore for him/herself and/or others. 11. Non-invasive treatments should be preferred over invasive treatments whenever possible.
Management: pharmacological intervention	12. Agitated patients should be as much as possible involved in both the selection of the type and the route of administration of any medication. 13. The main goal of pharmacological treatment should be to rapidly calm the agitated patient without over-sedation. 14. When planning involuntary pharmacological treatment team consent should be reached and the action carefully prepared. 15. Oral medications, including solutions and dissolving tablets, should be preferred to intramuscular route in mildly agitated patients. 16. A rapid onset of the effect and the reliability of delivery are the two most important factors to consider in choosing a route of administration for the treatment of severe agitation. 17. In the case of agitation secondary to alcohol withdrawal treatment with benzodiazepines should be preferred over treatment with antipsychotics. 18. In the case of agitation associated with alcohol intoxication, treatment with antipsychotics should be preferred over treatment with benzodiazepines. 19. In mild-to-moderate agitation, and when rapid effects of medication are needed, inhaled formulations of antipsychotics may be considered. 20. The concomitant use of intramuscular olanzapine and benzodiazepines should be avoided, due to the possible dangerous effects induced by the interaction of the two medications in combination (hypotension, bradycardia, and respiratory depression). 21. Intravenous treatment should be avoided except in cases where there is no alternative.
Special subpopulations	22. Elderly agitated patients should be treated with lower doses: usually between a quarter and a half of the standard adult dose.

orale andrebbe preferita a quella intramuscolo [13].

L'insieme di queste considerazioni e raccomandazioni ha avuto il merito di riaprire il dibattito sulla necessità di ridurre l'uso della forza nel trattamento dello stato di agitazione e ha sottolineato la necessità di avere sempre presenti alcuni obiettivi principali quando si lavora con un paziente agitato: garantire la sicurezza del paziente, del personale e di altre persone nella zona; aiutare il paziente a gestire le proprie emozioni e la propria sofferenza e a mantenere o riacquistare il controllo del proprio comportamento; quando possibile evitare l'uso della contenzione e gli interventi coercitivi che possono contribuire ad aumentare l'agitazione. Questi obiettivi non sono semplici da raggiungere, in considerazione anche del contesto in cui ci si trova ad agire, spesso un'area di emergenza, e della tempestività che questo tipo di situazione richiede, in quanto è fondamentale agire rapidamente nell'identificazione di eventuali

cause scatenanti e quindi nella messa in atto di interventi terapeutici [3]. Il progetto ha messo in luce come la de-escalation rappresenti una tecnica molto efficace anche in un periodo relativamente breve, al contrario del processo di contenzione che può richiedere un significativo coinvolgimento del personale, sia per calmare il paziente che per controllarlo direttamente. Per di più, un approccio farmacologico appropriato e l'evitamento della contenzione, oltre ad aumentare il livello di sicurezza per i pazienti e per gli operatori, riducono il senso di sfiducia e paura nei confronti dei professionisti sanitari agevolando i pazienti nel richiedere assistenza in caso di episodi futuri, molto spesso da considerare soprattutto in riferimento a pazienti affetti da patologie psichiatriche caratterizzate da una dimensione cronica [2].

In linea col progetto BETA, il più recente documento di consenso sulla valutazione e la gestione dello stato di agitazione in psichiatria [4] riprende gli aspetti messi in luce dal progetto BETA, sottolineando la

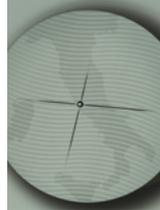
necessità di interventi appropriati, rapidi e sicuri nella gestione del paziente. La Tabella 6 riporta le raccomandazioni del documento di consenso relativamente alla valutazione e alla gestione dell'agitazione psicomotoria, e conferma la particolare attenzione sul tema

della de-escalation verbale, dell'appropriatezza nella scelta della terapia farmacologica e delle vie di somministrazione, così come del ridurre al minimo gli interventi contenitivi al fine di preservare il paziente [4].

Bibliografia

- [1] Regione Lombardia. Programma di azioni innovative per la salute mentale (edizione 2012). Percorso per la Gestione dell'Agitazione Psicomotoria in Area Critica e nei Reparti di Degenza nell'adulto e in età evolutiva. Disponibile online al link: http://www.researchgate.net/publication/278543521_linee_guida_gestione_agitazione_psicomotoria (Ultimo accesso: 03.11.2015).
- [2] Holloman GH Jr, Zeller SL. Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):1-2.
- [3] Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB et al. Verbal De-escalation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):17-25.
- [4] Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry.* 2016 Mar;17(2):86-128.
- [5] Abderhalden C, Needham I, Dassen T, Halfens R, Haug HJ, Fischer JE. Structured risk assessment and violence in acute psychiatric wards: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2008 Jul;193(1):44-50.
- [6] Douglas, KS, Guy, LS, Reeves KA, Weir J (2005). HCR-20 violence risk assessment scheme: Overview and annotated bibliography. Originally published in 2005. Current version updated through November 2008. Disponibile online al link: <http://kdouglas.files.wordpress.com/2006/04/annotate10-24nov2008.pdf> (Ultimo accesso: 06.10.2016).
- [7] Newton VM, Elbogen EB, Brown CL, Snyder J, Barrick AL. Clinical decision-making about inpatient violence risk at admission to a public-sector acute psychiatric hospital. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2012;40(2):206-14.
- [8] Legge 13 maggio 1978, n. 180. "Accertamenti e trattamenti sanitari volontari e obbligatori". Disponibile online al link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_888_allegato.pdf (Ultimo accesso: 27.04.2016).
- [9] Knox DK, Holloman GH Jr. Use and avoidance of seclusion and restraint: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta seclusion and restraint workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):35-40.
- [10] Rubio-Valera M, Luciano JV, Ortiz JM, Salvador-Carulla L, Gracia A, Serrano-Blanco A. Health service use and costs associated with aggressiveness or agitation and containment in adult psychiatric care: a systematic review of the evidence. *BMC Psychiatry.* 2015 Mar 4;15:35.
- [11] Nordstrom K, Zun LS, Wilson MP et al. Medical Evaluation and Triage of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Medical Evaluation Workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):3-10.
- [12] Stowell KR, Florence P, Harman HJ, Glick RL. Psychiatric Evaluation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychiatric Evaluation Workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):11-6.
- [13] Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):26-34.





Trattamento dello stato di agitazione (antipsicotici, benzodiazepine) e Linee Guida

Anna Maria Ferriero

INTRODUZIONE

La complessità clinico-gestionale dello stato di agitazione psicomotoria - discussa in altre sezioni del presente report - diretta causa della sua natura trans-nosografica e del fatto che questa condizione clinica possa presentarsi non soltanto in contesti di emergenza ma anche in reparti di degenza e in setting ambulatoriali, non deve rappresentare un limite alla sua corretta gestione, che come primo obiettivo deve mirare a garantire la sicurezza del paziente, del personale e delle altre persone coinvolte, oltre che il trattamento appropriato del paziente [1].

Nonostante gli obiettivi della corretta gestione del paziente agitato siano ben chiari e le Linee Guida attualmente disponibili discutano e propongano un'ampia gamma di interventi, farmacologici e non, per la gestione di questa condizione [2], difficilmente nella pratica clinica e in situazioni di emergenza un modello ideale di intervento risulta attuabile e spesso non vi è un approccio terapeutico del tutto univoco a questa condizione [1].

Come sottolineato nelle principali Linee Guida internazionali e come frequentemente riscontrato nella pratica clinica, il primo passo nell'approccio al paziente agitato dovrebbe essere rappresentato dall'utilizzo di metodi non farmacologici di controllo del comportamento, come l'intervento verbale e la de-escalation [2,3]. Quando questo approccio non è sufficiente e l'intervento farmacologico si rende necessario, il farmaco ideale per la gestione acuta dello stato di agitazione psicomotoria dovrebbe essere semplice da somministrare e non traumatico, dovrebbe calmare rapidamente il paziente senza indurre eccessiva sedazione, dovrebbe avere una rapida insorgenza d'azione

e una sufficiente durata e dovrebbe essere associato a un basso rischio di eventi avversi significativi e interazioni farmacologiche [2].

Uno dei passaggi cruciali nella prescrizione di un farmaco è la definizione di una diagnosi provvisoria del disturbo di base, qualunque esso sia. Proprio per questa ragione, la corretta caratterizzazione del paziente agitato rappresenta un aspetto di centrale importanza, soprattutto allo scopo di indirizzare la scelta della terapia farmacologica verso la soluzione più appropriata. Inoltre, in funzione dello stato di gravità in cui si presenta il paziente e vista l'imprevedibilità dei tempi di escalation verso livelli più severi, altro elemento fondamentale nella gestione dell'agitazione psicomotoria è la velocità di azione. Con particolare riferimento alle condizioni di emergenza, il tempismo nella scelta e somministrazione del farmaco è, infatti, fondamentale per gestire con successo il paziente agitato. Un trattamento troppo aggressivo o precoce potrebbe ostacolare la corretta valutazione psichiatrica; d'altra parte, il trattamento troppo tardivo esporrebbe il paziente stesso, il personale e altri ad un rischio maggiore di episodi di aggressività e/o violenza (con possibilità di lesioni e infortuni). Nei casi di agitazione psicomotoria di grado severo, spesso è necessario il ricorso a dosi maggiori o ripetute di farmaci così come a tecniche contenitive (fisiche e/o meccaniche), allo scopo di interrompere questo stato critico [3].

In tutte le condizioni sopra descritte, l'obiettivo del trattamento farmacologico deve essere quello di calmare il paziente, senza indurre eccessiva sedazione, in modo da favorire la valutazione medica, avvalendosi anche della collaborazione del paziente stesso. In casi acuti, questo consente più facilmente di fare diagnosi della causa sottostante all'agitazione,

permettendo ai pazienti stessi di avere un ruolo attivo nel proprio percorso di cura [3].

CLASSI DI FARMACI UTILIZZATE

Tradizionalmente, la gestione farmacologica dell'agitazione psicomotoria si avvale di tre classi di farmaci: antipsicotici di prima generazione, antipsicotici di seconda generazione, benzodiazepine [2,3]. Nel corso degli ultimi anni, le opzioni terapeutiche sono aumentate, con lo sviluppo di nuovi antipsicotici a somministrazione intramuscolare e diverse formulazioni orali e sublinguali, meglio tollerate dai pazienti. Le indicazioni attuali sono quelle di evitare, laddove possibile, la somministrazione endovenosa. Ciò detto, nessuno degli attuali trattamenti farmacologici soddisfa a pieno tutti i criteri del farmaco anti-agitazione ideale e vi è ancora, pertanto, la necessità di nuove opzioni terapeutiche [2].

Sebbene antipsicotici e benzodiazepine siano sostanzialmente in grado di arrestare nella grande maggioranza dei casi lo stato di agitazione, questo non significa che tutte le molecole appartenenti a queste classi siano ugualmente in grado di agire sulla causa sottostante. In ragione della grande variabilità eziologica (patologia psichiatrica, intossicazioni-abusi-astinenza, cause cliniche, ecc.) che può sottendere all'episodio di agitazione acuta, infatti, la sua gestione farmacologica dovrebbe prevedere approcci diversificati. Va altresì sottolineato che in contesti di emergenza è spesso necessario intervenire prontamente sul sintomo prima di dedicare attenzione all'identificazione delle cause [3].

Antipsicotici

Gli antipsicotici (o neurolettici, o tranquillanti maggiori) sono farmaci che svolgono un'azione terapeutica nei confronti degli stati psicotici acuti e cronici agendo su deliri, allucinazioni, stati di eccitazione psicomotoria, aggressività. La loro efficacia clinica è direttamente correlata alla loro capacità di influenzare l'attività dei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali - in particolare il sistema dopaminergico [4] - con azioni recettoriali che, anche all'interno di questa stessa classe farmacologica, possono discostarsi molto l'una dall'altra [5].

I farmaci antipsicotici sono divisi in varie classi (Tabella 1) [4].

La prima generazione di antipsicotici risale agli anni cinquanta; l'azione di queste molecole si estrinseca con un effetto robusto di antagonismo su tutti i recettori del sistema dopaminergico, causando per questo anche importanti effetti collaterali (in primis quelli extrapiramidali - Extrapiramidal Side Effects - EPS). La seconda generazione di antipsicotici (i cosiddetti atipici), invece, è stata impiegata a partire dagli anni settanta e si caratterizza per la maggiore selettività su alcune classi recettoriali della dopamina e della serotonina, con effetti di riduzione sulla sfera extrapiramidale [4]. Come da indicazioni delle Linee Guida, gli antipsicotici di seconda generazione sono da preferire a quelli di prima in ragione del miglior profilo di tollerabilità, che diventa un elemento dirimente anche nella gestione a lungo termine delle malattie psichiatriche.

Antipsicotici di prima generazione

Gli antipsicotici tipici o di prima generazione hanno una lunga storia nel trattamento degli stati di agitazione. L'esatto meccanismo che sottende alla loro efficacia clinica è sconosciuto, ma probabilmente è primariamente dovuto all'inibizione della trasmissione dopaminergica, in particolare grazie al blocco dei recettori D2 in diverse aree cerebrali, con effetti di riduzione sui sintomi psicotici che determinano l'agitazione. Alcuni antipsicotici di prima generazione sono strutturalmente simili al neurotrasmettitore inibitorio umano acido γ -amminobutirrico (GABA) e, ad alte dosi, interagiscono con i suoi recettori [3].

Le fenotiazine, una classe di farmaci che include antipsicotici a bassa potenza come la clorpromazina, che è stato il primo antipsicotico di prima generazione approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e commercializzato negli Stati Uniti, hanno la tendenza a causare maggiore ipotensione, maggiori effetti collaterali e una più bassa soglia convulsiva, rispetto ad altri antipsicotici di prima generazione, come per esempio l'aloiperidolo. Pertanto, le fenotiazine non sono da preferire nel trattamento dell'agitazione [3].

L'aloiperidolo, un antipsicotico di prima generazione appartenente alla classe dei butirrofenoni [3,4], è un antagonista altamente efficace e selettivo dei recettori dopaminergici

TABELLA 1

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIPSICOTICI. TRATTA DA: [4]

Classe	Principio attivo
fenotiazine	clorpromazina dixirazina flufenazina flufenazina decanoato levomepromazina perfenazina perfenazina enantato promazina propericiazina tioridazina trifluoperazina zuclopentixolo
butirrofenoni	aloperidolo aloperidolo decanoato bromperidolo dipiperone droperidolo
benzamidi	amisulpride levosulpride sulpiride sultopride tiapride
atipici	risperidone olanzapina quetiapina clozapina

D2. Questa molecola, approvata dalla FDA per l'uso orale o intramuscolare nella schizofrenia, ha una lunga storia di uso nel trattamento dell'agitazione in fase acuta [3].

Generalmente queste molecole, se da un lato garantiscono una buona efficacia antipsicotica sugli stati di agitazione, dall'altra sono caratterizzate da importanti effetti collaterali. Primo tra tutti è il rischio di allungamento dell'intervallo QT, che talvolta ha determinato casi di torsione di punta [3,6]. Il suddetto rischio sembra maggiore con la somministrazione endovenosa di aloperidolo, il che ha portato all'implementazione in molti ospedali di protocolli restrittivi per meglio definire il suo utilizzo, con la necessità di

un controllo elettrocardiografico durante la somministrazione [1,3]. Una somministrazione endovenosa di aloperidolo, pertanto, andrebbe evitata in quei pazienti che già assumono farmaci che potrebbero determinare un allungamento dell'intervallo QT [3].

Oltre agli effetti cardiaci, l'uso di questi antipsicotici può comportare un rischio di indurre EPS, come la distonia o la sindrome neurolettica maligna. Alte dosi di questi farmaci possono anche causare reazioni catatoniche dovute a un eccessivo blocco centrale della dopamina e, sebbene l'incidenza reale di questi eventi non sia chiara, uno studio ha mostrato che sintomi da EPS si manifestano in circa il 20% di pazienti agitati trattati con aloperidolo

da solo, ma solo nel 6% dei pazienti agitati trattati con una combinazione di aloperidolo e lorazepam. Questo trattamento combinato, tra l'altro, ha mostrato un effetto più rapido nella riduzione dell'agitazione. Anche l'aggiunta di prometazina all'aloiperidolo sembra ridurre l'incidenza di effetti collaterali extrapiramidali. Bisogna tener presente, però, che l'utilizzo di più farmaci per controllare l'agitazione può aumentare il rischio sia di sedazione che di interazioni nocive tra molecole. Studi sulla preferenza del paziente hanno inoltre mostrato che gli antipsicotici di prima generazione talvolta possono determinare disforia dopo l'uso. L'insieme di queste osservazioni, molecolari e cliniche, supportano le Linee Guida nell'indirizzare la scelta verso le molecole di seconda generazione [3].

Recentemente, tuttavia, è stata sviluppata una formulazione inalatoria della loxapina, un antipsicotico di prima generazione, con effetti antipsicotici simili a quelli di altri tipici come l'aloiperidolo ma che, in più, condivide alcuni aspetti del meccanismo di azione con gli antipsicotici di seconda generazione, come la clozapina e l'olanzapina – probabilmente per l'antagonismo dei recettori 5HT_{2A} della serotonina [2,7]. Data l'innovativa modalità di somministrazione (inalatoria), la loxapina ha il vantaggio di un diretto assorbimento polmonare con un rapido passaggio alla circolazione sistemica e, conseguentemente, con una farmacocinetica simile a quella della somministrazione endovenosa senza essere gravata dall'invasività [2].

Lo sviluppo di formulazioni inalatorie rappresenta l'ultima innovazione nella gestione dell'agitazione acuta, grazie all'insorgenza

di azione ultrarapida, elemento decisamente vantaggioso nell'approccio a questa condizione patologica, e alla scarsa invasività, in particolare se confrontata con le formulazioni intramuscolo che fino a ieri erano preferite alle formulazioni orali per via della maggiore rapidità di azione [2].

Antipsicotici di seconda generazione

Gli antipsicotici di seconda generazione, detti anche "atipici", sono farmaci più recenti rispetto agli antipsicotici di prima generazione e molti di essi sono largamente usati nel trattamento degli episodi acuti di agitazione. Come classe farmacologica queste molecole agiscono, analogamente ai loro antenati di prima generazione, da antagonisti dei recettori D₂ con un'azione più mirata a livello mesolimbico, allargando però la loro azione antagonista anche verso altre classi recettoriali: recettori istaminergici, adrenergici, noradrenergici e soprattutto serotoninergici, con un'azione diretta in particolare verso i recettori del sottotipo 2A (5-HT_{2A}) [3,5]. I profili di legame recettoriale degli antipsicotici di seconda generazione sono riportati in Tabella 2 [5].

Per quanto riguarda la sicurezza generale di queste molecole, quando confrontate con altri farmaci, mostrano un minor rischio di effetti collaterali a breve termine (in particolare distonia o acatisia), con tassi inferiori all'1%. Questo tasso è più basso rispetto a quello riportato con il solo aloiperidolo ed è circa 10 volte inferiore anche rispetto a quello della combinazione aloiperidolo-lorazepam [3].

Gli studi condotti su questa classe di farmaci hanno mostrato che la maggior parte di essi

TABELLA 2

PROFILI DI LEGAMI RECETTORIALI DEI FARMACI ANTIPSICOTICI DI SECONDA GENERAZIONE. MODIFICATA DA: [5]

MOLECOLA	RECETTORE										
	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
Amisulpride	1,3 ^a	>10.000 ^b	2.000 ^b	>10.000 ^b	7.100 ^b	1.600 ^b	>10.000 ^c	N/A	N/A	N/A	N/A
Aripipazolo	0,66 ^{a,d}	5,5 ^{a,d}	8,7 ^a	22 ^a	26 ^a	74 ^a	30 ^a	6.780 ^a	3.510 ^a	4.680 ^a	1.520 ^a
Asenapina	8,9 ^a	8,6 ^a	10,15 ^a	10,46 ^a	8,9 ^a	9,5 ^a	9,0 ^a	5,09 ^a	4,5 ^a	4,67 ^a	5,09 ^a
Clozapina	210	160	2,59	4,8	6,8	158	3,1	1,4 ^a	204 ^a	109 ^a	27 ^a
Illoperidone	3,3	33	0,2	14	0,31	3	12,3	4.898 ^a	3.311 ^a	>10.000 ^a	8.318 ^a
Olanzapina	20	610	1,5	4,1	44	280	0,08	2,5 ^a	622 ^a	126 ^a	350 ^a
Paliperidone	2,8	480	1,2	48	10	80	3,4	>10.000 ^a	>10.000 ^a	>10.000 ^a	>10.000 ^a
Risperidone	3,77	190	0,15	32	2,7	8	5,2	>10.000 ^a	>10.000 ^a	>10.000 ^a	>10.000 ^a
Quetiapina	770	300	31	3.500	8,1	80	19	120 ^a	630 ^a	1.320 ^a	660 ^a
Sertindolo	2,7	2.200	0,14	6,0	3,9	190	440	5.000	N/A	2.692 ^a	N/A
Ziprasidone	2,6	1,9 ^{a,d}	0,12	0,9	2,6	154	4,6	300 ^a	>3.000 ^a	>1.300 ^a	>1.600 ^a

Note: I dati sono rappresentati come costante di equilibrio (K_i) (nM), cioè quantità nanomolare di antipsicotico necessaria a bloccare il 50% dei recettori in vitro. Perciò un numero inferiore denota una maggiore affinità di legame recettoriale.

^a dati ottenuti da recettori cerebrali umani clonati; ^b dati provenienti dal ratto; ^c dati provenienti dalla cavia; ^d agonismo parziale.

sono efficaci nel ridurre lo stato di agitazione in un contesto di emergenza quando confrontati con placebo e hanno un potere calmante pari almeno a quello dell'aloiperidolo [3].

Sebbene non vi siano trial di confronto testa a testa dei diversi antipsicotici di seconda generazione in contesti acuti, le revisioni pubblicate hanno provato a confrontare l'efficacia delle diverse molecole della classe sulla base di una scala comune. Nonostante questi farmaci abbiano mostrato efficacia simile nel ridurre l'agitazione, dalle evidenze raccolte su apripirazolo, quietapina e clozapina è emerso che queste molecole non possono essere raccomandate come farmaci di prima linea nel trattamento dell'agitazione, anche considerando la scarsità di dati pubblicati relativamente all'associazione alle benzodiazepine o in pazienti con intossicazione da alcol [3].

Benzodiazepine

Le benzodiazepine, come diazepam, lorazepam e clonazepam, sono molecole che agiscono sul recettore GABA, il principale neurotrasmettitore inibitorio del cervello umano. Questi farmaci hanno una lunga storia di utilizzo nel trattamento dell'agitazione e, come indicato dalle Linee Guida, sono preferiti dai medici nei casi di intossicazione da sostanze stimolanti, astinenza da etanolo o quando l'etiologia dell'agitazione non sia chiaramente definita. Le benzodiazepine, per loro natura molecolare, agiscono in maniera efficace sul sintomo (agitazione), senza però intervenire sulle cause sottostanti che lo hanno prodotto. Per questa ragione, e diversamente dagli antipsicotici, specialmente in quei pazienti in cui lo stato di agitazione è espressione della patologia psichiatrica, queste molecole non sono considerate una prima linea di intervento. Se a questo aggiungiamo che questi farmaci sono caratterizzati da potenziali problemi quali eccessiva sedazione, depressione respiratoria, ipotensione ed effetti paradosso, il loro utilizzo andrebbe limitato in pazienti con patologie respiratorie sottostanti o che fanno già uso di altri agenti deprimenti del sistema nervoso centrale (per esempio l'alcol). Anche in pazienti che fanno uso cronico di stimolanti (come le anfetamine) possono presentarsi sintomi psicotici, e anche in questi pazienti gli antipsicotici di prima o seconda generazione sono consigliati, in aggiunta o al posto delle benzodiazepine [3].

La Tabella 3 mostra le principali indicazioni terapeutiche (farmaco, dosaggio e forza delle raccomandazioni) di un paziente adulto agitato con diagnosi nota [1].

LINEE GUIDA PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLO STATO DI AGITAZIONE PSICOMOTORIA

In linea generale, la terapia farmacologica per il trattamento del paziente in stato di agitazione psicomotoria, come già discusso nell'ambito del presente report, dovrebbe essere guidata da una diagnosi della patologia sottostante, in modo da orientare nella maniera più precisa possibile il trattamento della causa e non solo del sintomo. In sintonia con le indicazioni delle Linee Guida e con il principio etico del rispetto della dignità del paziente, anche allo scopo di preservare l'alleanza terapeutica con il medico, l'uso di farmaci ad azione contenitiva ("contenzione chimica") dovrebbe essere il più possibile scoraggiato. Laddove possibile, la precedenza andrebbe sempre riservata ad interventi non farmacologici come la de-escalation verbale e la riduzione della stimolazione ambientale, che mirino a stabilire e preservare un rapporto attivo del medico con il paziente al fine di definire il più possibile in accordo la scelta del trattamento più appropriato. Per queste ragioni, nelle condizioni in cui il paziente mantiene un certo grado di collaborazione, le somministrazioni orali, sublinguali o inalatorie sono da privilegiare rispetto a quella intramuscolare, con la via endovenosa come ultima opzione [2,3].

Nell'ambito del progetto BETA (Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation), già presentato nel capitolo precedente, il gruppo di lavoro focalizzato sul trattamento farmacologico dell'agitazione psicomotoria ha elaborato Linee Guida che orientino la scelta del farmaco più appropriato sulla base della causa sottostante. Di seguito le principali categorie a cui si fa riferimento [8].

Agitazione psicomotoria dovuta a intossicazione

Nel caso di intossicazione da farmaci, se le sostanze coinvolte sono droghe ricreative, soprattutto se stimolanti, la prima linea è rappresentata dalle benzodiazepine. Nella minoranza di pazienti che sviluppa sintomi psicotici in seguito ad abuso di anfetamine

TABELLA 3

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'AGITAZIONE IN UN PAZIENTE ADULTO CON DIAGNOSI NOTA (ES.: SCHIZOFRENIA, DISTURBO SCHIZOAFFETTIVO, EPISODIO MANIACALE, DISTURBO PERSONALITÀ). TRATTA DA: [1]

1. Trattamento per os	
Farmaco	Grading delle raccomandazioni
<input type="checkbox"/> Aloperidolo 5 mg + Lorazepam 5 mg	B
<input type="checkbox"/> Olanzapina orodispersibile 10 mg cpr	C*
<input type="checkbox"/> Risperidone 2 mg + Lorazepam 2,5 mg	C*
<input type="checkbox"/> Aloperidolo 2-5 mg + Prometazina 25-50 mg	F
<input type="checkbox"/> Benzodiazepine (Lorazepam 2.5 - 5 mg, Delorazepam 2 mg; Diazepam 5 mg)	F
<input type="checkbox"/> Clotiapina 40 mg	F
<input type="checkbox"/> Promazina 50 mg	F

2. Trattamento IM	
Farmaco	Grading delle raccomandazioni
<input type="checkbox"/> Aloperidolo 5-10 mg + prometazina 50 mg	A
<input type="checkbox"/> Aloperidolo 5 mg + Lorazepam 4 mg	B
<input type="checkbox"/> Aripiprazolo 10 mg	B*
<input type="checkbox"/> Olanzapina 10 mg (maggior risk ipotensione ortostatica, non usare in associazione con benzodiazepine; non utilizzare in caso di utilizzo di sostanze stupefacenti precedente alla somministrazione; non utilizzare in caso di utilizzo contemporaneo di altri farmaci)	B*
<input type="checkbox"/> Ziprasidone 20 mg	C*
<input type="checkbox"/> Benzodiazepine (Lorazepam 4 mg, Delorazepam 2-5 mg)	F
<input type="checkbox"/> Promazina 50 mg + Delorazepam 2-5 mg	F
<input type="checkbox"/> Clotiapina 40 mg	F
<input type="checkbox"/> Promazina 50 mg	F

3. Trattamento EV	
Farmaco	Grading delle raccomandazioni
<input type="checkbox"/> Benzodiazepine F	F

*farmaci con utilizzo off-label nei disturbi di personalità (risperidone, olanzapina, ziprasidone, aripiprazolo)

potrebbe essere utile una combinazione di benzodiazepine e antipsicotici.

Nell'intossicazione da alcol, dovrebbe essere valutato con cautela l'uso di farmaci. Nel caso in cui questo si renda necessario, le benzodiazepine dovrebbero essere evitate a causa del maggior rischio di depressione respiratoria; è consigliato, pertanto, l'uso di antipsicotici di prima generazione, in quanto le evidenze a supporto degli antipsicotici atipici in questa situazione sono scarse [3].

Agitazione psicomotoria dovuta a malattia psichiatrica

Per l'agitazione dovuta a psicosi, in un paziente con disturbo psichiatrico noto (per esempio schizofrenia, disturbo schizoaffettivo,

disturbo bipolare) gli antipsicotici sono da preferire rispetto alle benzodiazepine in quanto in grado di agire sulla psicosi sottostante, con gli atipici da preferire a quelli tipici. Se il paziente è collaborativo e disposto ad accettare farmaci per via orale, le evidenze scientifiche più forti in termini di efficacia e sicurezza sono a sostegno del risperidone orale, mentre pochi studi supportano l'uso di altri antipsicotici orali come l'olanzapina. Nei casi di agitazione acuta in cui il paziente non sia disposto a collaborare alla somministrazione orale, sono da preferire ziprasidone e olanzapina intramuscolo.

Se la dose iniziale di antipsicotici non è sufficiente a controllare l'agitazione, inoltre, è preferibile l'aggiunta di una benzodiazepina (per esempio lorazepam) piuttosto che dosi aggiuntive dello stesso antipsicotico o un secondo antipsicotico [3].

Agitazione psicomotoria associata a delirio

Se si sospetta che la causa del delirio sia l'astinenza da alcol o da benzodiazepine, il trattamento di scelta è rappresentato da una benzodiazepina. Nel caso in cui, invece, la causa dell'agitazione sia l'astinenza da altre sostanze, si dovrebbe tentare la sostituzione dell'agente responsabile con un altro con le stesse proprietà farmacologiche.

Se è necessario il controllo farmacologico immediato dell'agitazione in un paziente con delirio che non sia dovuto ad astinenza da alcol, da benzodiazepine o da privazione del sonno, i farmaci da preferire sono gli antipsicotici di seconda generazione. Anche l'aloiperidolo può essere accettabile a basse dosi. Le benzodiazepine dovrebbero essere generalmente evitate perché potrebbero aggravare la condizione medica esistente [3].

Agitazione psicomotoria da cause sconosciute

Se è necessario un intervento farmacologico per controllare l'agitazione in un paziente

non delirante per cui non è chiara l'etiologia sottostante, non ci sono molte prove o test che aiutino a guidare la scelta farmacologica. In pazienti senza psicosi è raccomandato l'uso di una benzodiazepina come prima linea. In pazienti che mostrano caratteristiche psicotiche, invece, si raccomanda un antipsicotico [3].

In conclusione, laddove si renda necessario un trattamento farmacologico per il controllo dello stato di agitazione psicomotoria, data la molteplicità di condizioni (psichiatriche e non) di cui essa potrebbe essere la manifestazione clinica, la terapia dovrebbe essere mirata innanzitutto alla risoluzione della causa scatenante. Particolare attenzione, inoltre, va posta alla modalità di somministrazione del trattamento farmacologico, in quanto le indicazioni attuali sono quelle di evitare il più possibile accessi potenzialmente traumatici, in primis la via endovenosa, e privilegiare formulazioni più accettabili per il paziente, quali la via orale, quella sublinguale e in particolare quella inalatoria, che alla non invasività aggiunge una più rapida insorgenza d'azione.

Bibliografia

- [1] Regione Lombardia. Programma di azioni innovative per la salute mentale (edizione 2012). Percorso per la Gestione dell'Agitazione Psicomotoria in Area Critica e nei Reparti di Degenza nell'adulto e in età evolutiva. Disponibile online al link: http://www.researchgate.net/publication/278543521_linee_guida_gestione_agitazione_psicomotoria (Ultimo accesso: 03.11.2015).
- [2] Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Mar;17(2):86-128.
- [3] Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med*. 2012 Feb;13(1):26-34.
- [4] SNLG-Regioni – Sindrome Demenza - Diagnosi e Trattamento. Regione Toscana. Anno di pubblicazione: 2011. Anno di aggiornamento: 2015. Disponibile online al link: https://www.ars.toscana.it/files/aree_intervento/salute_di_anziani/lg_toscana_demenza_2011.pdf (Ultimo accesso: 08.11.2015).
- [5] Albert U, Spina E. Principi farmacodinamici e farmacocinetici dello switch ottimale tra antipsicotici: focus su asenapina. *Journal of Psychopathology* 2013;19:365-374.
- [6] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Cardiotossicità dell'aloiperidolo. Le basi scientifiche delle disposizioni regolatorie. BIF XIV N. 3 2007.
- [7] Gross N, Greos LS, Meltzer EO et al. Safety and Tolerability of Inhaled Loxapine in Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Two Randomized Controlled Trials. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014 Dec;27(6):478-87.
- [8] Holloman GH Jr, Zeller SL. Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. *West J Emerg Med*. 2012 Feb;13(1):1-2.



Loxapina inalatoria: aspetti di efficacia e sicurezza e descrizione degli aspetti organizzativi legati all'utilizzo

Marta Marino

INTRODUZIONE

La loxapina è un antipsicotico di prima generazione approvato, sin dal 1975, per il trattamento della schizofrenia [1] e che oggi è utilizzato in maniera prevalente in alcuni Paesi tra i quali la Francia, il Canada e gli USA.

Tradizionalmente disponibile in formulazione per somministrazione orale ed intramuscolo, è stata recentemente approvata dalle Autorità Regolatorie Americana ed Europea (FDA ed EMA) anche in formulazione in polvere inalatoria (Loxapina inalatoria®) per l'utilizzo nel trattamento acuto dell'agitazione lieve/moderata in soggetti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare [2,3].

L'agitazione acuta, come già illustrato, è una condizione clinica che richiede un intervento rapido ed efficace, al fine di ridurre il rischio di eventi traumatici per il paziente e per gli individui che lo circondano [2]. In quest'ottica la formulazione inalatoria consente di fornire in maniera non invasiva un rapido apporto sistemico di loxapina attraverso la nebulizzazione di particelle in forma di aerosol, al fine di raggiungere le sezioni più distali del polmone.

La molecola, nello specifico, è una dibenzossazepina, con struttura simile alla clozapina. Il meccanismo di azione è primariamente determinato dall'antagonismo ad alta affinità verso i recettori D2 della dopamina ed i recettori 5-HT_{2A} della serotonina [3].

Sebbene classificata come antipsicotico tipico, il suo profilo recettoriale presenta delle caratteristiche che la avvicinano significativamente agli antipsicotici atipici e, a basse dosi (<50 mg/day), è infatti considerabile appartenente a questa classe [4-6]. Clinicamente

gli elementi discriminanti le due classi di antipsicotici sono: il tasso di incidenza di effetti extrapiramidali (EPS), la presenza di discinesia tardiva, l'efficacia del trattamento sui sintomi negativi. Dal punto di vista farmacodinamico, le caratteristiche che maggiormente avvicinano la loxapina agli antipsicotici atipici e che influenzano lo spettro dei suoi effetti farmacologici sono:

- l'antagonismo verso il recettore della serotonina maggiore rispetto alla dopamina e conseguentemente il rapporto 5HT_{2A}/D₂;
- similmente alla clozapina, dopo i recettori già visti, ha maggiore affinità, in ordine decrescente, per i recettori D₄, D₃, D₂
- si lega ai recettori noradrenergici, istaminergici (H₁) e colinergici (M₁) [6].

Solitamente gli effetti extrapiramidali non sono evidenti alle dosi terapeutiche [6].

In riferimento alla formulazione inalatoria Loxapina inalatoria®, l'autorizzazione alla somministrazione del farmaco è circoscritta all'ambito ospedaliero, sotto la supervisione del personale sanitario. Un effetto indesiderato grave, indicato come "non comune" in pazienti in stato di agitazione e come "comune" in soggetti con malattia attiva delle vie respiratorie, può infatti essere il broncospasmo, facilmente risolvibile con l'utilizzo del broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione [3]. Un solo evento di broncospasmo è stato segnalato durante il piano di sviluppo clinico del prodotto ed il monitoraggio degli eventi avversi post-marketing [7].

Il farmaco si presenta come inalatore monodose, di 10 mg di loxapina (eroga 9,1 mg). La dose iniziale raccomandata è 10 mg, che può essere seguita da una seconda dose

dopo 2 ore, con un massimo di due dosi nelle 24 ore. Ciascuna somministrazione deve essere seguita da un periodo di osservazione di 1 ora, per valutare eventuali segni e sintomi di broncospasmo [3].

ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA DELLA LOXAPINA IN FORMULAZIONE ORALE ED INTRAMUSCOLO

L'efficacia della loxapina in formulazione orale ed intramuscolo viene di seguito analizzata in riferimento alla schizofrenia e disturbi psicotici correlati e nei disturbi maniacali.

Per quanto riguarda la schizofrenia e disturbi psicotici correlati, l'efficacia è stata evidenziata da una revisione Cochrane di letteratura condotta nel 2007 [8] che ha comparato il farmaco ad altri antipsicotici tipici ed atipici. Sono stati inclusi 41 studi. È stato evidenziato l'effetto antipsicotico versus placebo includendo 2 RCT (RR 0.30 CI 0.1 to 0.6 NNT 3 CI 3 to 5), l'effetto nel breve termine come antipsicotico tipico includendo 19 RCT (Global effect, 13 RCTs, RR 0.86 CI 0.7 to 1.1; mental state, 6 RCTs, RR 0.89 CI 0.8 to 1.1), l'effetto sedativo della somministrazione intramuscolo paragonabile all'alooperidolo e tiotixene, quest'ultimo aspetto però supportato da dati molto eterogenei. Sei RCT hanno inoltre evidenziato l'effetto della loxapina come antipsicotico atipico (come quetiapina e risperidone) (RR mental state not improved 1.07 CI 0.8 to 1.5), mentre 4 RCT sottolineano come il profilo degli effetti avversi sia simile ai farmaci tipici, ma l'occorrenza di effetti extrapiramidali sia maggiore rispetto ai farmaci atipici (4 RCTs, RR 2.18 CI 1.6 to 3.1).

Gli effetti avversi più comuni della somministrazione orale sono sintomi simil-Parkinson, quali tremore, rigidità, acatisia e altri [9].

Alcuni studi valutano anche il rischio di mortalità nella popolazione anziana, concludendo che il rischio associato agli antipsicotici convenzionali è maggiore rispetto al rischio dei farmaci atipici [10] e che, se paragonati al risperidone, la loxapina ha un ridotto rischio (mortality ratio 1.29, 95% CI 1.19-1.40), mentre l'alooperidolo ha un rischio maggiore (mortality ratio 2.14, 95% CI 1.86-2.45) [11].

La loxapina sembra inoltre più efficace, rispetto agli altri antipsicotici tipici, nel ridurre i sintomi negativi della schizofrenia [6,12].

Non sono disponibili trial che valutino l'efficacia della somministrazione orale o intramuscolo di loxapina nel trattamento di episodi maniacali acuti. Solo uno studio condotto da Dubin nel 1986 evidenzia come l'effetto della loxapina IM nella tranquillizzazione del paziente psicotico si manifesti in un tempo medio di 60 minuti, paragonato ai 95 minuti del tiotixene [15].

ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA DELLA LOXAPINA INALATORIA NEL TRATTAMENTO DELL'AGITAZIONE DI PAZIENTI CON SCHIZOFRENIA

L'efficacia della loxapina inalatoria nel trattamento dell'agitazione associata a schizofrenia è stata valutata in 2 RCT, un trial di fase II [16] e un trial di fase III [17]. Entrambi hanno testato l'efficacia di loxapina inalatoria alle dosi di 5mg e 10 mg versus placebo. L'outcome primario valutato è stato il cambiamento nella scala Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component (PANSS-EC), misurati 2 ore dopo la prima somministrazione. Tra gli outcome secondari: cambiamenti nella PANSS-EC a 10, 20, 30, 45 e 90 minuti, a 2, 4 e 24 ore; la Behavioral Agitation Rating Scale (BARS) agli intervalli sopra citati; la Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) a 2 ore; il tempo per l'assunzione della "rescue medication". Nello studio di fase II [16] è stata utilizzata una seconda e terza dose (rispettivamente a 2 e 4 ore dalla prima) in caso di agitazione persistente o ricorrente nelle 24 ore.

Sempre in questo trial, che coinvolgeva soggetti con diagnosi di schizofrenia escludendo soggetti con patologie respiratorie o cardiovascolari, è stata mostrata, in termini di efficacia, una riduzione statisticamente significativa della PANSS-EC a 2 ore (vs placebo), alla dose di 10 mg ma non alla dose di 5 mg. Differenze significative ci sono state anche in termini di cambiamenti a 20 minuti nella BARS e a 2 ore sulla CGI-I. Gli eventi avversi spontaneamente riferiti dai partecipanti sono stati maggiori nel trattamento con loxapina 10 mg rispetto al placebo anche se tutti di lieve entità (disgeusia 17% vs 4%; irritazione alla gola 7% vs 0%), con un paziente che ha riferito distonia.

Nello studio di fase III su pazienti schizofrenici [17], che includeva anche soggetti fumatori (80%), entrambi i dosaggi di loxapina hanno mostrato cambiamenti significativi nella

PANSS-EC a 2 ore: con 5 mg -5,5 punti per placebo, -8,1 per loxapina ($p=0.0004$); con 10 mg -8,6 per loxapina ($p<0.0001$). Anche le variazioni sulla scala CGI-I sono state significativamente superiori per il gruppo trattato vs placebo.

Il tasso di eventi avversi spontaneamente riferiti non varia tra i due gruppi. In 3 soggetti trattati con loxapina (su 229) sono stati riportati tre eventi avversi a carico dell'apparato respiratorio, 2 episodi di respiro sibilante che non hanno richiesto trattamento ed 1 episodio di broncospasmo risolto senza sequele con un broncodilatatore. Segnalati un episodio di distonia, una crisi oculogira, uno di sedazione.

ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA DELLA LOXAPINA INALATORIA NEL TRATTAMENTO DELL'AGITAZIONE DI PAZIENTI CON DISTURBO BIPOLARE DI TIPO I

L'efficacia della loxapina inalatoria nel trattamento dell'agitazione di pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I è stata valutata in 1 RCT di fase III [18]. È stata testata l'efficacia di loxapina inalatoria alle dosi di 5mg e 10 mg versus placebo. L'outcome primario valutato è stato il cambiamento nella scala Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component (PANSS-EC), misurato 2 ore dopo la prima somministrazione. Tra gli outcome secondari: cambiamenti nella PANSS-EC a 10, 20, 30, 45 e 90 minuti, a 2, 4 e 24 ore; la Behavioral Agitation Rating Scale (BARS) agli intervalli sopra citati; la Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) a 2 ore; il tempo di "rescue medication".

In questo studio su pazienti bipolari di tipo I (80% fumatori o ex fumatori) [18], entrambi i dosaggi di loxapina hanno mostrato cambiamenti significativi nella PANSS-EC a 2 ore: con -4,9 punti per placebo, -8,1 per loxapina 5 mg; con -9,0 per loxapina 10 mg. Anche in questo studio il tasso di eventi avversi spontaneamente riferiti non variava tra i due gruppi. Non sono stati riportati effetti a carico dell'apparato respiratorio. Riferito un caso di acatisia ed uno di sedazione. Il lavoro di Kwentus e colleghi [18] dimostra quindi come la loxapina inalatoria sia efficace nella riduzione dell'agitazione in pazienti bipolari

con episodi maniacali o misti già a distanza di 10 minuti dalla prima somministrazione. In tal senso in diverse revisioni di letteratura [19,20], si evidenzia come i farmaci a somministrazione orale ed IM per il trattamento dell'agitazione associata a disturbo bipolare o schizofrenia (ad esempio aripiprazolo e olanzapina) abbiano un tempo più lungo per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica (T_{max}), e quindi per osservare un miglioramento sulla PANSS-EC, pari ad almeno 15-45 minuti (che per i farmaci a somministrazione orale salgono a 30-60).

La revisione sistematica di Citrome [21], preceduta da risultati preliminari pubblicati dallo stesso autore nel 2011 [22], sintetizza i risultati di uno studio di fase III condotto da Fishman et al. [23] in pazienti si età 18-65 anni, con agitazione associata a disturbo bipolare di tipo I, maniacale o misto. Anche in questo caso le dosi di 5mg e 10 mg di loxapina inalatoria sono paragonate a placebo. L'outcome primario considerato è stato il cambiamento rispetto al baseline della scala PANSS-EC a distanza di 2 ore dalla somministrazione della dose 1. Gli outcome secondari comprendevano i cambiamenti della stessa scala a 10, 20, 30 e 45 minuti dopo la prima dose, la scala CGI-I a 2 ore dalla prima dose, il tempo intercorrente tra la prima e seconda dose. L'effetto anti-agitazione della loxapina è stato osservato a distanza di 10 minuti dalla somministrazione della dose sia di 5mg che di 10mg, rimanendo sempre superiore al placebo in ognuno dei tempi misurati). Le differenze nell'"effect size" per la scala CGI-I si sono dimostrate più elevate nei pazienti trattati con loxapina (0,84 per loxapina 5 mg, 1,02 per loxapina 10 mg). I pazienti trattati con placebo hanno assunto la seconda dose prima rispetto ai pazienti trattati con loxapina e tale differenza si è dimostrata statisticamente significativa [5 mg placebo, $p=0.0058$ (Log Rank test), $p=0.0048$ (Wilcoxon test); 10 mg/placebo, $p<0.0001$ (Log Rank test), $p<0.0001$ (Wilcoxon test)]. In riferimento alla sicurezza del farmaco, la proporzione di pazienti che hanno presentato almeno un evento avverso è simile tra le tre braccia di trattamento (loxapina 10 mg 35 / 105; loxapina 5 mg 40 / 104; placebo 38 / 105). L'evento più frequente associato all'inalazione di loxapina è stato disgeusia, seguito da sedazione e vertigini [22].

LA SICUREZZA DELLA LOXAPINA INALATORIA IN SOGGETTI SANI O CON PATOLOGIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Le evidenze fin qui prodotte sul farmaco ne sostengono un buon profilo di sicurezza. L'effetto collaterale più comune spontaneamente riportato durante gli studi registrativi è risultato la disgeusia, segnalata circa nel 14% dei casi, seguito da sedazione (12%) e irritazione alla gola (3%) (Alexza). Uno studio di fase I condotto su volontari sani [24] non ha evidenziato alterazioni a livello ematologico, ematochimico, di segni vitali o respiratori; gli eventi avversi segnalati sono stati disgeusia, vertigini e sonnolenza. Conferme in tal senso derivano da uno studio multi-dose [25] in pazienti non in stato di agitazione ed in trattamento con antipsicotici, in cui è stata dimostrata la sicurezza e tollerabilità di tre dosi di loxapina inalatoria (5 mg o 10 mg) ripetute a distanza di 4 h (massimo 30 mg/die), valutando inoltre la sicurezza sull'apparato respiratorio in soggetti sani e volontari con asma o BPCO.

Un ulteriore studio di fase I su soggetti volontari sani [26], non ha registrato cambiamenti clinicamente rilevanti nell'intervallo QT in seguito alla somministrazione di 10 mg di loxapina inalatoria. Le differenze registrate dalla linea base del QT rispetto al placebo sono state <10 ms nell'osservazione post-somministrazione.

Sempre in termini di modificazione dell'intervallo QT si esprime lo studio randomizzato controllato di Spyker e colleghi [27], confermando che, in soggetti volontari sani che hanno ricevuto una dose di loxapina inalatoria da 10 mg, non vi sono apparenti prolungamenti del suddetto intervallo.

Sulla sicurezza del farmaco si esprimono anche Spyker e colleghi [28], in particolar modo analizzando come l'inalazione di dosi multiple di loxapina (15, 20, or 30 mg) versus placebo, a distanza di 4 ore l'una dall'altra, abbia causato effetti avversi solo nel 31% dei pazienti (tosse, sedazione e disgeusia) portando gli autori a concludere che il trattamento si è dimostrato sicuro e ben tollerato.

Un ulteriore studio, condotto da Gross e colleghi, [29], sintetizza i risultati di due RCT condotti rispettivamente su 52 soggetti affetti da asma e 53 soggetti affetti da BPCO (ambedue popolazioni di pazienti in cui l'utilizzo del farmaco è controindicato). Ciascun gruppo

veniva diviso in due braccia ed a 26 soggetti veniva somministrata loxapina inalatoria, 10 mg, a 0 e 10 ore, mentre agli altri 26 (27 per il gruppo BPCO) era somministrato placebo. Nell'assessment post-trattamento dei soggetti era inclusa la spirometria a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 10, 10,25, 10,5, 11, 12, 14, 16, 24 e 34 ore dopo la Dose 1, con FEV1 usata come outcome primario.

I risultati mostrano eventi avversi a livello delle vie aeree di entità media o moderata. Il broncospasmo sintomatico si è manifestato, dopo la somministrazione della prima dose, nel 53,8% dei soggetti con asma e 11,5% dei soggetti con placebo; nel 19,2% dei soggetti con BPCO e 11,1% con placebo. In 11 dei 15 eventi in soggetti asmatici ed in 4 dei 7 in soggetti con BPCO, la risposta al broncodilatatore si è avuta entro 1 ora; per i restanti comunque entro l'ultima spirometria.

LA LOXAPINA INALATORIA VERSUS ALTRI TRATTAMENTI DELL'AGITAZIONE ACUTA IN PAZIENTI CON SCHIZOFRENIA E DISTURBO BIPOLARE

È necessario richiamare alcuni aspetti relativi ai già citati trattamenti farmacologici solitamente utilizzati nella gestione dell'agitazione acuta [20].

L'Aloperidolo è l'antipsicotico tipico più comunemente usato nel trattamento di agitazione acuta [30]. Disponibile in formulazione orale, intramuscolare e per via endovenosa, ha un inizio dell'effetto a 30-60 min quando somministrato per via parenterale. Diversi sono gli eventi avversi associati al trattamento (sintomi extrapiramidali, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmie cardiache), in alcuni casi particolarmente comuni con la somministrazione intramuscolare (reazioni distoniche quali laringospasmo, torcicollo e crisi oculogire) [31]. Quando usato in combinazione a lorazepam è ancor più necessario tener conto dell'effetto sedativo.

Gli antipsicotici atipici (ad esempio aripirazolo, olanzapina) sono generalmente meglio tollerati dell'aloiperidolo e, nelle formulazioni intramuscolari, raggiungono la Cmax in modo più rapido rispetto alle formulazioni orali, seppur tramite una somministrazione di tipo invasivo [32].

Aripirazolo ed olanzapina in formulazione IM sono approvati negli Stati Uniti ed in Europa [33,34] per il trattamento acuto dell'agitazione

associata a schizofrenia o disturbo bipolare.

La Cmax di aripiprazolo viene raggiunta in 1-3 h (rispetto a 3-5 h con la formulazione orale) [35], mentre per Olanzapina in 15-30 minuti [36,37]. In termini di efficacia, rispetto al placebo, si osserva il miglioramento significativo ($p > 0,05$) sulla scala PANSS-EC rispetto al T0 dopo 45 min dalla somministrazione per aripiprazolo [38] e 15-30 min per olanzapina [36,37].

Alla luce di questi dati su farmaci che ad oggi rappresentano lo standard of care nella gestione dell'agitazione psicomotoria di matrice psichiatrica, è possibile concludere che la loxapina inalatoria rappresenta una alternativa farmacologica unica in virtù dell'efficacia sovrapponibile ai farmaci di riferimento (aripiprazolo IM e olanzapina IM), ma con il vantaggio di una maggiore rapidità di azione, totale assenza di invasività e buon profilo di tollerabilità e sicurezza, garantito dal basso dosaggio di farmaco proposto.

IMPATTO ORGANIZZATIVO

L'agitazione psicomotoria ha una dimensione multicomponente con un impatto diretto sul sistema sanitario e più in generale su quello sociale. I principali aspetti da tenere in considerazione in tal senso sono: la necessità di ottimizzare la gestione del paziente agitato in termini di salute e sicurezza, quella di garantire la tutela degli altri assistiti e dello staff al fine di limitare l'impatto degli aspetti legali annessi ad episodi di aggressione e violenza, nonché, a livello più generale, il bisogno di ridimensionare lo stigma associato alla patologia psichiatrica e più in particolare ai servizi psichiatrici al fine di favorire un processo di presa in carico sempre più precoce del paziente da parte dello specialista.

Una valutazione e gestione dell'agitazione psicomotoria non corretta può essere diretta causa di inutili trattamenti coercitivi o sedativi. Allo stesso modo l'approccio tardivo al paziente agitato può favorire la sua escalation verso livelli di intensità più severi complicandone la gestione con effetti che possono sfociare in comportamenti aggressivi e violenti. L'approccio precoce al paziente permette infatti di prevenire il passaggio da uno stato di agitazione lieve o moderato verso uno stato di agitazione severa, limitando tutti i già discussi rischi associati a questa condizione

[39]. Un utile riferimento sul tema "agitazione e sua gestione" è rappresentato dal recente Consensus Paper sulla gestione e trattamento dell'agitazione in psichiatria pubblicato dalla World Society of Biological Psychiatry [40] già citato in questo documento, in particolare riguardo al trattamento farmacologico, viene sottolineato come il "farmaco ideale" dovrebbe calmare senza sedare e come, in linea generale, le formulazioni orali o inalatorie dovrebbero essere preferite rispetto a quelle IM in pazienti moderatamente agitati, evitando i trattamenti per via endovenosa.

È quindi utile andare a valutare come la loxapina inalatoria possa essere inserita nello scenario sopra citato, anche in considerazione degli elementi che emergono da questo capitolo e dagli altri già discussi, esplorando più in dettaglio la sua utilità nel percorso di gestione dell'agitazione psicomotoria.

Innanzitutto è stato già descritto come, ad oggi, la terapia farmacologica di scelta in caso di stato di agitazione debba essere possibilmente sempre preceduta dalla diagnosi della patologia sottostante. Questo perché, come già analizzato, alcuni farmaci presentano delle controindicazioni a seconda della patologia di base, con conseguenti effetti collaterali che potrebbero insorgere (ad esempio eccessiva sedazione con le benzodiazepine, effetti extrapiramidali e cardiaci per aloperidolo soprattutto se somministrato EV). In questo ambito, sebbene non sia possibile paragonare la loxapina inalatoria a competitor, in quanto non sono disponibili in letteratura studi di confronto diretto, le caratteristiche di efficacia e sicurezza del farmaco lo collocano in una posizione di vantaggio rispetto ad antipsicotici tipici, atipici e benzodiazepine, in particolar modo rispetto alla rapidità di azione (significativamente maggiore rispetto alla via orale), ed alla possibilità di limitare parallelamente l'impatto multicomponente dell'escalation di aggressività e violenza (talvolta innescata dai trattamenti coercitivi o involontari) in termini di non invasività (primariamente rispetto alle somministrazioni parenterali) e capacità calmanti (senza indurre eccessiva sedazione). Sono stati inoltre evidenziati scarsi effetti collaterali alle dosi terapeutiche e non sembrano evidenti effetti sull'apparato cardiovascolare. Per tutte queste ragioni il farmaco rappresenta a tutti gli effetti un'opzione terapeutica aggiuntiva, ad oggi non inclusa nell'armamentario farmacologico a

disposizione degli operatori sanitari

Certamente una condizione essenziale appare essere la collaboratività del paziente, affinché lo stesso possa utilizzare correttamente il dispositivo. In questo senso, e proprio nell'ottica di favorire l'instaurarsi di una alleanza terapeutica stabile, la loxapina inalatoria si propone quindi di superare le alternative terapeutiche ad oggi disponibili, favorendo un approccio precoce all'agitazione psicomotoria, offrendo un vantaggio immediato nella gestione della condizione clinica, a favore degli aspetti etici (da valutare nei trattamenti che prevedono contenzione) e psicologici, rendendo il paziente più positivamente predisposto a trattamenti futuri, consentendo contestualmente di ridurre i rischi associati agli episodi di aggressività e violenza, nonché agli annessi medico-legali.

Proprio relativamente a questo ultimo punto, un trattamento con azione "preventiva" aiuterebbe a limitare la necessità di atti medico-giuridici quali il Trattamento Sanitario Obbligatorio (disciplinato dalla Legge 23 dicembre 1978, n. 833, art. 33), con i suoi complessi risvolti giuridici e possibili conseguenze psicologiche e fisiche per pazienti ed operatori sanitari (infortuni, lesioni personali, etc).

Considerando inoltre le già citate Linee Guida del NICE [39] e le indicazioni terapeutiche della loxapina inalatoria che la vedono impiegabile in stati di agitazione di entità lieve-moderata, il farmaco ben si inserisce nella gestione del paziente con agitazione e nella fase di "anticipazione e riduzione del rischio di violenza ed aggressione", nonché nella proposta di "approccio positivo" che il personale sanitario deve avere nei confronti del paziente, proponendo il farmaco adeguato e spiegando anche il metodo di assunzione (nel caso in esame), in linea con le già citate Legge n.180 del Ministero della Salute e

indicazioni del comitato di bioetica sul paziente psichiatrico [41].

Lo stesso Consensus Paper di Garriga e colleghi [40] include l'utilizzo di formulazioni di antipsicotici per via inalatoria nella gestione dell'agitazione lieve-moderata, in particolare quando siano necessari rapidi effetti del farmaco.

I tempi di monitoraggio della loxapina inalatoria, comunque, sebbene ridotti rispetto ad altri farmaci con medesima indicazione terapeutica, sono da considerare nel percorso di cura. L'EMA stabilisce un periodo di osservazione di 1 ora, per i segni e sintomi di broncospasmo che il farmaco potrebbe indurre [3], anche se gli studi di sviluppo clinico del prodotto hanno sempre evidenziato, oltre alla rarità dell'evento [7,16-18], anche la rapida risoluzione dell'effetto con terapia broncodilatatoria adeguata. Il ridotto tempo di monitoraggio, insieme alla rapidità di azione, non consentono solamente una dimissione anticipata, ma anche un ridotto livello di intensità del monitoraggio stesso, differentemente da altri farmaci che possono richiedere, ad esempio, il controllo della pressione sanguigna, del livello di coscienza, della temperatura, del livello di idratazione o altro [39].

Complessivamente il trattamento con loxapina inalatoria, appare avere notevoli vantaggi rispetto alle alternative disponibili, in primis negli aspetti organizzativi legati al suo utilizzo che pone la figura del paziente al centro del percorso di cura. L'approccio che rispetta l'indipendenza del soggetto, la scelta, il diritto dell'uomo all'inclusione sociale attraverso la limitazione delle pratiche di esclusione (quali la contenzione ad esempio o l'isolamento), la sicurezza del paziente stesso, sono tutti elementi che sembrano favorire l'utilizzo di questo farmaco nel setting assistenziale identificato.

Bibliografia

- [1] Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2015 Apr 1;14:15.
- [2] Keating GM. Loxapine inhalation powder: a review of its use in the acute treatment of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *CNS Drugs*. 2013;27(6):479-89.
- [3] European Medicines Agency (EMA). LOXAPINA INALATORIA®: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002400/WC500139409.pdf (Ultimo accesso: febbraio 2016).
- [4] Mazzola CD, Miron S, Jenkins AJ. Loxapine

- intoxication: case report and literature review. *J Anal Toxicol.* 2000;24(7):638–41.
- [5] Glazer WM. Does loxapine have “atypical” properties? Clinical evidence. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:42–6.
- [6] Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2015 Apr 1;14:15.
- [7] Loxapina inalatoria data fornito da Ferrer.
- [8] Chakrabarti A, Bagnall AM, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, et al. Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD001943.
- [9] Nordstrom K, Allen MH. Alternative delivery systems for agents to treat acute agitation: progress to date. *Drugs.* 2013;73(16):1783–92.
- [10] Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ.* 2007;176(5):627–32.
- [11] Comai S, Tau M, Pavlovic Z, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):237–60.
- [12] Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry.* 2011;198(1):51–8.
- [13] Goikolea JM, Colom F, Capapey J, Torres I, Valenti M, Grande I. Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics: a meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(4):305–16.
- [14] Goikolea JM, Colom F, Torres I, Capapey J, Valenti M, Undurraga J, et al. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *J Affect Disord.* 2013;144(3):191–8.
- [15] Dubin WR, Weiss KJ. Rapid tranquilization: a comparison of thiothixene with loxapine. *J Clin Psychiatry.* 1986 Jun;47(6):294–7.
- [16] Allen MH, Feifel DA, Lesem MD, Zimbhoff DL, Ross R, Spyker DA, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(10):1313–21.
- [17] Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry.* 2011;198(1):51–8.
- [18] Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord.* 2012;14:31–40.
- [19] Currier G, Walsh P. Safety and efficacy review of inhaled loxapine for treatment of agitation. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2013 Apr;7(1):25–32.
- [20] Keating GM. Loxapine inhalation powder: a review of its use in the acute treatment of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *CNS Drugs.* 2013;27(6):479–89.
- [21] Citrome L. Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. *J Clin Pract.* March 2012, 66, 3, 318–325.
- [22] Citrome L. Aerosolised antipsychotic assuages agitation: inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract.* 2011;65(3):330–40.
- [23] Fishman R, Cassella J, Spyker D, AZ-004 Study Group. Inhaled loxapine rapidly improves acute agitation in patients with bipolar disorder. Poster presentation, NR7-006. 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, California, 16–21 May 2009.
- [24] Spyker DA, Munzar P, Cassella JV. Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 169–79.
- [25] Noymer P, Myers D, Glazer M, Fishman RS, Cassella JV. The Staccato system: inhaler design characteristics for rapid treatment of CNS disorders. *Resp Drug Deliv* 2010; 1: 11–20.
- [26] Fishman R, Gottwald M, Cassella J. Inhaled Loxapine (AZ-004) Rapidly and Effectively Reduces Agitation in Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder. Poster presentation, Session II-15. 13th Annual Meeting of the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists, San Antonio, Texas, 2010; 18–21.
- [27] Loxapine Delivered as a Thermally Generated Aerosol Does Not Prolong QTc in a Thorough QT/QTc Study in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology / Vol 54 No 6 (2014).*
- [28] Spyker DA, Riesenberger RA, Cassella JV. Multiple dose pharmacokinetics of inhaled loxapine in subjects on chronic, stable antipsychotic regimens. *J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;55(9):985–94.
- [29] Gross N, Greos LS, Meltzer EO, Spangenthal S,

- Fishman RS, Spyker DA, Cassella JV. Safety and tolerability of inhaled loxapine in subjects with asthma and chronic obstructive pulmonary disease—two randomized controlled trials. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014 Dec;27(6):478-87.
- [30] Wilson MP, Pepper D, Currier GW, et al. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry project BETA psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med.* 2012;13(1):26–34.
- [31] Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 (Suppl. 10):13–21.
- [32] Nordstrom K. Inhaled loxapine for rapid treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: an update. *Neuropsychiatry.* 2012;2(3):253–60.
- [33] European Medicines Agency. Abilify (aripiprazole): EU summary of product characteristics; 2013. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf.
- [34] European Medicines Agency. Zyprexa (olanzapine): EU summary of product characteristics; 2012. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf.
- [35] Otsuka Pharmaceutical Company. Abilify (aripiprazole): US prescribing information; 2012. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021436s034,021713s025,021729s018,021866s020lbl.pdf.
- [36] Wright P, Birkett M, David SR, et al. Double-blind, placebocontrolled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7):1149–51.
- [37] Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(4):389–97.
- [38] Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN, et al. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(1):111–9.
- [39] NICE. Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings (NG10). Maggio 2015.
- [40] Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, Baldaçara L, San L, McAllister-Williams RH, Fountoulakis KN, Courtet P, Naber D, Chan EW, Fagiolini A, Möller HJ, Grunze H, Llorca PM, Jaffe RL, Yatham LN, Hidalgo-Mazzei D, Passamar M, Messer T, Bernardo M, Vieta E. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry.* 2016 Mar;17(2):86-128.
- [41] La contenzione: problemi bioetici” della Presidenza del consiglio dei Ministri, 23 aprile 2015.



Il dispositivo Staccato

Andrea Melani

INTRODUZIONE SULL'USO AEROSOLICO DI LOXAPINA

Come già ampiamente discusso l'attuale trattamento farmacologico degli stati di agitazione psicomotoria si basa abitualmente sull'uso di antipsicotici o di benzodiazepine [1] farmaci che si avvalgono di vie di somministrazione tradizionali (os, intramuscolo, endovena), mostrando un'insorgenza di azione di alcune decine di minuti [2] e costituendo un importante limite all'appropriato approccio terapeutico.

L'idea di avvalersi del polmone come via di accesso preferenziale verso il circolo sistemico ha sempre attratto i medici, in particolare per la possibilità di bypassare il metabolismo di primo passaggio epatico a tutto vantaggio della rapidità di azione [3]. Questa strategia diviene ovviamente ancor più necessaria per il trattamento di tutte quelle condizioni cliniche in cui la velocità della risposta al farmaco rappresenta un aspetto cruciale, agitazione tra queste. È fondamentale che i dispositivi inalatori garantiscano una buona accuratezza e consistenza nella dose di farmaco emessa e la riproducibilità nelle dimensioni aerodinamiche delle particelle aerosoliche erogate da diversi lotti (vedi Tabella 1), che devono rientrare entro ambiti predefiniti e, nel caso di inalatori multi-dose, per tutte le dosi dell'inalatore, possibilmente nelle più diverse condizioni ambientali in cui l'inalatore possa essere impiegato [4]. Gli inalatori attualmente disponibili in commercio presentano tutti limiti in termini di efficienza e ancor più di accuratezza e consistenza nel rilascio polmonare di farmaco che, se da un lato non hanno rilevanza clinica per il trattamento delle malattie broncopolmonari, dall'altro sono risultate inaccettabili per un valido impiego sistemico di aerosol terapeutici in pratica clinica [2].

Come già descritto nei precedenti capitoli la loxapina è un antipsicotico usato negli Stati

Uniti sin dal 1975 che è stato recentemente riformulato per uso inalatorio con l'innovativo erogatore Staccato® risultando efficace per il trattamento di stati di agitazione psicomotoria di grado lieve-moderato in soggetti schizofrenici [5,6] o con disturbo bipolare [7].

CARATTERISTICHE DEL SISTEMA STACCATO/LOXAPINA

Staccato® è un dispositivo inalatorio monodose e monouso con funzionamento e prestazioni uniche rispetto agli inalatori attualmente disponibili in commercio. All'interno del dispositivo un sottile strato di Loxapina altamente pura (priva di eccipienti o altre componenti aggiunte) è disposto su una piastra di acciaio termoriscaldabile. L'erogazione viene innescata tirando la linguetta di attivazione collocata in posizione opposta al boccaglio, portando anche all'accensione di una luce verde, a conferma che il sistema è pronto per l'erogazione; tale luce rimarrà accesa per 15 minuti dopo l'attivazione tempo entro il quale il farmaco andrà utilizzato. Il dispositivo contiene un sensore in grado di rilevare l'inspirazione dell'utilizzatore ed attivare una batteria, che riscalda a sua volta la piastra con il farmaco, raggiungendo una temperatura di circa 400°C entro 200 millisecondi e provocando istantaneamente l'evaporazione del farmaco. Il limitato spessore dello strato di farmaco riduce il tempo necessario per l'evaporazione evitando il rischio di denaturazione del farmaco stesso [8]. Il farmaco vaporizzato viene quindi inalato come bolo di aerosol in meno di un secondo dall'inizio dell'inspirazione [9]. Una volta inalate le particelle aerosoliche di farmaco tendono a condensarsi entro qualche secondo, il tempo necessario affinché il flusso aereo di chi inspira le abbia condotte sino a livello broncopolmonare ove si depositano [10]. Una efficace inalazione si associa ad un flash che costituisce un importante feed-back

TABELLA 1

ALCUNE DEFINIZIONI USATE IN AEROSOLOGIA	
ESPRESSIONE	DEFINIZIONE
Dose nominale ^o	Ammontare di farmaco rilasciato dall'inalatore per erogazione, abitualmente in mg, scritto sulla confezione del farmaco*
Dose emessa (ex-actuator)	Ammontare di farmaco rilasciato per erogazione al boccaglio dell'inalatore
MMAD, Mass Median Aerodynamic Diameter	Mediana del diametro aerodinamico che divide esattamente a metà la massa di un aerosol; il diametro aerodinamico di una particella aerosolica è determinato non solo dal diametro geometrico ma anche da altri variabili fra cui la densità e la forma delle particelle
GSD, Geometric Standard Deviation	Definisce il grado di dispersione delle particelle della nuvola aerosolica; la gran parte degli aerosol terapeutici sono eterodispersi, ovvero costituiti da particelle di diverso diametro aerodinamico, ovvero hanno una GSD > 1,22
Dose inalata	Ammontare di farmaco che viene inalata dal soggetto dopo ogni erogazione
Dose esalata	Ammontare di farmaco che, dopo essere inalata, viene alla fine esalata senza depositarsi nel soggetto che inala
Dose al soggetto	Dose inalata meno quella esalata e che viene eliminata sciacquandosi la bocca
Particelle respirabili	Particelle aerosoliche di diametro aerodinamico compreso fra 5 e 0,5 µm, che una volta inalate hanno la massima possibilità di poter raggiungere il polmone e rilasciarvi il farmaco che contengono
Dose al polmone	Ammontare di farmaco rilasciato al polmone per ogni erogazione
Fine Particle Fraction	Frazione in percentuale di particelle respirabili sul totale di quelle emesse dall'inalatore come aerosol

^oAlcuni riportano come dose nominale l'ammontare di farmaco rilasciato al boccaglio, altri alla valvola.

utile a confermare all'operatore sanitario che l'aerosolizzazione del farmaco è avvenuta con successo. In assenza del flash l'inalazione non è stata efficace ed andrà ripetuta. Il meccanismo di funzionamento non comporta la necessità di coordinare erogazione ed inspirazione; vantaggio significativo rispetto agli inalatori pressurizzati e ai Soft Mist Inhalers, in cui l'erogazione viene attivata manualmente e deve essere coordinata con l'inizio dell'inspirazione, difficilmente applicabile nella realtà clinica dell'emergenza psichiatrica. D'altra parte

rispetto agli altri dispositivi inalatori di polvere nei quali espirare verso il boccaglio può comportare effetti negativi, con Loxapina inalatoria[®] questo possibile evento non ha alcun effetto. Tutti gli inalatori hanno una caratteristica resistenza al flusso aereo di inalazione (riportate in Tabella 2). La resistenza di Loxapina inalatoria[®] risulta discretamente elevata secondo i criteri ERS/ISAM [8], e già ad un picco di flusso aereo di soli 15 lpm, sensibilmente inferiore a quello necessario per l'aerosolizzazione degli attuali inalatori di

TABELLA 2

RESISTENZA DI ALCUNI EROGATORI DI AEROSOLTERAPIA. SECONDO ERS/ISAM (LAUBE11) LE SOGLIE CHE DISTINGUONO EROGATORI A RESISTENZA LIEVE- MEDIA E MEDIO-ELEVATA SONO RISPETTIVAMENTE PARI A 0.022 AND 0.04 KPA^{1/2} /LPM.

Inalatore	Resistenza in kPa ^{1/2} /lpm	Referenza bibliografica
Breezhaler	0,017	Kruger14
Diskus	0,027	Kruger14
Ellipta	0,024	Kruger14
Genuair	0,031	Kruger14
Spiromax	0,0313	Azouz15
NEXThaler	0,036	Kruger14
Turbohaler/ Symbicort	0,035	Kruger14
Staccato/loxapina	0,048	Dinh14
Easyhaler	0,050	Kruger14
Handihaler	0,058	Kruger14

polvere in commercio, assicura una ottimale deposizione polmonare del farmaco. In ragione della peculiare formulazione che non richiede eccipienti o surfactanti, l'aerosol emesso con Loxapina inalatoria[®] contiene il farmaco con un elevato grado di purezza (>99,5% del totale) [11] e, alla dose di 10 mg, l'ammontare medio di farmaco emesso dall'inalatore è pari a 9,1 mg, un valore superiore al 90% della dose nominale. La consistenza nella dose emessa è stata investigata in varie condizioni ambientali e di stress: sino ad estremi di temperatura compresi fra -20°C e +40°C, ad una umidità relativa del 75% per 48 ore, ad altitudine sino a 8000 piedi, dopo caduta dell'erogatore dall'altezza di 1 mt per 3 volte o vibrazione singola o ripetuta, la dose media di farmaco rilevata è sempre risultata compresa fra il 96 e il 112% di quella emessa in condizioni ideali [12]. Una consistenza simile è stata confermata sia se l'erogatore era tenuto con l'asse maggiore parallelo al terreno con il logo rivolto in basso o in alto o di lato, sia con il boccaglio rivolto verso l'alto o verso il basso ed a differenza di tutti gli altri inalatori disponibili. Inoltre la deposizione in oro-faringe di loxapina risulta stabile a flussi fra 15 e 80 lpm con valori medi sempre attorno al 10-11% della dose emessa [11]. Questo è legato al suo peculiare meccanismo di azione in cui a flussi inspiratori elevati (>40 lpm) si ha un minor tempo per la condensazione delle particelle aerosoliche [12], a differenza di quanto accade con gli inalatori di polvere [14]. L'aerosol emesso da Loxapina

inalatoria[®] ha una MMAD media attorno a 2 µm con GSD fra 2,0 e 2,3 µm ed una quota di particelle respirabili attorno al 90% della dose emessa, ancora ben riproducibile in varie condizioni ambientali e di uso [11]. Altre indagini hanno mostrato come nelle condizioni considerate come standard di impiego, ad un flusso di 30 lpm, temperatura di 25°C ed umidità relativa del 50%, la temperatura media dell'aerosol inalato è pari a circa 29°C; tuttavia anche in condizioni di temperatura ambientale esterna particolarmente elevata non si sono mai superati i 40°C per poche centinaia di msec, valori molto inferiori al limite di 50°C per un ora che è considerato il tetto di accettabilità compatibile con la salute umana per l'inalazione di aerosol. In aggiunta l'aumento della temperatura esterna del dispositivo è risultato limitato nel tempo: 40°C per non oltre i 10-15 secondi [13]. Il sistema farmaco/inalatore è conservato all'interno di un sacchetto di alluminio sigillato, da aprirsi subito prima dell'uso; ne è stata comunque documentata la fotostabilità senza variazioni rilevanti nella dose emessa anche dopo esposizione sino a 74 ore ad una luce >1200000 lux/h [11].

CENNI DI FARMACOCINETICA

Dopo l'inalazione il picco di loxapina a livello plasmatico è raggiunto entro circa 2 minuti [8] e l'effetto clinico entro 10 [14]. Studi di farmacocinetica in cui il prodotto era usato

a vari dosaggi sia in adulti sani che in soggetti già trattamento con altri antipsicotici hanno rilevato una sostanziale dose-proporzionalità nella cinetica [15]. Loxapina non è metabolizzata significativamente a livello polmonare [16].

Negli USA la prevalenza di fumatori tra i pazienti affetti da schizofrenia è pari ai 2/3 del totale, mentre è pari al 44% nei soggetti con disturbi bipolari, più elevata che nel resto della popolazione di pari età [17]. Il fumo di sigaretta può influenzare marcatamente il metabolismo di farmaci antipsicotici potenziando l'attività degli enzimi del citocromo P450 (CYP), oltre che essere associato ad un'aumentata permeabilità dei capillari polmonari [18] e ad un più rapido assorbimento ematico, dato emerso, ad esempio, con l'uso di una formulazione di insulina per via inalatoria [19]. Tuttavia il fumo di sigaretta non è risultato influenzare significativamente l'assorbimento ed il metabolismo di loxapina erogata con Staccato® (Tmax medio pari a 1,88 and 1,01 rispettivamente fra non fumatori e fumatori ed emivita terminale media di 7,30 vs. 6,52 ore) per cui il dosaggio non richiede aggiustamenti e risulta indipendente dalla dipendenza tabagica [20].

EFFETTI AVVERSI

In questo paragrafo sono approfonditi gli aspetti di sicurezza e tollerabilità più direttamente correlabili al dispositivo ed alla via di somministrazione.

Nello studio registrativo 004-104 (non pubblicato) condotto su 30 adulti sani dopo inalazione di 10 mg di loxapina un terzo dei soggetti ha mostrato ad indagine spirometrica una caduta di FEV1 pari almeno al 10% rispetto ai valori basali [16]. E' riportato in letteratura che una riduzione della FEV1 superiore al 10% rispetto ai valori basali può rappresentare una situazione di rischio per episodi di broncospasmo in soggetti predisposti [21]. Per questo sono state condotte analisi successive in soggetti con malattie delle basse vie aeree. Nel già citato studio di Gross e colleghi, in cross-over vs placebo condotto su 52 pazienti asmatici, 1 e 9 soggetti hanno mostrato un calo di FEV1 superiore al 20% rispettivamente con placebo e farmaco, mentre difficoltà respiratoria è stata segnalata rispettivamente dal 4% e dal 27% dei soggetti; nella stessa pubblicazione è anche inclusa una analisi su 53 soggetti affetti da BPCO lieve-moderata in cui il 38.5% del

gruppo trattato con farmaco attivo ha mostrato una caduta di FEV1 del 20% rispetto al valore iniziale [22]. Nell'insieme degli studi registrativi il broncospasmo non è risultato grave e in un solo caso si è resa necessaria una broncodilatazione con salbutamolo, che si è risolta senza ulteriori sequele [23]. Tuttavia in ragione del rischio di poter indurre broncospasmo Loxapina inalatoria® è controindicato in pazienti affetti da asma e BPCO e prima della somministrazione è richiesta anamnesi con particolare riferimento all'eventuale storia pregressa di malattie croniche polmonari e all'uso di farmaci antiasmatici. Ogni confezione contiene una nota informativa circa la necessità di monitoraggio da parte di personale sanitario per investigare eventuali sintomi di broncospasmo sino ad un'ora dopo l'inalazione.

Studi di post-marketing potranno dirci se le attenzioni attuate per la sicurezza hanno ragione di essere o se il farmaco potrà in futuro anche essere auto-somministrato senza necessità della presenza da parte di sanitari; ad oggi l'esperienza clinica maturata dopo l'immissione in commercio del farmaco non ha riportato nessun evento clinicamente rilevante di broncospasmo [24].

DISCUSSIONE

Loxapina inalatoria® è indicato nel trattamento degli episodi acuti di agitazione psicomotoria del paziente schizofrenico e bipolare di età compresa tra i 18 e i 65 anni. L'insieme di principio attivo e dispositivo presenta caratteristiche estremamente interessanti ed innovative nell'ambito della gestione di questa complessa tipologia di pazienti ed ha la potenzialità di poter competere in modo vantaggioso rispetto ai farmaci attualmente esistenti. Inoltre, forse per la prima volta, disponiamo di un sistema farmaco/inalatore dimostratosi in grado di poter superare i limiti di scarsa accuratezza e consistenza nella dose erogata sinora sempre rilevate con gli attuali dispositivi per il trattamento per via inalatoria.

Per il suo successo nella vita reale rimangono tuttavia da consolidare da un lato l'accettabilità da parte dei pazienti e dall'altro la preferenza da parte del clinico. Relativamente al primo aspetto va ricordato che, data la semplicità di utilizzo del dispositivo, negli studi registrativi non sono stati segnalati casi il cui i soggetti non cooperassero al corretto impiego

dell'inalatore od operassero rilevanti errori di tecnica inalatoria.

Riguardo al secondo sarà cruciale l'atteggiamento dei sanitari verso il prodotto. Staccato® è un dispositivo nuovo, completamente diverso per forma e usabilità rispetto agli esistenti ed i medici devono

imparare a conoscerlo e a conoscerne le potenzialità di impiego e funzionamento per poterlo prescrivere correttamente. Anche il rischio di indurre broncospasmo va considerato e correttamente dimensionato per poterne illustrare il rischio al paziente, eventualmente individuarlo e gestirlo tempestivamente.

Bibliografia

- [1] Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project Beta Psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med.* 2012;13(1):26-34
- [2] Dolovich MB, et al. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011;377:1032-1045
- [3] Stocks J, et al. Structure and function of the respiratory system. Developmental aspects and their relevance to aerosol therapy. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. *Drug Delivery to the Lung*. New York: Marcel Dekker, 2002; 162: 47-104
- [4] Evans C, et al. Equivalence considerations for orally inhaled products for local action-ISAM/IPAC-RS European Workshop report. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012; 25(3): 117-139.
- [5] Allen MH, Feifel D, Lesem MD, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(10):1313-1321
- [6] Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel DA, Allen MA, Fishman RS, Spyker DA, Kehne JH, Cassella JV. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry.* 2011;198(1):51-58.
- [7] Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS, Spyker DA, Kehne JH, Cassella JV. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord.* 2012;14(1):31-40
- [8] Laube BL, et al., on behalf of the European Respiratory Society/ International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1308-31.
- [9] Rabinowitz JD, Wensley M, Lloyd P, Myers D, Shen W, Lu A, Hodges C, Hale R, Mufson D, Zaffaroni A. Fast onset medications through thermally generated aerosols. *J Pharm Exp Ther* 2004;309:769-775
- [10] Dinh K, Myers DJ, Glazer M, Schmidt T, Deveraoux C, Simis K, Noymer PD, He M, Choosakul C, Chen Q, Cassella JV. In vitro aerosol characterization of Staccato® loxapine. *Int J Pharm* 2011;403(1-2):101-108
- [11] Dinh KV, Myers DJ, Noymer PD, Cassella JV. In vitro aerosol deposition in the oropharyngeal region for Staccato® loxapine. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23(4):253-260.
- [12] Demoly P, Hagedoorn P, de Boer AH, Frijlink HW. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir Med.* 2014;108(8):1195-203
- [13] Noymer PD, Myers DJ, Cassella JV, Timmons R. Assessing the temperature of thermally generated inhalation aerosols. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011;24(1):11-15
- [14] Spyker DA, Munzar P, Cassella JV. Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(2):169-179
- [15] Spyker DA, Riesenberger RA, Cassella JV. Multiple dose pharmacokinetics of inhaled loxapine in subjects on chronic, stable antipsychotic regimens. *J Clin Pharmacol* 2015;55(9):
- [16] Loxapina inalatoria®: summary of product characteristics [webpage on the Internet] Mountain View, CA: Alexza Pharmaceuticals; 2012. [ultimo accesso il 12 ottobre 2015]. Available from: http://www.loxapina_inalatoria.com/index-eu.php.
- [17] Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv* 2013;64:44-50
- [18] Schmeckel B, Borgstrom L, Wollmer P. Difference in pulmonary absorption of inhaled terbutaline in healthy smokers and non-smokers. *Thorax* 1992;46:225-229
- [19] Becker RH, Sha S, Frick AD, et al. The effect of smoking cessation and subsequently resumption

- on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care* 2006;29:277-282
- [20] Takahashi LH, Huie H, Spyker DA, Fishman RS, Cassella JV. Effect of smoking on the pharmacokinetics of inhaled loxapine. *Ther Drug Monit* 2014;36:618-623
- [21] Kitch BT, Paltiel D, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weise ST et al. A single measure of FEV1 is associated with risks of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;126(6):1875-1882
- [22] Gross N, Greos LS, Meltzer EO, Spangenthal S, Fishman RS, Spyker DA, Cassella JV. Safety and tolerability of inhaled loxapine in subjects with asthma and chronic obstructive pulmonary disease- a randomized controlled trial. *J Aerosol Med Drug Deliver* 2014;27(6):478-487
- [23] Citrome L. Addressing the need for rapid treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: focus on inhaled loxapine as an alternative to injectable agents. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:235-245
- [24] Dati interni forniti da Ferrer, al 20 aug 2016



Aspetti economici dell'agitazione psicomotoria

Andrea Belisari

Le malattie mentali ed il loro trattamento richiedono un importante ammontare di risorse in tutto il mondo industrializzato, arrivando a rappresentare quasi il 10% della spesa sanitaria complessiva [1].

In Italia, il costo medio di un paziente con disturbo mentale è stato stimato in circa € 2.600 per anno con ampia variabilità dipendente da diagnosi e fase della malattia. Più in particolare, un paziente con disturbo psicotico costa mediamente circa 5.400€ in un anno, mentre un paziente con disturbo mentale non psicotico ha un costo pari a circa 1.700 [2].

Tra i disturbi mentali, la schizofrenia e il disturbo bipolare hanno dimensioni epidemiologiche, cliniche ed economiche rilevanti.

La schizofrenia è una condizione psichiatrica grave con mortalità quasi 4 volte più elevata della popolazione generale ed è associata a comorbidità ed emarginazione sociale [3- 7].

Nelle nazioni industrializzate essa è responsabile del 1,5-3,0% delle spese sanitarie [8] ed in Italia si stima che i costi medici ammontino a quasi 400€/mese con circa un terzo rappresentato dai costi di ospedalizzazione, ed i costi di perdita di produttività per pazienti e caregivers equivalenti a 3,5 giorni/mese [9]. In una logica di costo complessivo per la società, i costi indiretti sembrerebbero avere il ruolo principale ammontando tra il 60 e il 70% del totale [10, 11].

Nel complesso, si stima che il costo totale generato dall'aggregazione di costi diretti e indiretti della patologia raggiunga i 3,2 miliardi di euro e che tra i costi diretti, il trattamento farmacologico pesa solo per il 10%, mentre l'81% è assorbito dai costi di ospedalizzazione, residenzialità e assistenza domiciliare [9].

Anche i disturbi bipolari benchè caratterizzati da una bassa frequenza (prevalenza lifetime compresa tra 0 e 6,5%) possono generare costi elevati sia per i sistemi sanitari che per la società [12] con i costi diretti stimati tra gli

8.000US\$ e i 14.000US\$, ed i costi indiretti che possono raggiungere anche gli 11.000US\$ in un anno.

Relativamente all'Italia, tra i soggetti con DB il 24% abbandona il lavoro per motivi legati alla malattia, il 22% riduce le ore lavorate ed il 6,6% cambia lavoro. I costi indiretti per ragioni legate ai DB per ogni paziente variano tra circa € 6.000 e € 11.500 di cui € 4.600-€ 8.800 a causa di giorni lavorativi persi [13].

Come già descritto in questo documento l'APM è una sindrome transnosologica che si manifesta comunemente nei pazienti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare arrivando fino al 25% dei pazienti schizofrenici e al 15% nei pazienti con disturbi bipolari, con una frequenza media di 1 episodio all'anno e mediana pari a 2 [14].

La complessità degli episodi di agitazione e le molteplici cause di natura psichiatrica ad esse correlabili, spesso richiede che i pazienti interessati vengano valutati e trattati in unità di urgenza ospedaliera psichiatrica [15]. Se non prontamente gestita infatti, l'agitazione può progredire verso stadi più severi (escalation) richiedendo l'impiego di più alte dosi di farmaci sedativi (che spesso ottengono il risultato di peggiorare lo stato di confusione del paziente) o il ricorso alla contenzione; due misure che, seppur in maniera diversa, hanno l'effetto di ridurre la comunicazione-collaboratività con il paziente a tutto svantaggio dell'appropriatezza terapeutica. Questa pratica, seppur eticamente controversa, rimane un metodo di gestione degli episodi di agitazione frequentemente utilizzato [16].

Il progetto EUNOMIA, ad oggi il più ampio studio effettuato nelle strutture europee di pazienti psichiatrici ricoverati, ha rivelato l'importante dimensione di questo problema, stimando che la proporzione di pazienti trattati con misure coercitive (isolamento, contenzione e trattamento farmacologico forzato), nei vari Paesi partecipanti può variare tra il 21 e il 59%, con l'Italia ad attestarsi sui valori più elevati [17].

Quanto la questione sia problematica e al contempo molto disomogenea emerge anche dai dati relativi alla durata di misure restrittive, che a livello mondiale si presenta con valori medi per episodio alquanto variabili, compresi tra le 1.200 ore (Olanda) e i 30 minuti (UK)[18].

Dati riferibili all'Italia sono riportati ad esempio da un'analisi eseguita su 3.130 pazienti ricoverati, dalla quale è emerso come circa un paziente su dieci è stato contenuto fisicamente (297) e in diversi casi questa pratica è stata messa in atto più volte, arrivando fino a 581 eventi, ovvero ad un valore medio di circa 2 interventi di contenzione per paziente. La durata media per episodio in questo studio è risultata pari a circa 14 ore, arrivando a durare fino a 9 giorni di seguito. Nel complesso, la durata media per paziente è stata di 23 ore [16]. Studi più recenti riportano un tempo di contenzione caratterizzato da ampia variabilità, essendo compreso tra le 6 ore (con una media di 2 contenzioni per paziente) [19] e le 16 ore per ogni singolo evento [20].

Dalle evidenze disponibili, la contenzione meccanica sembra quindi praticata in media nel 10% dei malati ricoverati in crisi psichiatrica, con punte del 23, 25% [16].

Le implicazioni di tipo economico associabili alle modalità e tecniche utilizzate per il controllo dell'APM possono pertanto essere rilevanti, determinando, oltre al mero costo per la sua realizzazione, un effetto sul prolungamento della degenza ospedaliera, sull'aumento di nuovi ricoveri, sui tassi di riospedalizzazione, sull'uso di farmaci ed arrecare possibili danni e lesioni al paziente [18].

Nel Regno Unito, i costi totali diretti stimati nel 2006 per la gestione dei comportamenti conflittuali sono risultati di 72,5 milioni di sterline, mentre quelli per le misure di contenzione sono risultati pari a 106 milioni di sterline [21]; mentre le stime per l'anno 2014 ammontavano rispettivamente a 91 milioni di € e 133 milioni di € [22].

Più recentemente uno studio spagnolo ha evidenziato come i costi diretti attribuibili ad ogni episodio di contenzione meccanica in pazienti psichiatrici varino da un minimo di € 513 ad un massimo di 1.160 €, calcolando una durata per ogni episodio compresa tra le 6 e le 12 ore [15].

Per il nostro Paese il dato di costo di un episodio di contenzione non è noto. Adattando con l'aiuto di esperti le informazioni relative alla Spagna [15] al contesto di cura italiano, è

possibile giungere ad una stima compresa tra i 280 e i 300€ ad episodio di contenzione (per i dettagli si veda oltre, tabella 3).

La gestione ospedaliera rappresenta sicuramente una tra le voci più rilevanti per i pazienti in cui si manifestano episodi di agitazione, tra l'altro comportando una durata superiore della degenza rispetto a quella osservabile in soggetti ricoverati senza manifestazioni di APM.

Carr e colleghi [23] in uno studio prospettico e osservazionale, condotto su 3.242 pazienti in Australia, hanno valutato la correlazione esistente tra lo stato dell'aggressività e la durata della degenza. I pazienti coinvolti in atti di aggressività hanno registrato una durata di degenza media pari quasi al doppio rispetto a quelli non coinvolti (27.34 vs 14.38) [18].

Analogamente lo studio condotto da Cots e colleghi [24] in 14 ospedali spagnoli (355.000 dimissioni ospedaliere) ha rilevato nei soggetti con agitazione una durata di degenza significativamente superiore (12 verso 9 giorni). Nei pazienti con APM è stato anche riportato un incremento dei costi medi durante la degenza pari a € 472 rispetto ai controlli, valore che sale a €1.593 aggiustando l'analisi per tutti i parametri eccetto per la presenza della APM stessa, e corrispondente ad un aumento dell'utilizzo delle risorse ospedaliere per un ammontare superiore all'8%.

In particolare per l'Italia, dallo studio di Di Lorenzo del 2014 [19] emerge come nei soggetti ricoverati in cui si sia reso necessario ricorrere alla contenzione, la durata della ospedalizzazione è risultata significativamente superiore, essendo pari a quasi 25 giorni rispetto agli 11 relativi ai pazienti che non erano stati contenuti. In tal senso ulteriore conferma arriva da una recente review condotta da Rubio-Valera et al [17] in cui fino a 6 degli 8 studi inclusi nell'analisi hanno riscontrato una associazione positiva tra la lunghezza della degenza e la presenza di stati di agitazione o il ricorso alla contenzione [24 -29].

Quanto alle ripercussioni economiche di questi aspetti, nel nostro paese la gran parte degli episodi di APM ricoverati viene codificata e gestita in base al DRG 430, definito come "psicosi" e con un valore pari a circa 1.900€ [30]. La variazione della durata della degenza ha importanza in particolare per l'ente che effettua il ricovero ed il cui costo non necessariamente coincide con il valore del DRG. Nel caso specifico un ricovero di questo tipo è stato

stimato costare 7.676 € [31] che se rapportato alla degenza media del DRG 430 (pari a 13 giorni) [32] implica un costo per giornata pari a 586€. Come riscontrato in molti altri DRG e relativi ricoveri, anche in questo caso il confronto tra costi (7.676€) e ricavi (1.900€) fa emergere una discrepanza a svantaggio della struttura che effettua la procedura, ribadendo quanto mai la necessità di ottimizzare l'impiego delle risorse sanitarie così da limitare i costi evitabili e possibilmente mantenere se non addirittura migliorare la risposta di salute fornita ai pazienti.

Al di là di considerazioni meramente contabili, va infatti necessariamente tenuto presente che queste pratiche coercitive, oltre a comportare rischi di lesioni fisiche per pazienti e operatori sanitari, hanno rilevanti conseguenze psicologiche per tutte le persone coinvolte [33]. Un impatto negativo in particolare sulla qualità di vita dei pazienti, riducendone la predisposizione a collaborare [34] può peraltro comportare una riduzione della probabilità che egli si ripresenti presso il servizio psichiatrico per la prosecuzione del follow-up e del trattamento [35].

L'opportunità di ricorrere al ricovero e/o alla contenzione diventa necessità nei pazienti particolarmente agitati che presentano un elevato rischio di autolesionismo o comportamenti aggressivi verso se stessi o altri. Spesso si assiste ad una escalation dei comportamenti, con un passaggio da condizioni che sono inizialmente di semplice irrequietezza ad una fase intermedia caratterizzata da manifestazioni di aggressività verbale, sino ad uno stadio finale di vera e propria violenza. Alla luce delle problematiche correlate alla gestione del paziente agitato, è quindi fondamentale anche da una prospettiva economica che un disturbo o una anomalia comportamentale di questo tipo venga riconosciuta il più rapidamente possibile, al fine di poter intervenire tempestivamente. Il ritardo dell'intervento infatti può arrecare gravi danni non solo alla persona-paziente, ma anche ai familiari e agli operatori intervenuti d'urgenza, le due categorie di persone più a rischio. Tanto più breve quindi è il periodo di tempo che intercorre tra le primissime manifestazioni della crisi e l'avvio del trattamento, relazionale o farmacologico, tanto migliore è l'efficacia dell'intervento con un effetto positivo sui costi conseguenti. Vi sono infatti recenti evidenze di come i costi aumentino proporzionalmente alla gravità dello stato di agitazione. Da uno

studio di Serrano-Blanco e colleghi [36] emerge come il costo diretto dell'agitazione e delle pratiche di contenimento passino dai circa 340-380€ per episodio di stati di ansia, irritabilità e lieve agitazione, ai 630-680€ per episodio di aggressione contro cose o persone.

Le dimensioni del problema delle aggressioni e dei danni o delle lesioni conseguenti, sono facilmente desumibili da alcuni dati di letteratura che indicano come circa il 30% dei pazienti con un primo episodio psicotico presenta un aumentato rischio di autolesionismo o altri comportamenti aggressivi eterodiretti [37]. Nel Regno Unito sono stati registrati 65.000 episodi di violenza contro lo staff sanitario con un'incidenza tripla nell'ambito della salute mentale, [38] e, riferendosi alla emergenza psichiatrica, si registrano tassi di prevalenza dell'agitazione variabili tra il 4,3% e il 10%, con una frequenza di incidenti violenti compresa tra 0,4 e 33,2 ogni anno per paziente psichiatrico con agitazione [24].

Nel nostro Paese il fenomeno delle aggressioni al personale sanitario sembra essere in continua crescita con un impatto non indifferente sui costi. Per l'anno 2012, infatti, sono state registrate 278.118 giornate di infortunio su 1.765 operatori, correlabili ad una spesa di 30.593.087 milioni di euro [39]. Nel 22% dei casi l'aggressione ha procurato lesioni, pari a più del 20% del totale degli infortuni registrati dall'INAIL. Nel 25% dei casi l'aggressore era un paziente psichiatrico e circa l'8% delle aggressioni ha comportato una astensione dal lavoro oltre i 3 giorni.

Dati italiani più specifici raccolti in servizi di salute mentale presso l'area di Bologna (356 soggetti intervistati tra infermieri, educatori AS OSS dell'area psichiatria adulti in CSM, DH, Residenze, SPDC) indicano che in generale più della metà di essi ha subito almeno una volta una aggressione e che tra questi, la figura professionale che tra gli operatori ha subito più violenza negli ultimi due anni è rappresentata dagli infermieri (88%) [40]. In questa ricerca è inoltre emerso come tra i giorni di astensione dal lavoro per infortunio, quelli per aggressione possano arrivare a rappresentarne quasi il 9% del totale.

In uno studio del 2005 [41] analizzando il registro infortuni di un ospedale romano nel periodo 1999-2004 sono stati rilevati 236 casi, dove le aggressioni rappresentavano il 24% di tutti gli infortuni con vittime soprattutto tra il personale infermieristico. Le aggressioni erano,

inoltre, la seconda causa di infortunio dopo le punture di ago (43%) e l'unità Psichiatrica presentava la maggiore prevalenza con il 77% dei casi dovuti ad aggressioni.

Un ulteriore studio conferma l'elevato rischio di aggressione per il personale infermieristico di unità psichiatriche, riportando 321 aggressioni su 2.196 cartelle cliniche psichiatriche, pari al 14.6% [42].

I rischi legati a queste pratiche si manifestano anche con l'aumento di morbilità e di mortalità e di incidenti gravi, in particolare per i soggetti già interessati da una disabilità [43]. In letteratura sono stati riportati danni fisici indotti dall'impiego di contenzione fisica riconducibili a malattie polmonari, trombosi venosa profonda, lesioni nervose e ischemiche, nonché morte improvvisa [44- 47, 19].

CONSIDERAZIONI ECONOMICHE ASSOCIATE ALL'IMPIEGO DI LOXAPINA INALATORIA

In uno scenario così complesso, sembra pertanto esserci non solo la necessità terapeutica di un intervento rapido, sicuro ed efficace che possa evitare l'escalation dell'agitazione, diminuendo o prevenendo il ricorso a metodi contenitivi [15] ma anche il presupposto economico per evitare il ricovero, limitarne la durata e quindi ottimizzare l'utilizzo delle risorse, in termini di impiego e turnover del personale, nonché ridurre i rischi di lesioni a danno del paziente e del personale sanitario, le conseguenti possibili richieste di indennizzo, o i possibili casi di assenteismo. Da non trascurare poi la necessità di ridurre le conseguenze esprimibili in termini di costi indiretti ed intangibili per i pazienti, i loro cari e chi se ne prende cura, gli operatori sanitari e la società nel suo complesso.

Come presentato nei capitoli precedenti, Loxapina inalatoria[®] sembra avere il potenziale per incidere positivamente nella gestione di queste situazioni e ottenere benefici anche di tipo economico in senso lato, avendo dimostrato efficacia nel controllo degli episodi di APM, rapidità nell'instaurarsi dell'effetto terapeutico, e rappresentando un sistema di trattamento ben accettato dal paziente, ben tollerato, non eccessivamente sedativo, semplice da usare e non invasivo, propedeutico quindi alla costruzione e alla preservazione dell'alleanza medico-paziente [48].

L'impatto della modalità di somministrazione di terapie per la gestione della agitazione acuta sulla health-related quality of life (HRQoL) nei pazienti con disturbo bipolare o schizofrenia sembrerebbe infatti essere influenzato dal tipo di forma farmaceutica impiegata o dalla modalità di somministrazione e vi sono evidenze che l'impiego di un inalatore sia preferibile da parte dei pazienti rispetto alla somministrazione di compresse o iniezioni, essendo rispettivamente associati a valori di utilità pari a 0,762, 0,734 e 0,707 [49].

Le reali implicazioni economiche conseguenti all'impiego di un prodotto come Loxapina inalatoria[®] sono però di difficile previsione per una serie di considerazioni che comprendono la mancanza di dati di impiego non solo nella vita reale ma specificatamente nel contesto di cura di interesse (nazionale). Le caratteristiche di Loxapina inalatoria[®] lo rendono uno strumento preventivo molto interessante la cui utilità può però variare sensibilmente in funzione della dinamica organizzativa ed assistenziale in cui viene usato. In un contesto come quello italiano, sembra avere le caratteristiche peculiari per diventare una componente complementare e funzionale alla filosofia che ha animato la riorganizzazione assistenziale della Salute Mentale nel nostro Paese.

Se da un lato è possibile prevedere e individuare con ragionevole sicurezza quali possano essere gli ambiti in cui Loxapina inalatoria[®] possa indurre benefici con implicazioni anche economiche, dall'altro risulta invece difficile quantificare il grado dell'effetto e la frequenza degli eventi considerati.

Gli ambiti ed i parametri economici di interesse rappresentano diversi momenti di cura che non sono necessariamente mutualmente esclusivi. Basti pensare alla possibilità di evitare la contenzione e alla riduzione della durata della degenza, vantaggi (o effetti) che possono coesistere nello stesso paziente durante lo stesso episodio di APM.

E proprio riguardo alla contenzione, per l'Italia si può ipotizzare un costo associato a questa pratica in base alle attività schematizzate in tabella 1, la cui durata, se può considerarsi fissa per le fasi di realizzazione e finalizzazione, è variabile in funzione del periodo di osservazione.

Considerando quanto reperibile in letteratura sull'argomento, si può ipotizzare una durata media per episodio di contenzione

variabile tra le 14 e le 16 ore. Il minimo registrato è di circa 2 ore, verosimilmente associabile alla durata di una contenzione funzionale alla somministrazione del trattamento per via intramuscolare (i.m). Il tempo complessivo dedicato da ogni figura professionale viene indicato in tabella 2.

Basando la quantificazione economica sui dati delle retribuzioni del personale considerato [50], e rapportando questi valori al monte minuti calcolato in base allo schema di tabella 1 è possibile stimare un costo totale per episodio variabile tra 280€ e 305€ (Tabella 3).

Ad oggi non è dato sapere in quanti casi Loxapina inalatoria® potrebbe prevenire ed evitare il ricorso a questa pratica. Considerando un costo del prodotto pari a 70€ [47], basterebbe che il suo impiego, in base al range di costo per episodio, evitasse in media il 25% degli eventi per giustificarne il costo.

In merito agli episodi della durata di 2 ore, assimilabili a situazioni poste in essere per la somministrazione di terapia i.m., questi sarebbero verosimilmente evitabili nella loro totalità nei soggetti eleggibili al trattamento con Loxapina inalatoria®, visto che il trattamento, richiedendo la collaboratività del paziente, esclude mutualmente la pratica contenitiva. Il costo di questi episodi è confrontabile con il costo ipotetico considerato per il farmaco (70€ vs 79€).

Considerando invece il ricorso alla ospedalizzazione, la cui tariffa rimborsata in base al DRG 430 è pari a 1.942€, sarebbe sufficiente evitare il 3-4% dei ricoveri per giustificare il costo del prodotto (implicando tra l'altro che venga evitata anche la contenzione). Se si considerano invece i reali costi medi di produzione di un ricovero afferente al DRG 430, pari a 7.676€, la proporzione di ricoveri

TABELLA 1

FASI DELLA CONTENZIONE E USO DI RISORSE PER UN EPISODIO		
FASE	TEMPO/NR DI VISITE	RISORSE
Realizzazione	15' (1 Visita)	1 Psichiatra
	“	2 infermieri
	“	1 operatore socio sanitario
Osservazione	Valutazione del paziente da parte dello psichiatra, la 1ª ora e ogni 2 ore	1 Psichiatra
	Valutazione del paziente da parte dell'infermiere (10 minuti ogni 30 minuti)	1 Infermiere
Finalizzazione	Lo psichiatra e l'infermiere valutano il paziente e decidono se porre fine alla contenzione meccanica (1 visita)	1 Psichiatra
		1 Infermiere
	L' assistente di cura rimuove gli elementi di fissaggio progressivamente (il processo richiede 40 minuti, 2 visualizzazioni)	1 Aiutante infermieri

Adattato da Garrido Vinado, 2015 [15]

TABELLA 2

TOTALE DEL TEMPO (MIN) IMPIEGATO DALLE VARIE FIGURE PROFESSIONALI A SECONDA DELLA DURATA DI OGNI EPISODIO			
DURATA EPISODIO	14 ORE	16 ORE	2 ORE
Psichiatra	150	165	45
Infermiere	325	365	55
Operat. Sociosan	15	15	15
Aiutante infe.	40	40	40

TABELLA 3

COSTO PER FIGURA PROFESSIONALE E TOTALE PER EPISODIO			
DURATA EPISODIO	14 ORE	16 ORE	2 ORE
Psichiatra	€ 145,8	€ 160,4	€ 43,8
Infermiere	€ 115,7	€ 129,9	€ 19,6
Operat. Sociosan	€ 4,2	€ 4,2	€ 4,2
Aiutante infe.	€ 11,1	€ 11,1	€ 11,1
TOTALE	€ 276,8	€ 305,6	€ 78,6

Nota: le retribuzioni mensili considerate sono: Psichiatra, 9.000€; Infermiere, 3.400€; Operatore Socio Sanitario e Assistente infermiere, 2.700€ [50]

evitabili per giustificare il costo del farmaco si abbatterebbe a circa l'1%.

Qualora invece il ricovero non fosse evitato, ci si può attendere che un paziente gestito tempestivamente, e nel quale venga tenuta sotto controllo l'escalation, benché ospedalizzato, richieda comunque una minor intensità assistenziale ed una degenza di durata inferiore. In questo caso, ipotizzando un costo per giornata di degenza ascrivibile al DRG 430 pari a 586€ (si veda sezione precedente), anche una sola giornata di degenza evitata nel 12% dei trattati basterebbe a giustificare il costo del prodotto. Sebbene sia difficile quantificare di quanto effettivamente la ridotta necessità e intensità assistenziale derivante dall'impiego di Loxapina inalatoria possa abbassare i costi reali di ricovero, è verosimile che comunque permetta almeno in parte di ridurre la discrepanza attualmente esistente tra spesa (DRG) e costo di produzione.

CONCLUSIONE

Nel novero della problematica connessa alla gestione della agitazione psicomotoria, gli aspetti economici possono ricoprire un ruolo importante ma a differenza di altri contesti di cura, dove la pressione e le logiche di budget

ricoprono un ruolo ormai prevalente, nel contesto in esame andrebbe quanto mai data la priorità ad aspetti inerenti la persona, la sua dignità e la sua qualità di vita. Questo anche per il ruolo minoritario dell'impatto di spesa ascrivibile alle terapie farmacologiche rispetto all'ammontare totale associato all'apm, inteso sia come costi diretti che indiretti.

In uno scenario così articolato, una terapia come Loxapina inalatoria®, oltre ad avere un ruolo ben preciso e un'utilità importante data la sua unicità in termini di non invasività e rapidità di azione già descritte in questo documento, sembrerebbe avere anche un profilo economico favorevole. Il suo impiego potrebbe infatti esplicare effetti positivi sui tassi di ospedalizzazione e sulla sua durata, sull'assorbimento di risorse sanitarie, sull'impiego di personale, su aspetti inerenti la qualità di vita che nel complesso permetterebbero di giustificarne il costo, ancorché superiore ad altri prodotti correntemente utilizzati. I molteplici effetti positivi ipotizzati e necessari per giustificare il costo del prodotto sono in linea con quanto atteso da parte degli esperti consultati. A fronte di un quadro promettente, si renderà inevitabilmente necessario verificare la reale capacità e la reale utilità del prodotto una volta in commercio e calato nella realtà assistenziale italiana.

Bibliografia

- [1] FOCUS ON HEALTH July 2014 OECD Making Mental Health Count
- [2] Donisi V, Jones , et al. The difficult task of predicting

the costs of communitybased mental health care. A comprehensive case register study. *Epidemiol Psychiatr.* 2011; 20 (3) 245-56.

- [3] Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA: Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013, 70:1091–1099;
- [4] Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C: Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS ONE* 2011, 6:24597;
- [5] Lavelle M, Healey PGT, McCabe R: Is nonverbal communication disrupted in interactions involving patients with schizophrenia? *Schizophr Bull* 2013, 39:1150–1158. 4.
- [6] Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J: A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005, 2:141;
- [7] Altamura C, Fagiolini A, Galderisi S, Rocca P, Rossi A. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care. *Journal of Psychopathology* 2014; 20: 223-243].
- [8] Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:279-93
- [9] Cortesi PA, Mencacci C, Ferranini L, Pirfo E, Berto P, Sturkenboom MC, Lopes FL, Giustra MG, Mantovani LG, Scalone L. Compliance, persistence, costs and quality of life in young patients treated with antipsychotic drugs: results from the COMETA study. *BMC Psychiatry*; 2013, Vol. 13 Issue 1, p1-16
- [10] Mennini FS, Marcellusi A, Sciattella P, Pugliese A. Pilot evaluation of indirect costs and the impact of bipolar disorder type I Valutazione pilota dei costi indiretti e dell'impatto del disturbo bipolare di tipo I *Journal of Psychopathology* 2014;20:216-222).
- [11] Tarricone R, Gerzeli S, Montanelli R, et al. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy: the GISIES study. Interdisciplinary Study Group on the Economic Impact of Schizophrenia. *Health Policy* 2000;51:1-18
- [12] Kleine-Budde K1, Touil E, Moock J, Bramesfeld A, Kawohl W, Rössler W. Cost of illness for bipolar disorder: a systematic review of the economic burden. *Bipolar Disord*. 2014 Jun;16(4):337-53
- [13] Abstract on press Prof. F.S. Mennini, Prof. G. Nicolò , Prof. A. Siracusano Economic Burden of Schizophrenia in Italy: a cost of illness analysis, 2016.
- [14] Becerra, 2013
- [15] Garrido Viñado E, Lizano-Díez I, Roset Arissó PN, Villagrán Moreno JM, Mur de Viu Bernad C. The economic cost of psychiatric mechanical restraint in Spain *Psiquiatr Biol* 2015;22:12-6
- [16] Comitato Nazionale di Bioetica, La contenzione problemi bioetici, 23 aprile 2015
- [17] Raboch J, Kalisová L, Nawka A, Kitzlerová E, Onchev G, Karastergiou A, Magliano L, Dembinskas A, Kiejna A, Torres-Gonzales F, Kjellin L, Priebe S, Kallert TW. Use of coercive measures during involuntary hospitalization: findings from ten European countries. *Psychiatr Serv*. 2010 Oct;61(10):1012-7.
- [18] Rubio-Valera M, Luciano JV, Ortiz JM, Salvador-Carulla L, Gracia A, Serrano-Blanco A. Health service use and costs associated with aggressiveness or agitation and containment in adult psychiatric care: a systematic review of the evidence *BMC Psychiatry*. 2015; 15: 35
- [19] Di Lorenzo R, Miani F, Formicola V, Ferri P. Clinical and Organizational Factors Related to the Reduction of Mechanical Restraint Application in an Acute Ward: An 8-Year Retrospective Analysis *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2014; 10: 94–102
- [20] Ferioli V. Contenzione; aspetti clinici, giuridici e psocodinamici. *Psichiatria e Psicoterapia* (2013) 32: 1; 29-44
- [21] Bowers L, et al. The City 128 Study of Observation and Outcomes on Acute Psychiatric Wards Report to the NHS SDO Programme, City University London, 2006
- [22] Kynoch K et al. Interventions for Preventing and Managing Aggressive Patients Admitted to an Acute Hospital Setting: A Systematic Review *Worldviews Evid Based Nurse* 2011; 8(2): 76–86
- [23] Carr VJ, Lewin TJ, Sly KA, et al. Adverse incidents in acute psychiatric inpatient units: rates, correlates and pressures. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008; 42: 267–82;
- [24] Cots F, Chiarello P, Pérez V, Gracia A, Becerra V. Hospital Costs Associated With Agitation in the Acute Care Setting. *Psychiatr Serv*. 2016 Jan;67(1):124-7
- [25] Barlow K, Grenyer B, Ilkiw-Lavalle O. Prevalence and precipitants of aggression in psychiatric inpatient units. *Australian New Zealand J Psychiatry*. 2000; 34: 967–74;
- [26] Compton MT, Craw J, Rudisch BE. Determinants of inpatient psychiatric length of stay in an urban county hospital. *Psychiatric Q*. 2006; 77:173–88;
- [27] Jaffe A, Levine J, Citrome L. “Stat” medication administration predicts hospital discharge. *Psychiatric Q*. 2009; 80: 65–73;
- [28] Legris J, Walters M, Browne G. The impact of seclusion on the treatment outcomes of psychotic in-patients. *J Adv Nurs*. 1999; 30: 448–59;
- [29] Mellesdal L. Aggression on a psychiatric acute ward: a three-year prospective study. *Psychol Rep*. 2003; 92: 1229–48
- [30] MINISTERO DELLA SALUTE DECRETO 18 ottobre

- 2012 "Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale" pubblicato sulla GU Serie Generale n.23 del 28-1-2013 - Suppl. Ordinario n. 8
- [31] N.I.San IISOLE24Ore Sanità, 18-24 novembre 2014 - "Costi standard, la proposta N.I.San. Ecco i 579 dati aggregati per Drg e per tipo di ricovero elaborati da 22 aziende sanitarie pubbliche e private sul biennio 2011-2012
- [32] Ministero della Salute - Direzione Generale della Programmazione sanitaria - Ufficio VI RAPPORTO SULL'ATTIVITÀ DI RICOVERO OSPEDALIERO CAPITOLO 2 - DATI ED INDICATORI COMPLESSIVI DI ATTIVITÀ. Tavole Rapporto SDO 2014
- [33] Knox DK, Holloman, G. Use and Avoidance of Seclusion and Restraint: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Seclusion and Restraint Workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb; 13(1): 35-40
- [34] Katsakou C, Bowers L, Amos T, Morriss R, Rose D, Wykes T, Priebe S. Coercion and treatment satisfaction among involuntary patients. *Psychiatr Serv.* 2010 Mar;61(3):286-92
- [35] Currier GW, Walsh P, Lawrence D. "Physical restraints in the emergency department and attendance at subsequent outpatient psychiatric treatment." *Journal of psychiatric practice.* 2011 Nov; 17(6):387-93.
- [36] ISPOR 2016, SUBMITTED - Serrano-Blanco A, Rubio-Valera M, Aznar I, Baladón L, Gibert K, Gracia A, Ortiz JM, Kaskens L, Salvador-Carulla L. Inpatient costs of agitation and containment in an urban area
- [37] Dean K et al. Aggressive behaviour at first contact with services: findings from the AESOP First Episode Psychosis Study. *Psychol Med* 2007; 37: 547-557
- [38] NICE 2005
- [39] NURSIND: Indagine sulle aggressioni al personale sanitario Estate 2013 Sondaggio sul web Inf. Donato Carrara Dir. Naz. NURSIND
- [40] Campus Unibo: https://campus.unibo.it/166884/1/lezione%20del%2019_11_2014.pdf
- [41] Dimitri L, Figà Talamanca I, Salerno S. Hospital as a factory: working and environmental risks: a need for an integrated approach. *Proceedings of the International Conference Healthcare Systems Ergonomics and Patient Safety.* (Eds Tartaglia R., Bagnara S., Bellandi T., Albolino S.) Florence, Italy 10 march-2nd april 2005, pagg. 347-350 Ed. Taylor & Francis, London
- [42] Salerno S, Dimitri L, Canulla M, Figà Talamanca I. GLI INFORTUNI DA VIOLENZA IN OSPEDALE: IL CASO DELLE AGGRESSIONI NELL'UNITÀ DI PSICHIATRIA *G Ital Med Lav Erg* 2007; 29(3)
- [43] Beghi M, Peroni F, Gabola P, Rossetti A, Cornaggia CM. Prevalence and risk factors for the use of restraint in psychiatry: a systematic review. *Riv Psichiatr.* 2013 Jan-Feb;48(1):10-22.
- [44] Parkes J. Sudden death during restraint: Do some positions affect lung function? *Med Sci Law* 2008; 48: 137-41;
- [45] Dickson BC. Fatal thromboembolic disease: A risk in physically restrained psychiatric patients. *J Forensic Leg Med* 2009; 16: 284- 6;
- [46] Scott TF, Gross JA. Brachial plexus injury due to vest restraint. *N Engl J Med* 1989; 320: 598;
- [47] Classificazione del medicinale per uso umano «Adasuve», ai sensi dell'articolo 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, approvato con procedura centralizzata. (Determina n. 456/2015) *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.103 del 6-5-2015*
- [48] Dahlen, 2015
- [49] Jørgensen TR, Emborg C, Dahlen K, Bøgelund M, Carlborg A. The effect of the medicine administration route on health-related quality of life: Results from a time trade-off survey in patients with bipolar disorder or schizophrenia in 2 Nordic countries. *BMC Psychiatry* (2016) 16:244
- [50] Expert Opinion: Prof. Guido di Sciascio, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari



Loxapina inalatoria: valutazione etica

Maria Luisa Di Pietro

INTRODUZIONE

Come già menzionato in questo report, l'identificazione precoce degli episodi di agitazione psicomotoria acuta consente di prevenirne l'evoluzione e di salvaguardare l'incolumità del paziente e di quanti lo circondano (personale ospedaliero, altri pazienti, familiari etc.). L'eterogeneità dei fattori eziologici e la conseguente difficoltà della diagnosi nella fase di agitazione psicomotoria acuta portano a richiedere trattamenti efficaci nell'immediato per un ampio spettro di condizioni cliniche, in modo da poter poi individuare e trattare la patologia di base [1].

Tra le condizioni patologiche associate ad episodi di agitazione psicomotoria, vi sono la schizofrenia, il disturbo schizo-affettivo e la fase maniacale del disturbo bipolare. In particolare, il comportamento aggressivo è più comune nel disturbo bipolare rispetto ad altre patologie psichiatriche [2]. In Italia, 245.000 persone circa sono affette da schizofrenia (0,41%) [3], mentre la prevalenza del disturbo bipolare è pari all'1% [4]. Oltre il 15% dei pazienti affetti da disturbo bipolare e il 20% dei pazienti affetti da schizofrenia presenta - in media - due episodi di agitazione l'anno, che rispettivamente nel 65% e 70% dei casi si presenta in modo lieve o moderato.

Le linee guida, elaborate nell'ambito del Progetto BETA (*Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation*) così come la recente consensus prodotta dalla Società Mondiale di Psichiatria Biologica [5] orientano l'approccio verso la collaboratività e la condivisione del percorso di cura privilegiando la de-escalation verbale e indirizzando la scelta del farmaco verso il più appropriato a seconda della causa sottostante la manifestazione acuta. L'impiego di misure di contenzione è considerata una possibilità residua da limitare solo ai casi di agitazione psicomotoria grave e in assenza di altre alternative [6]. Inoltre, nel caso in cui il paziente sia collaborativo, si consiglia la somministrazione di farmaci per via orale

o inalatoria piuttosto che intramuscolare o endovenosa [5].

Le classi di farmaci utilizzate in presenza di agitazione psicomotoria acuta sono principalmente: 1. gli antipsicotici di prima generazione; 2. gli antipsicotici di seconda generazione; 3. le benzodiazepine [6].

Come già condiviso riguardo la terapia farmacologica, la via di somministrazione (orale, intramuscolare, endovenosa) del trattamento viene scelta in base alla velocità di esordio della crisi [6]. I farmaci somministrati per via orale agiscono più lentamente rispetto ai farmaci iniettati per via intramuscolare, anche se l'azione di alcune formulazioni intramuscolari può iniziare anche fino a 60 minuti dopo la somministrazione [7]. La drammaticità della situazione spesso richiede, invece, l'uso di un farmaco che sia efficace, sicuro e ben tollerato, ad azione rapida, di facile assunzione da parte del paziente (non invasivo) e che sia in grado di calmare senza sedare eccessivamente.

Loxapina inalatoria, oggetto di questa valutazione etica in HTA (Health Technology Assessment), si propone come risposta alle suddette esigenze.

METODOLOGIA

I programmi di HTA hanno l'obiettivo di supportare - sulla base di definiti criteri di appropriatezza - l'introduzione di nuove tecnologie nei differenti sistemi sanitari, cercando di arginare logiche improntate al solo perseguimento del progresso [8] e all'utilitarismo. Per raggiungere tale obiettivo, è necessario integrare le conoscenze tecniche e scientifiche con gli aspetti etici, legali e sociali [9]. Che l'analisi etica sia - da comprendere nel processo di HTA è, d'altra parte, un fatto oramai acquisito [10;11]. Non si tratta di valutare, infatti, solo la sicurezza, l'efficacia e l'impatto economico di una tecnica, ma anche le sue ricadute in termini di rispetto della dignità e delle libertà personali nonché dell'equità nei

trattamenti, parlando - in particolar modo - di salute mentale.

I processi di elaborazione delle valutazioni etiche nei programmi di HTA possono - però - diversificarsi per almeno due ragioni:

- il variare dei fattori “contestuali” (tecnologia da valutare; obiettivi perseguiti con la valutazione);
- la scelta dell’approccio (teorico-pratico) da utilizzare, dal momento che - nonostante i vari tentativi [12] - non ve ne è uno “universalmente” condiviso [13]. Le valutazioni etiche sono, infatti, il risultato dell’antropologia e dell’orientamento etico di riferimento delle diverse scuole di pensiero.

Poiché la differenza tra gli orientamenti etici dipende, a sua volta, dalla fondazione filosofica, dall’argomentazione giustificativa e dalla gerarchia dei valori [14], è importante chiarire questo aspetto prima di iniziare una riflessione.

La presente valutazione etica muove da un approccio cognitivista (è possibile conoscere il valore morale) “centrato sulla persona”, la cui dignità è il valore intrinseco. La dignità (e i diritti che ne derivano) rimane inalterata qualunque sia la condizione concreta dell’essere umano e nessun essere umano, in quanto tale, ne è privo né può esserne privato. E’ quanto affermato sia nella Dichiarazione Universale dei Diritti dell’Uomo del 1948 (*Considerato che il riconoscimento della dignità inerente a tutti i membri della famiglia umana e dei loro diritti, uguali ed inalienabili, costituisce il fondamento della libertà, della giustizia e della pace nel mondo*), sia nella Convenzione sui diritti delle persone con disabilità del 2006 (*Scopo della presente Convenzione è promuovere, proteggere e garantire il pieno ed uguale godimento di tutti i diritti umani e di tutte le libertà fondamentali da parte delle persone con disabilità, e promuovere il rispetto per la loro intrinseca dignità*).

Lo schema dell’analisi etica prevede tre momenti, quasi a formare i vertici di un ipotetico triangolo [15]:

- il primo punto (vertice A) riguarda l’esposizione del fatto biomedico, ossia la raccolta dei dati (*fase conoscitiva*);
- il secondo punto (vertice B) fa riferimento all’approfondimento del significato antropologico-filosofico-valoriale (*fase valutativa*). Si tratta di valutare se e come l’introduzione e

l’impiego della tecnologia in esame si rapportino con il bene integrale della persona;

- il terzo punto è relativo all’elaborazione del parere etico conclusivo (vertice C), nel quale fare emergere anche le eventuali problematicità etiche di cui i *decision-makers* devono tenere conto nel valutare l’opportunità di impiegare o meno la tecnologia oggetto di studio (*fase prescrittiva*).

Per questa valutazione etica, vengono utilizzati i dati ricavati dai precedenti capitoli di questo report e di altre pubblicazioni scientifiche.

LA VALUTAZIONE ETICA

1. Le caratteristiche di Loxapina inalatoria

Come già discusso, Loxapina inalatoria, che ha ricevuto l’approvazione da FDA nel dicembre 2012 e da EMA nel febbraio 2013 per il trattamento dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o da disturbo bipolare, rappresenta una nuova modalità di somministrazione di antipsicotici e, nello specifico, di Loxapina. Si tratta di un antipsicotico di prima generazione, che viene usato in psichiatria da oltre 40 anni e che agisce come antagonista centrale dei recettori centrali della serotonina e della dopamina [16].

Come già descritto nel Report, la Loxapina ha un’alta affinità per i recettori D1, D2, D3, D4, e per i recettori 5-HT_{2A}. Ha, inoltre, una moderata attività anticolinergica, un forte antagonismo con i recettori alfa1- e alfa2-adrenergici e un moderato antagonismo istaminergico (recettori H1). L’azione antagonista verso i recettori α 1-adrenergici e H1 sembra essere responsabile dell’azione sedativa della Loxapina [17].

Riformulata per uso inalatorio con il dispositivo Staccato, il farmaco viene rapidamente assorbito dai polmoni e raggiunge il picco della concentrazione plasmatica arteriosa in meno di 2 minuti [18].

I vantaggi ricercati con la proposta di Loxapina inalatoria, rispetto ai trattamenti farmacologici già in uso, sono in sintesi:

- modalità di somministrazione non invasiva;
- tempi di azione rapidi (<10 minuti);
- somministrazione di un basso dosaggio del principio attivo (10 mg vs 60-250

della via orale)

- maggiore assorbimento del farmaco, grazie alla via di somministrazione polmonare che ha un'ampia superficie di scambio;
- efficacia in presenza di agitazione psicomotoria lieve moderata associata a schizofrenia o disturbo bipolare;
- buona sicurezza e tollerabilità;
- miglioramento della qualità di vita;
- maggior rispetto del paziente.

2. La valutazione etica

In un'etica centrata sulla persona, la tutela della sua globalità psico-fisica di un paziente con un episodio di agitazione psicomotoria acuta richiede di:

- “guardare” la sofferenza, la storia personale e la situazione esistenziale del paziente;
- ascoltare e rassicurare il paziente;
- ricercare la collaborazione dei familiari del paziente, se presenti;
- intervenire in senso preventivo (identificare i sintomi prodromici di una crisi acuta di agitazione psicomotoria);
- privilegiare un approccio graduale nella scelta del trattamento terapeutico;
- offrire interventi terapeutici che migliorino la qualità di vita del paziente attuale e futura.

Applicando quanto detto alla valutazione etica del ricorso ad Loxapina inalatoria, i criteri di riferimento sono: la difesa della vita fisica; la promozione della salute; il miglioramento della qualità di vita; il rispetto della scelta libera e responsabile da parte del paziente; la ricerca del bene comune. Analizzeremo, quindi, tre aspetti: la proporzionalità tra i benefici attesi (efficacia) e i rischi prevedibili (tollerabilità/sicurezza) a seguito della somministrazione del farmaco con il possibile miglioramento della qualità della vita del paziente; i contenuti dell'informazione ai fini del consenso; la possibilità di un equo trattamento di tutti i pazienti affetti dalle patologie in esame.

a. La proporzionalità rischi/benefici.

L'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di Loxapina inalatoria sono stati oggetto, come già evidenziato negli altri capitoli del report, di studi clinici. Di seguito, si riportano solo i dati più salienti.

Per Loxapina inalatoria, sono stati conclusi un trial di fase 2 [19] e un trial di fase 3 [20] in pazienti con schizofrenia e un trial di fase 3 in pazienti con disturbo bipolare [7]. Due trial più recenti hanno valutato la somministrazione di dosi multiple di Loxapina nella forma di Loxapina inalatoria (dosi totali di 15, 20, o 30 mg vs placebo somministrati in 3 dosi divise ad intervallo di 4 ore) [21] e l'uso di Loxapina inalatoria in pazienti con asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) [22]. Tutti i trial, disegnati vs placebo, hanno evidenziato una significativa riduzione dell'agitazione nel braccio trattato con Loxapina inalatoria ai diversi dosaggi rispetto a placebo.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, vengono segnalati: disgeusia (abbassamento/distorsione del senso del gusto), sedazione, irritazione alla gola e, nel caso di associazione con altri antipsicotici, anche tosse ed eccessiva sedazione. L'evento più temuto è, per via della modalità di somministrazione, il broncospasmo, che in soggetti con patologie delle vie respiratorie in atto, in cui il farmaco è controindicato, ha portato - in una importante percentuale di casi - ad una riduzione della FEV1 superiore al 20% in presenza di asma e pari al 20% in presenza di BPCO. In pazienti senza patologie delle vie respiratorie in atto, il broncospasmo è risultato raro (1 solo evento nei trials clinici, zero eventi dal momento dell'immissione in commercio e fino al 20 agosto 2016) e di entità non grave (regredito rapidamente dopo broncodilatazione con salbutamolo). A tal proposito, lo studio di Gross e coll. effettuato su pazienti con storia di asma e BPCO ha messo in evidenza - nel braccio trattato con Loxapina inalatoria - la presenza di broncospasmo sintomatico nel 53,8% dei soggetti con asma (11,5% dopo placebo) e nel 19,2% dei soggetti con BPCO (11,1% dopo placebo) [22]. Dati questi, che confermano che proprio per il rischio di broncospasmo Loxapina inalatoria è controindicato nei soggetti asmatici o con BPCO. Per tutti i pazienti, anche non a rischio, viene comunque richiesto al personale sanitario il monitoraggio per un'ora dopo l'inalazione al fine di individuare eventuali sintomi di broncospasmo.

Non sono stati, invece, evidenziati - a differenza di altri antipsicotici - effetti a livello cardiaco (significative variazioni o allungamento nell'intervallo QT all'ECG) su adulti sani esposti sino a 2 dosi da 10 mg di Loxapina [23].

b. Il rispetto dell'autonomia del paziente.

Nella Convenzione sui diritti dell'uomo e la

biomedicina del 1996, si legge: “Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi”. Prima di iniziare un trattamento terapeutico, il medico deve - quindi - informare il paziente e, dopo averne valutato la comprensione e la capacità decisionale, deve chiedere il suo consenso nel pieno rispetto della sua autonomia. Affinché una scelta sia libera e responsabile, vanno date al paziente informazioni specifiche e chiare e ogni elemento che può essere di ostacolo all'esercizio della sua autonomia deve essere rimosso [24]. In merito al trattamento, il paziente dovrà essere informato su: 1. i possibili benefici; 2. i potenziali rischi e le eventuali complicanze; 3. le terapie alternative disponibili; 4. gli eventuali vantaggi della terapia proposta rispetto alle terapie alternative; 5. la corretta modalità di assunzione del farmaco. Tutte le informazioni relative ai benefici attesi (efficacia, confort del trattamento, miglioramento della qualità di vita) e ai rischi potenziali (correlati alla terapia e alla patologia in sé) vanno spiegati in modo contestualizzato al caso specifico.

La rilevazione del consenso informato risolve, però, solo parzialmente le problematiche correlate alla necessaria adesione ad un trattamento. Infatti, la possibilità di ottenere un risultato terapeutico positivo non dipende solo dalla composizione chimica del trattamento, dalle modalità di somministrazione e dalla sua efficacia/sicurezza, ma anche dal fatto che il paziente abbia compreso in modo adeguato anche i rischi conseguenti ad una assunzione non corretta. Per questa ragione, la comunicazione tra medico e paziente è centrale in un trattamento e non dovrebbe limitarsi al semplice trasferimento di informazioni, ma dovrebbe essere considerata un'opportunità per educare il paziente ad essere responsabile nella gestione della propria condizione clinica.

Nel caso in esame (agitazione psicomotoria acuta), informare e rilevare il consenso del paziente può essere indubbiamente problematico. Per questo motivo, viene suggerito di:

- cercare un equilibrio tra il ruolo del medico e le attese del paziente;
- conciliare il diritto alla salvaguardia della salute, alla libertà e al rispetto della dignità umana anche nei momenti

cl clinicamente critici;

- comprendere, rendere partecipe e coinvolgere il paziente nelle decisioni;
- richiedere il consenso ai trattamenti nella forma più adatta al caso specifico;
- rimuovere le cause che impediscono al paziente l'esercizio dell'autonomia; rispettare la libertà del malato di accettare /rifiutare un trattamento;
- considerare il ricorso alla forza, con mezzi di contenzione, una violazione della dignità della persona a prescindere dalle ragioni per cui lo si fa.

Le esigenze su indicate per un approccio etico al paziente con patologia psichiatrica sono alla base del già citato Progetto BETA, ripreso anche dalla più recente consensus di Garriga e coll. [5], che indica come prioritari i seguenti obiettivi in presenza di una crisi di agitazione psicomotoria:

- garantire la sicurezza del paziente, del personale e di altre persone nella zona;
- aiutare il paziente a gestire le proprie emozioni e la propria sofferenza e a mantenere o riacquistare il controllo del proprio comportamento;
- evitare l'uso della contenzione quando possibile ed evitare interventi coercitivi che aumentino l'agitazione [25].

Si tratta di obiettivi, per la cui realizzazione è necessario identificare in modo rapido le eventuali cause scatenanti e mettere in atto i trattamenti adeguati [26]. La possibilità di disporre - in presenza di episodi di agitazione psicomotoria acuta da schizofrenia e da disturbo bipolare - di un trattamento come Loxapina inalatoria, che viene somministrato per via inalatoria e richiede la collaborazione del paziente, potrebbe anche ridurre la sensazione di trattamento forzato indotta dal ricorso alla via intramuscolare o endovenosa. A sostegno di questa nuova tecnologia, sarebbero - allora - utili ulteriori ricerche per analizzare e misurare qualità di vita, accettabilità e soddisfazione da parte del paziente e aderenza al trattamento con Loxapina inalatoria, che - come è noto - ne sostanzierebbe meglio l'efficacia [27].

c. La ricerca del bene comune: una questione di giustizia. La limitatezza delle risorse in sanità non rende, purtroppo, possibile un modello di giustizia che garantisca “tutto a tutti”. E' perciò, necessario individuare alcuni criteri in base ai quali decidere come razionalizzare le risorse disponibili.

Nell'etica centrata sulla persona, assicurare giustizia significa sia rispettare l'uguaglianza tra tutti gli esseri umani (*principio di equità*), sia rispondere alle necessità specifiche di ciascuno in relazione al proprio stato di salute/malattia (*principio della differenza*). In tal modo, il paziente diviene l'unità di misura nella prassi clinica, la protezione della salute e della vita il valore fondamentale, la giustizia lo strumento di tutela di questo valore [28]. Quanto detto si traduce nei seguenti passaggi:

1. rispetto della vita e tutela della salute del paziente nella sua realtà concreta, con l'obiettivo di aiutarlo a sviluppare il suo massimo potenziale;
2. rispetto della vita e tutela della salute dell'operatore sanitario nell'esercizio della propria professione, riducendo le situazioni di pericolo e di rischio.

Nell'ottica del rispetto della vita e della tutela della salute del paziente, nella scelta di un trattamento la valutazione del rapporto rischi/benefici deve precedere sempre quella del rapporto costi/benefici. E, nella valutazione di costo/efficacia, vanno presi in considerazione non solo i costi diretti (ospedalizzazione, procedura diagnostica, trattamenti terapeutici, etc) ed indiretti (perdita di giorni di lavoro per i pazienti e per i caregiver), ma anche i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia), che già di per sé potrebbero giustificare il ricorso alla tecnologia in esame.

Nel caso specifico di episodi di agitazione psicomotoria acuta, va tenuta poi presente un'altra voce di spesa: le conseguenze per i traumi fisici incorsi agli operatori sanitari, il cui costo è ammontato - nel solo 2012 - a 30.593.087 euro (278.118 giornate di infortunio). Si tratta del 22% degli infortuni totali denunciati all'INAIL nel corso dell'anno. Gli episodi di violenza avvengono più di frequente in aree di emergenza-urgenza, strutture psichiatriche ospedaliere e territoriali, sale di attesa, medicina e servizi di continuità assistenziale. Quanto detto chiama in causa molteplici responsabilità nei confronti del danno alla salute degli operatori sanitari, le cui conseguenze si estendono anche all'intera popolazione con ripercussioni sul benessere sociale ed economico del Paese. Da qui, la necessità di mettere in atto interventi che possano garantire la massima sicurezza possibile: "Gli atti di violenza a danno degli operatori sanitari costituiscono eventi sentinella che richiedono la messa in atto di opportune

iniziative di protezione e prevenzione" [29]. Nella stessa direzione va anche la Legge del 13 maggio 1978, n. 180 su *Accertamenti e trattamenti sanitari volontari e obbligatori*, che - nel considerare le procedure sanitarie obbligatorie un evidente fallimento delle strategie di tutela e implementazione della salute mentale - alimenta di fatto il ricorso a forme di prevenzione all'uso di misure coercitive, contenzione e ricoveri coatti in presenza di agitazione psicomotoria acuta. Proprio alla luce di tutti questi elementi, la valutazione economica del report evidenzia il profilo favorevole di Loxapina inalatoria, nonostante il suo costo sia superiore a quello di altri trattamenti usati nello stesso quadro clinico.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I dati, fin qui riportati, suggeriscono che Loxapina inalatoria rappresenta una novità rispetto alle attuali opzioni terapeutiche, dal momento che può garantire:

- maggiore assorbimento del farmaco;
- azione rapida;
- efficacia in presenza della agitazione psicomotoria acuta da schizofrenia e da disturbo bipolare;
- buone sicurezza e tollerabilità;
- possibilità di auto-somministrazione;
- maggior rispetto del paziente;
- prevedibile miglioramento della qualità di vita;
- prevenzione degli episodi di agitazione psicomotoria acuti lievi e moderati;
- potenziale riduzione di danno occupazionale da comportamenti violenti del paziente nei confronti degli operatori sanitari.

Loxapina inalatoria dovrebbe essere, allora, offerta a tutti quei pazienti che ne possono trarre vantaggio e in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale, tenendo conto anche della favorevole valutazione economica.

Premesso che il parere etico sul ricorso ad Loxapina inalatoria nei quadri clinici su indicati è favorevole, è da sottolineare che - per una più completa valutazione - sarebbe utile acquisire altri dati in relazione a:

- *la preferibilità di Loxapina inalatoria rispetto ad altri trattamenti tradizionali*. La rapidità di azione e la possibilità di auto-somministrazione fanno sì che Loxapina inalatoria sia preferibile rispetto ad altri antipsicotici

nella agitazione psicomotoria acuta, a parità di efficacia e con un profilo di sicurezza simile. Per evidenziare al meglio l'efficacia della Loxapina somministrata per inalazione, sarebbero utili altri trial clinici con comparatore attivo [18];

- *l'interesse da parte degli operatori sanitari.* I vantaggi ricercati con l'uso di Loxapina inalatoria potranno essere meglio valutati in base all'atteggiamento degli operatori sanitari verso il prodotto. Loxapina inalatoria è una forma nuova di somministrazione di antipsicotici, che i medici devono conoscere ed imparare ad usare per poterlo prescrivere diffusamente.

Riguardo al rischio di broncospasmo, è importante informare gli operatori sanitari in modo corretto, affinché possano valutare con attenzione che il paziente non soffra di asma o BPCO in atto. D'altra parte, lo stesso titolare di Loxapina inalatoria ha proposto una *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) allo scopo di aiutare i medici a prescrivere il farmaco in sicurezza [18]. Tra gli elementi chiave, vi sono: l'identificazione e la selezione dei pazienti

in base all'anamnesi e all'esame obiettivo; l'osservazione dei pazienti per evidenziare asma o BPCO; osservazione dei pazienti fino ad un'ora dopo il trattamento; la disponibilità di broncodilatatori.

Può, senz'altro, accadere che i pazienti in emergenza psichiatrica abbiano comorbidità di qualsiasi tipo e che sia difficile individuarle, o perché non si riesce ad accedere alle cartelle cliniche, o perché il paziente non coopera nell'esecuzione dell'esame obiettivo. Quanto detto può verificarsi anche nel caso di uso di altri antipsicotici, che presentano - come già detto - altri effetti collaterali anche a lungo termine. Nel caso di Loxapina inalatoria, i medici hanno già la situazione sotto controllo: devono, però, essere pronti a trattare in acuto un broncospasmo che si potrebbe verificare nonostante l'attenta selezione dei pazienti.

La somministrazione in ambiente ospedaliero potrà consentire di valutare la presenza di complicanze non previste a seguito dell'uso di Loxapina inalatoria sulla popolazione generale (che potrebbe non rispondere a tutti i criteri di inclusione/esclusione previsti nei trial clinici), come avviene per tutti gli altri farmaci già in commercio.

Bibliografia

- [1] Wilson MP, Pepper D, Currier GW, et al. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):26-34.
- [2] Ballester J, Goldstein T, Goldstein B, et al. Is bipolar disorder specifically associated with aggression? *Bipolar Disord* 2012;14(3):283-290.
- [3] Epicentro. Schizofrenia, Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/schizofrenia/schizo.asp> (ultimo accesso: 31 marzo 2016).
- [4] Fajutrao L, Locklear J, Priaux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2009 Jan 23;5:3.
- [5] Garriga M, Pacchiarottia I, Kasper S, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2016; 17 (2): 86-128.
- [6] Allen MH, Currier GW, Hughes DH, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies. *J Psychiatr Pract* 2005;11(suppl 1):5-108.
- [7] Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* 2012;14(1):31-40.
- [8] La Torre G, De Waure C., Boccia A., Ricciardi W. Health Technology Assessment: strumento innovativo per la valutazione delle tecnologie in sanità. *Tendenze nuove* 2010; 2: 187ss.
- [9] Velasco Garrido M, Gerhardus A, Rottingen JA, Busse R. Developing health technology assessment to address health care system needs. *Health Policy* 2010;94:196-202.
- [10] Ten Have H, Ethical perspectives on health technology assesment. *Int Technol Assess Health Care* 2004; 20: 71-76.
- [11] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future.

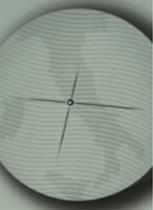
- Poiesis & Praxis 2004; 2: 247-256.
- [12] Refolo P, HealthTechnology Assessment e valutazione etica. Roma: SEU, 2015.
- [13] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, et al., Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4):305-312.
- [14] Pessina A. *Bioetica. L'uomo sperimentale*, Milano: Bruno Mondadori, 1999.
- [15] Sgreccia E, *Manuale di Bioetica. I*. Milano: Vita e Pensiero, 2007.
- [16] Popovic D, Nuss P, Vieta E.. Revisiting loxapine: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2015 Apr 1; 14:15.
- [17] Loxapina inalatoria (loxapine inalation powder) package insert. Mountain View, California: Alexza Pharmaceuticals, Inc; December 2012.
- [18] Currier G, Walsh P. Safety and Efficacy Review of Inhaled Loxapine for Treatment of Agitation. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* 2013; April: 25-32.
- [19] Allen MH, Feifel D, Lesem MD, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72(10):1313-1321.
- [20] Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenbergr RA, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebocontrolled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011;198(1):51-58.
- [21] Spyker DA, Riesenbergr RA, Cassella JV. Multiple dose pharmacokinetics of inhaled loxapine in subjects on chronic, stable antipsychotic regimens. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55(9):985-994.
- [22] Gross N, Greos LS, Meltzer EO, et al. Safety and Tolerability of Inhaled Loxapine in Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease -Two Randomized Controlled Trials. *J Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2014; 27 (6): 478-487.
- [23] Spyker DA, Voloshko P, Heyman ER, Cassella JV. Loxapine delivered as a thermally generated aerosol does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2014 Jun;54(6):665-74.
- [24] Pellegrino ED, Thomasma DC. *For the patient's good*. Oxford University Press, New York 1988.
- [25] Comitato Nazionale per la Bioetica. La contenzione: problemi bioetici. 23 aprile 2015. Disponibile su: http://presidenza.governo.it/bioetica/pareri_abstract/La%20contenzione%20problemi%20bioetici.pdf (ultimo accesso: 31 marzo 2016).
- [26] Holloman GH Jr, Zeller SL. Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):1-2.
- [27] Citocrome L. Addressing the need for rapid treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: focus on inhaled loxapine as an alternative to injectable agents. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013; 9: 235-245.
- [28] Pellegrino ED. Rationing health care: inherent conflicts within the concept of justice. In: Bondeson WD, Jones JW, Eds. *The ethical ethics of managed care: professional integrity and patient rights*. Dordrecht: Kluwer Academy Publishers, 2002, pp 1-18.
- [29] Ministero della Salute, Raccomandazione n. 8/2007. Raccomandazione per prevenire gli atti di violenza e danno degli operatori sanitari. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_721_allegato.pdf (ultimo accesso: 31 marzo 2016).



Elementi di sintesi per i processi decisionali

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti

- Tra le condizioni patologiche associate ad episodi di agitazione psicomotoria, vi sono la schizofrenia, il disturbo schizo-affettivo e la fase maniacale del disturbo bipolare. In Italia da una indagine del 2016 di Epicentro circa 245.000 persone sono risultate affette da schizofrenia (0,41%), mentre la prevalenza del disturbo bipolare è riportata da alcuni studi essere pari all'1%. Oltre il 15% dei pazienti affetti da disturbo bipolare e il 20% dei pazienti affetti da schizofrenia presenta - in media - due episodi di agitazione l'anno, che rispettivamente nel 65% e 70% dei casi si presenta in modo lieve o moderato.
- L'impatto dell'agitazione psicomotoria ha una valenza multicomponente sul sistema sanitario. In termini di organizzazione nella gestione del paziente, di salute e sicurezza del paziente stesso, di altri assistiti, dello staff, di aspetti legali annessi ad episodi di aggressione e violenza, nonché sull'opinione pubblica e sul percepito in merito ai servizi psichiatrici in termini di esperienza negativa del percorso di cura.
- Il costo medio di un paziente con disturbo mentale è stato stimato in circa € 2.600 per anno con ampia variabilità dipendente da diagnosi e fase della malattia. Più in particolare, un paziente con disturbo psicotico costa mediamente circa 5.400€ in un anno, mentre un paziente con disturbo mentale non psicotico ha un costo pari a circa 1.700€.
- Una valutazione e gestione non corretta dell'agitazione psicomotoria può determinare inutili trattamenti coercitivi o sedativi. Molto spesso l'approccio tardivo al paziente porta ad una escalation nei livelli di gravità del disturbo con effetti che possono sfociare in comportamenti aggressivi e violenti. È necessario quindi valutare e valorizzare gli elementi che consentano di prevenire l'escalation da uno stato di agitazione lieve o moderato verso uno stato di agitazione severa e possibile violenza.
- I farmaci attualmente utilizzati in pratica clinica per la gestione di questa condizione sono rappresentati da antipsicotici di prima generazione, antipsicotici di seconda generazione e benzodiazepine, disponibili in formulazioni orali, sublinguali, intramuscolari o endovenose. La via orale è da preferire alla via intramuscolare, la via endovenosa andrebbe evitata quando possibile.
- La loxapina è un antipsicotico di prima generazione con caratteristiche farmacologiche affini alla classe degli atipici recentemente approvato in formulazione in polvere inalatoria dalle Autorità Regolatorie Americana ed Europea (FDA ed EMA) per il trattamento acuto dell'agitazione lieve/moderata in soggetti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare.
- Data l'innovativa modalità di somministrazione, la loxapina inalatoria ha il vantaggio di un diretto assorbimento polmonare con un rapido passaggio alla circolazione sistemica e, conseguentemente, una farmacocinetica simile a quella della somministrazione iniettiva senza essere gravata dall'invasività. Loxapina inalatoria rappresenta l'ultima innovazione nella gestione dell'agitazione psicomotoria grazie all'insorgenza d'azione ultrarapida (Tmax a 2 minuti ed efficacia in



10 minuti), alla scarsa invasività (in particolare se confrontata con le formulazioni intramuscolo che fino a ieri erano preferite alle formulazioni orali per via della maggiore rapidità di azione) ed alle implicazioni etiche di un trattamento che privilegi la dignità del paziente, la sua collaboratività e l'instaurarsi di un'alleanza terapeutica.

- La loxapina inalatoria si è dimostrata sicura e ben tollerata. Sebbene non sia possibile paragonarla a competitor in mancanza di studi head to head, le caratteristiche di efficacia e sicurezza di tale farmaco descritte nel presente Report, lo collocano in una posizione favorevole di utilizzo rispetto ai farmaci di riferimento, in particolar modo rispetto alla maggiore rapidità di azione rispetto alla via orale, alla non invasività (primariamente rispetto alle somministrazioni parenterali), alla non eccessiva sedazione, limitando parallelamente l'impatto multicomponente dell'escalation di aggressività e violenza. Sono stati inoltre evidenziati scarsi effetti collaterali alle dosi terapeutiche (tra

i quali non sembrano evidenti effetti sull'apparato cardiovascolare). Il farmaco rappresenta a tutti gli effetti un'opzione terapeutica aggiuntiva, ad oggi non inclusa nell'armamentario farmacologico a disposizione degli operatori sanitari.

- Certamente una condizione essenziale appare essere la collaboratività del paziente, che deve poter utilizzare correttamente il dispositivo. Nell'ottica di favorire l'instaurarsi di una alleanza terapeutica stabile la loxapina inalatoria potrebbe superare le alternative terapeutiche ad oggi disponibili, favorendo un approccio precoce all'agitazione psicomotoria, offrendo un vantaggio immediato nella gestione della condizione clinica anche in considerazione degli aspetti psicologici ed etici (da valutare nei trattamenti che prevedono contenzione), rendendo il paziente più predisposto a trattamenti futuri e consentendo contestualmente di ridurre i rischi associati agli episodi di aggressività e violenza, nonché agli annessi medico-legali.

