

RACCOMANDAZIONI SULLE ATTIVITA' E MISURE DI CONTRASTO E CONTENIMENTO DEL VIRUS SARS-COV-19

RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE PER I DIPARTIMENTI DI SALUTE MENTALE PER L'EMERGENZA COVID 19

Attività dei CSM. Indicazioni operative generali

1. Tutte le visite che non hanno carattere di urgenza o emergenza (incluse le psicoterapie individuali e le attività terapeutiche e/o riabilitative di gruppo e le riunioni di equipe) devono essere sospese fino a esaurimento dello stato di emergenza.
2. Le somministrazioni programmate di farmaci antipsicotici long-acting devono ritenersi equivalenti ad urgenze in quanto il loro differimento metterebbe a rischio la salute dei pazienti. Allo stato attuale, pertanto, esse devono essere effettuate con la dovuta regolarità.
3. Le attività ambulatoriali programmate dei CSM vengono rivalutate attraverso contatto telefonico dell'operatore di riferimento con l'utente e/o familiari allo scopo di verificare lo stato di salute fisica (eventuali sintomi di tosse, febbre $\geq 37,5^\circ$, mal di gola, affaticamento respiratorio) e psichica (preoccupazioni per la situazione attuale, condizioni cliniche rispetto alla visita più recente), e la condizione di salute dei familiari.
4. Nel corso del colloquio telefonico vengono fornite le informazioni sul funzionamento dei servizi, sulle indicazioni generali a limitare i contatti sociali, e viene valutata congiuntamente l'opportunità di mantenere o riprogrammare la visita di controllo. In tutti i casi va ribadita la possibilità di accesso diretto non programmato in caso di necessità clinica e/o per eventuali urgenze, nei consueti orari di apertura del Servizio, che rimangono immutati, compatibilmente con le risorse di personale disponibile.
5. Gli psichiatri di riferimento devono mantenere il contatto con i pazienti in carico in fase di sufficiente compenso clinico, avvalendosi del telefono. Tutte le suddette prestazioni (anche telefoniche) devono essere riportate in cartella clinica e registrate sulla piattaforma del sistema informativo (codice prestazione: colloquio).
6. Le visite domiciliari vengono eseguite dal minor numero possibile di operatori necessari per assicurare la massima sicurezza, che utilizzeranno per gli spostamenti le auto di servizio. Preventivamente si informeranno sullo stato di salute del paziente e dei familiari per valutare il rischio di esposizione. Gli operatori indosseranno i DPI e le precauzioni già descritte. Se possibile la visita domiciliare andrà svolta in spazi aperti.
7. Qualora sia necessaria la compilazione di ricette, lo psichiatra favorirà la via informatica e dematerializzata, se possibile, oppure provvederà a rilasciarle in forma cartacea in busta chiusa presso l'accettazione del CSM.

MISURE DI PREVENZIONE DEL CONTAGIO

Tutti gli operatori devono essere a conoscenza delle seguenti informazioni-chiave:

1. Secondo i dati attualmente disponibili, le persone sintomatiche sono la causa più frequente di diffusione del virus. L'OMS considera non frequente l'infezione da nuovo coronavirus prima che sviluppino sintomi. È pertanto di importanza cruciale un'anamnesi preliminare (se possibile, telefonica) orientata a individuare i sintomi dell'infezione da COVID-19. Sintomi di esordio: i più comuni sono la febbre superiore ai 37.5°C nell'86% dei casi; la dispnea (difficoltà a respirare) nell'82%; la tosse nel 50%; i meno comuni sono i sintomi gastrointestinali (diarrea) e l'emottisi (emissione di sangue dalle vie respiratorie, ad esempio con un colpo di tosse), nel 5% dei casi.
2. In caso di sintomi o dubbi: le persone sintomatiche per la sola febbre devono essere invitate a rimanere in casa, a non recarsi al pronto soccorso o presso gli studi medici ma a chiamare al telefono il loro MMG o il pediatra o la guardia medica; le persone che oltre alla febbre presentano anche dispnea e/o tosse e/o diarrea e/o emottisi devono essere invitate a chiamare il 118.
3. È assolutamente necessario non toccarsi occhi, naso e bocca con le mani. Il virus può penetrare nell'organismo se entra direttamente in contatto con le mucose del naso, della bocca e degli occhi.
4. Il lavaggio delle mani elimina il virus e previene l'infezione. Il possibile rischio infatti non deriva dal contatto con gli oggetti, ma dalla possibile contaminazione delle mani che poi vengono a contatto con le mucose. Pertanto è assolutamente necessario lavare bene le mani con acqua e sapone per almeno 30 secondi (o, in subordine, con gel a base di alcol al 60%), in particolare dopo aver toccato oggetti che potrebbero essere stati toccati da altre persone come pure dagli stessi proprietari/utilizzatori degli oggetti prima di lavarsi le mani.
5. Agli operatori si raccomanda in particolare di disinfettare accuratamente oggetti cui solitamente si presta poca attenzione: mouse, monitor e tastiere di computer, pulsanti di accensione degli stessi, telefoni fissi e smartphone, occhiali, braccioli di sedie e poltroncine, maniglie di cassette.
6. I servizi igienici – sia per gli operatori che per i pazienti – devono essere sempre dotati del materiale occorrente per il lavaggio delle mani (sapone, gel/disinfettanti idroalcolici, asciugamani di carta) e devono essere tenuti da chi di dovere puliti e in ordine. Le condizioni d'uso dei servizi igienici devono essere monitorate dagli operatori delle varie strutture dipartimentali.
7. Deve evitarsi quanto più possibile la permanenza dei pazienti nelle sale d'attesa, organizzando/riorganizzando oculatamente gli appuntamenti. Dalle sale d'attesa devono essere accuratamente rimossi giornali e riviste e tutto il materiale cartaceo in genere. Nelle sale d'attesa deve prevedersi tra le sedie una distanza minima di metri due. Nelle sale d'attesa, nelle infermerie, nei luoghi dove viene effettuata l'accettazione e negli studi medici deve essere esposta la locandina del Ministero della Salute recante le indicazioni comportamentali idonee a contrastare il diffondersi del COVID-19.
8. All'ingresso dei CSM gli utenti riceveranno le indicazioni per effettuare la detersione delle mani con gel antisettico e verranno direzionati con opportuna segnaletica alla Zona Filtro dell'accettazione o altro luogo dedicato che consenta il mantenimento delle distanze prescritte. L'accesso alle strutture è consentito alle sole persone direttamente interessate ai percorsi di cura ivi erogabili, e a parenti o accompagnatori nei casi strettamente necessari.

Indicazioni relative alle procedure per l'esecuzione del TSO e dell'ASO

Considerato che le procedure di TSO/ASO comportano una situazione per molti versi simile a quella degli operatori delle emergenze (PS, 118), nella quale si assistono peraltro persone spesso sconosciute, dovendo operare in ambiente non protetto (strada, domicilio dei pazienti etc.), ed essendo coinvolti in situazioni in cui è possibile un contatto diretto con l'assistito, spesso in situazione di agitazione e/o di discontrollo comportamentale, appare opportuno che gli operatori:

- Vengano dotati del massimo livello consentito di DPI
- Mantengano tutti in generale la massima distanza di sicurezza possibile, lasciando che un solo operatore, generalmente il medico, si avvicini all'assistito per effettuare il colloquio, che dovrà avvenire comunque ad una distanza minima di sicurezza di 1 metro, o superiore se possibile
- Se in ambiente chiuso, cerchino di effettuare il colloquio in ambiente areato, con finestre aperte oppure in uno spazio esterno all'abitazione, ove l'assistito accettasse di farlo
- in caso di carenza di un numero sufficiente di DPI di secondo/terzo livello, la maschera FP2/FP3, gli occhiali protettivi e i camici monouso saranno necessariamente indossati da coloro che effettuano il colloquio, che eseguono le procedure sanitarie, inclusa la esecuzione di terapie iniettive (vedi paragrafo successivo) o che accompagneranno in ambulanza il paziente

Indicazioni sulla esecuzione di procedure sanitarie e sulla somministrazione di farmaci per uso orale o i.m. in sede o al domicilio dell'assistito

- La somministrazione di farmaci depot o di altro tipo, sia a domicilio che in sede, va possibilmente rimandata qualora l'assistito dichiari o manifesti chiaramente segni o sintomi di una sindrome respiratoria, e va riprogrammata la settimana successiva per quanto riguarda i depot, salvo situazioni in cui per ragioni cliniche la somministrazione sia ritenuta dal medico curante indifferibile. Per quanto riguarda le modalità di comportamento da seguire per la somministrazione dei farmaci vedasi i successivi paragrafi.
- In caso di somministrazioni quotidiane di farmaci per os, in sede o al domicilio, si suggerisce di lavare preliminarmente delle mani e disinfettarle poi con soluzione idroalcolica procedendo poi alla confezione di un piccolo contenitore in garza in cui riporre farmaci da somministrare, che riposto su un tavolo, chiedendo all'assistito di prendere personalmente dal contenitore i farmaci ed assumerli (se indicato il controllo diretto dell'assunzione). Durante l'operazione, indossare la mascherina chirurgica, i guanti e un camice ordinario; al fine di limitare il contatto con il paziente, va tenuta una distanza di sicurezza di almeno un metro, possibilmente anche superiore ove lo spazio lo consentisse specie; se il paziente mostrasse sintomi respiratori sarà opportuno indossare se possibile occhiali protettivi o occhiali comuni/da sole in alternativa, una mascherina FP2/FP3 e un camice monouso, o, in alternativa, il camice ordinario, che andrà dismesso e messo al lavaggio subito dopo il suo uso. Dopo la somministrazione procedere nuovamente al lavaggio e disinfezione delle mani.

Attività Semi-Residenziali (Centro Diurno, Day-Hospital Territoriale)

Trattandosi di attività che di norma prevedono la compresenza di più persone, le stesse andranno sospese ove possibile per le caratteristiche operative e di finalità dello specifico CD-DHT e/o per le caratteristiche cliniche del gruppo utenti, o dovrà essere prevista una riduzione degli accessi, applicando comunque le norme generali e specifiche di prevenzione già descritte. In caso di sospensione, con ciascun utente verrà congiuntamente definito un programma alternativo (colloqui individuali programmati presso il CSM o telefonici / in videochiamata). Andrà potenziata la capacità dei servizi e degli operatori delegati a queste attività di mantenere contatti telefonici / in videochiamata regolari, con telefoni di servizio e computer dotati del software necessario.

Attività Residenziali

Le attività residenziali proseguono con le seguenti prescrizioni:

1. Limitare i nuovi accessi ai casi non procrastinabili (es.: alternativa al ricovero ospedaliero o in fase post-acuta dopo ricovero ospedaliero)
2. Nei nuovi accessi verificare lo stato di salute fisica (eventuali sintomi di tosse, febbre $\geq 37,5^\circ$, mal di gola, affaticamento respiratorio) e valutare la presenza di eventuali contatti a rischio nei 14 gg precedenti
3. Nel caso di sintomatologia respiratoria e/o di contatti a rischio e di necessità improcrastinabile di ammissione procedere alla stessa solo se la struttura dispone di spazi di isolamento (stanza singola con servizi igienici autonomi) e della dotazione di DPI per il personale disponendo l'effettuazione immediata di tampone faringeo. In caso contrario, pianificare l'assistenza domiciliare o in altro luogo dedicato ove sia possibile garantire isolamento e condizioni di sicurezza assistenziale.
4. Effettuare attività di informazione agli utenti presenti nella struttura, nel rispetto delle norme di prevenzione, sia individualmente sia attraverso materiale a stampa, promuovendo attivamente il frequente lavaggio delle mani; verificare quotidianamente temperatura corporea ed eventuali sintomi respiratori.
5. Limitare l'accesso di visitatori alle situazioni giudicate strettamente indispensabili dal responsabile della struttura, privilegiando i contatti telefonici. Il visitatore autorizzato indosserà la mascherina chirurgica, effettuerà la detersione delle mani e manterrà la distanza di almeno 1 metro. Sarà favorito l'incontro in spazi esterni.
6. Limitare la fruizione di permessi esterni alle situazioni giudicate strettamente indispensabili dal responsabile della struttura sulla base delle condizioni dell'utente.

INDICAZIONI OPERATIVE PER LA GESTIONE DI PAZIENTI RICOVERATI O DA RICOVERARE IN REPARTO

INDICAZIONI OPERATIVE PER PAZIENTI RICOVERATI

1. Controllare la temperatura dei degenti due volte al giorno, per monitorare l'insorgenza improvvisa dei seguenti sintomi di infezione respiratoria acuta: febbre >37.5 °C, tosse o difficoltà respiratoria.
2. Per i pazienti asintomatici applicare le misure generali di prevenzione e mitigazione del rischio da contagio Covid.
3. In presenza di uno dei segni e sintomi attuare le seguenti misure, come da circolare DS n.26086 del 10.3.2020:
 - il paziente sintomatico deve indossare mascherina chirurgica;
 - se non è possibile la sua collaborazione nell'indossarla, deve essere isolato da gli altri pazienti in una stanza singola e non deve stare negli spazi comuni;
 - tutti gli operatori che vengono in contatto con lui devono utilizzare i DPI protettivi come per i TSO.

Con tutti i pazienti collaborativi con la possibilità di mantenere la distanza di sicurezza nell'esecuzione di una normale manovra/procedura (ad esempio esecuzione di prelievi ematici, terapie i.m. volontarie, ecc.):

- usare mascherine chirurgiche, camice monouso/grembiule monouso, guanti, occhiali di protezione/visiera;

Con i pazienti non collaborativi (agitato, violento, ostile, oppositivo, ecc.) con impossibilità di mantenere la distanza di sicurezza:

- usare maschere FFP2/3, camice monouso/grembiule monouso, guanti, occhiali di protezione/visiera, sovrascarpe;
- contattare infettivologo per ulteriori indicazioni diagnostiche e terapeutiche compresa eventuale indicazione all'effettuazione di tampone e mantenere l'isolamento dagli altri pazienti sino all'esito del tampone se indicato. Se asintomatico ma dubbio due settimane di sorveglianza in isolamento.
- sospendere eventuali trasferimenti in strutture post ricovero fino a quando non si raggiunga una collaborazione sufficiente, sia asintomatico da due settimane o con tampone negativo.

INDICAZIONI OPERATIVE PER PAZIENTI DA RICOVERARE

Effettuare in PS il pre-triage nell'area dedicata.

Nel caso in cui il paziente **non necessiti di ricovero urgente** sarà rinvio al proprio domicilio e invitato a contattare il proprio MMG/CSM. Se il paziente è già in carico al CSM o la situazione clinica lo richieda, è compito dello psichiatra che lo ha visitato in PS contattare il CSM per l'opportuna segnalazione del caso.

Nel caso in cui il paziente **debba essere ricoverato**, sia stato possibile sottoporlo a **pre-triage** risultando **negativo** e sia in grado di collaborare mantenendo una distanza con gli altri superiore a 1 metro, verrà ricoverato e sottoposto alle indicazioni per i ricoverati.

Nel caso in cui il paziente debba essere ricoverato, sia **positivo al pre-triage e sia in grado di collaborare** ad indossare la mascherina chirurgica e mantenere la distanza con gli altri superiore a 1 metro viene ricoverato e mantenuto isolato dagli altri pazienti per due settimane se non è indicato il tampone oppure sino all'esito dello stesso.

Nel caso in cui il paziente **necessiti di ricovero urgente** volontario o TSO e **non sia stato possibile** sottoporlo a **pre-triage** (ad es. paziente non collaborativo, agitato, violento, ostile, oppositivo ecc) accede direttamente al triage come i pazienti in codice rosso. Vedi paziente non collaborante.

Nel caso in cui **il paziente che arriva in Pronto Soccorso per un disturbo psichiatrico acuto**, risulta la positività al COVID-19. In linea generale, un paziente COVID+ con disturbi mentali che necessiti di un ricovero, deve essere ricoverato in area COVID (malattie infettive, medicina interna, terapia intensiva etc) come tutti gli altri pazienti COVID+.

Gli aspetti terapeutici relativi al disturbo mentale vengono gestiti mediante l'attività di consulenza, da effettuare **usando tutti i Dispositivi Protezione Individuale previsti**.

Se un paziente COVID+ ha assolutamente bisogno di essere ricoverato in SPDC in quanto non possibile adottare le misure di cui ai punti precedenti, appare opportuno seguire le seguenti indicazioni:

- Isolare il paziente Covid+ in camera singola (se necessario, seclusione o contenzione) dotata di porta di separazione, zona cuscinetto, bagno separato e ossigeno. Bisogna concordare prima con la direzione sanitaria del presidio di avere tutte le forniture strutturali e di DPI necessarie a trattare un paziente Covid.
- Adottare l'uso della mascherina chirurgica per il paziente infetto. Solo pochi operatori accedono con **le mascherine PF2-3** e tutti gli altri Dispositivi di protezione Individuali. Quando la patologia infettiva diviene prevalente il paziente viene trasferito in reparto Covid.
- Disporre un trattamento farmacologico adeguato al caso, incluso quello per controllare agitazione, facendo attenzione all'uso farmaci come benzodiazepine, che alterano la funzione respiratoria e ponendo attenzione all'uso di benzodiazepine a lunga emivita (es, EN) anche nei pazienti senza dispnea, perché potrebbero svilupparla rapidamente.
- L'esperienza del SPDC di Codogno insegna che è stato possibile separare una zona del reparto dall'altra, delimitando un'area cuscinetto per la vestizione degli operatori che accedevano alla zona in cui venivano ricoverati pazienti positivi con sintomatologia lieve e pazienti in attesa dell'esito del tampone. Dall'esperienza della Lombardia sappiamo che è meglio che tutti i pazienti positivi siano trattati nell'area Covid dove gli psichiatri effettueranno attività di consulenza. In alcune situazioni una stanza o una zona del SPDC è stata attrezzata per pazienti positivi. In qualche situazione è stato realizzato un SPDC per pazienti positivi. Qualsiasi di queste soluzioni si realizzi, quando la sintomatologia Covid diviene prevalente il paziente viene trasferito in reparto Covid.

INDICAZIONI PER IL PERSONALE SANITARIO

Facendo riferimento all' articolo 1 comma 1 lettera e, e all'articolo 2 comma 1 lettera s del DPCM dell' 8 marzo, viene raccomandato ai datori di lavoro di favorire la fruizione di periodi di congedo ordinario e di ferie, compatibilmente con la garanzia dei servizi essenziali.

Fermo restando quanto previsto dall'art. 1 comma 1 lettera p - DPCM 8 marzo ("sono sospesi i congedi ordinari del personale sanitario tecnico, nonché del personale le cui attività siano necessarie a gestire le attività richieste dalle Unità di Crisi costituite a livello regionale"), è necessario favorire, laddove vi fosse un calo nell'attività clinica per gli urgenti provvedimenti messi in atto in questi giorni, la fruizione del congedo ordinario, soprattutto se in eccedenza, e delle ore di recupero del personale medico e del comparto.

Ciò al fine di evitare un eccessivo affollamento dei locali delle strutture sanitarie, anche per preservare parte delle risorse nella prospettiva di necessità di avvicendamento in servizio.

Consigli per attività di consulenza (Fabrizio Pavone e Andrea Fagiolini)

DELIRIUM IN PAZIENTE COVID +

Nota introduttiva:

Non esistono studi specifici sul Delirio da Covid-19. Questo documento fornisce alcune informazioni, e non indicazioni, e non ha quindi valore di linea guida.

La scelta del trattamento deve essere fatta da chi valuta il paziente, in base alle condizioni cliniche, al trattamento concomitante, e a tutte le caratteristiche individuali che solo il curante può adeguatamente ponderare.

Questo documento è un draft iniziale, rilasciato in emergenza, e suscettibile di integrazioni o correzioni mano a mano che si accumuleranno dati e contributi da chi desidera offrirli.

Nota per pazienti trattati con Tocilizumab: il Citocromo P450s è inibito da infezioni e infiammazioni, anche ad opera di interleuchine con IL-6. L'inibizione di IL-6 indotta da Tocilizumab può dunque ripotenziare il Citocromo aumentando di nuovo la sua efficacia.

Possibili opzioni:

Dexmetomidina (per pazienti in terapia intensiva): alpha 2 agonista, sedativo-ansiolitico-analgescico che non determina depressione respiratoria. Effetti collaterali più frequenti: ipotensione, ipertensione e bradicardia (attenzione a interazioni con beta bloccanti), che si verificano, rispettivamente, in circa il 25%, 15% e 13%. OK anche in insufficienza renale. Cautela nell'insufficienza epatica. Metabolizzato per via ossidativa da CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19. Inibitore di CYP2B6. Possibile induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 (ma studi soprattutto in vitro). Attenzione perché molti degli antivirali sono eliminati per via ossidativa, soprattutto da CYP 450 3A4 E 2D6. Dexmetomidina, quindi, riduce potenzialmente le concentrazioni degli antivirali. Se però è usato per poco, l'effetto non dovrebbe essere particolarmente pronunciato.

Tiapride: utile se il pz è agitato (delirium ipercinetico) e in terapia con Lopinavir/Ritonavir [Lo/Ri]. La posologia ha il range 50 mg – 300 mg nelle 24 ore. Tiapride ha un metabolismo

renale, quindi non interferisce con i CYP implicati nel metabolismo di Lo/Ri e degli antibiotici di più comune utilizzo. Tiapride può essere somministrata per os, i.m. (se non problemi di coagulazione) e anche e.v. (utile in casi di malassorbimento). In caso di Delirium ipercinetico, si può iniziare con Tiapride 100 mg i.m., ripetibile fino a 3 volte nelle 24 ore. Appena possibile il farmaco va somministrato per os, con concentrazione della posologia nelle ore serali per favorire il ritmo sonno-veglia (es. di schema 50 mg ore 8, (50 mg ore 16), 100 mg ore 22).

E' necessario valutare sempre il possibile allungamento QTc, rischio da ponderare sul breve termine rispetto al vantaggio della efficacia sedativa del farmaco. Il rischio di aritmie, soprattutto in associazione con lopinavir, è presente ma rimane relativamente basso. Maggiore attenzione è richiesta per pazienti con ipopotassiemia e ipomagnesiemia (es. da vomito e diarrea)

Va sempre monitorata la SatO2 per il rischio di depressione respiratoria.

"In acuto" (24-48 ore) in caso di scarsa risposta a Tiapride, si può intervenire con **Promazina** per via i.m. (se non controindicato per problemi di coagulazione), con una posologia che può variare da 50 mg a max. 300 mg nelle 24 ore.

Promazina è molto anti-istaminico, poco anti alpha adrenergico e poco anti colinergico. Il rischio cardiovascolare (incluso quello ipotensivo etc) è più basso di molti degli altri tipici. Un po' sedativo: attenzione al rischio di depressione respiratoria

Le interazioni con Promazina (metabolismo epatico: CYP 1A2, 2C19 e 3A4) possono esserci (Lo/Ri su CYP 3A), ma sono minime se ponderate su un utilizzo a breve termine (3-4 giorni), anche in ragione di una emivita di Promazina molto breve (6 ore). Ritonavir inibisce CYP 3A4 e può aumentare la concentrazione di promazina.

Sugli antibiotici di più frequente utilizzo, non vi sono interazioni significative, anche grazie a un metabolismo prevalentemente renale per Tazobactam, Piperacillina e Doxicillina (quest'ultima 50% met. epatico); per Idrossiclorochina (met. epatico CYP 2D6, 2C8, 3A4, 3A5) l'interazione con Promazina non è tale da configurare controindicazione netta, sempre nel breve termine. Come per Tiapride, è necessario valutare sempre il possibile allungamento QTc (ad esempio, in associazione a lopinavir) e va monitorata la SatO2 per il rischio di depressione respiratoria (rischio relativo in caso di somministrazione a breve termine). Il rischio di aritmie in associazione con lopinavir rimane relativamente basso. Maggiore attenzione è richiesta per pazienti con ipopotassiemia e ipomagnesiemia (es. da vomito e diarrea).

Aripiprazolo: utile per delirium ipocinetico. Nel delirium ipercinetico, utile prevalentemente nella formulazione intramuscolare a rilascio immediato (9,75 mg per fiala IM). Non ha attività anticolinergica. Bassa attività anti-istaminergica. Molto basso anche il rischio di aritmie. Basso rischio depressione respiratoria. Basso rischio di interazione (aumenta di concentrazione con inibitori di CYP 2D6 e 3A4 ma basta non somministrarne troppo: dosaggio massimo in assenza di inibitori CYP: 3 fiale al giorno, a intervalli di minimo 2 ore).

Aloperidolo: molto studiato nel delirium. Basso rischio di depressione respiratoria. Non anti istaminico. Non anticolinergico. **Rischio elevato di artimia, da prolungamento intervallo di ripolarizzazione QTc e di distonia, crisi epilettiche da abbassamento della soglia epilettogena. Problemi anche per crisi distoniche/neurodislettiche.**

Evitare benzodiazepine, se non si sospetta delirium tremens.

INDICAZIONI SULL'USO DEGLI PSICOFARMACI IN PAZIENTI AFFETTI DA

COVID (Giovanni Ostuzzi¹ ; Francesco Amaddeo¹ ; Giulia Michencigh¹ ; Andrea Fagiolini² ;

Giuseppe Imperadore ; Corrado Barbui)¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento; Sezione di Psichiatria; Università di Verona

² Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo; Università di Siena

³ Azienda ULSS 9 Scaligera, Verona

Annotazioni metodologiche

Il gruppo di lavoro ha utilizzato la metodica della “rapid review” per analizzare la letteratura scientifica, i principali database farmacologici, e i documenti prodotti dalle più importanti associazioni scientifiche, al fine di generare indicazioni pratiche sull’uso razionale degli psicofarmaci in pazienti affetti da COVID-19.

Risultati e annotazioni cliniche

I risultati della ricerca sono riportati in tabella nella pagina seguente. Tale tabella non è da considerarsi esaustiva e sarà sottoposta a periodici aggiornamenti. A completamento di quanto riportato in tabella, va tenuto in considerazione quanto segue:

- Altri farmaci comunemente usati nei pazienti con infezione COVID-19 non sono stati riportati, in quanto le interazioni con gli psicofarmaci sono verosimilmente trascurabili. Tra questi si segnalano: **acetilcisteina**, **cortisonici** per via orale o inalatoria, **alcuni antibiotici** (in particolare ceftriaxone, amoxicillina/acido clavulanico, piperacillina/tazobactam), **tocilizumab**.
- Le **benzodiazepine** possono causare depressione respiratoria sia per azione centrale (depressione dei centri respiratori bulbari; più a rischio quelle maggiormente sedative) sia periferica (azione miorilassante). In generale sono da evitare in pazienti ad alto rischio di compromissione della performance respiratoria. Se si reputa clinicamente necessario, preferire l’utilizzo al bisogno di farmaci a breve emivita.
- Gli **antipsicotici**, soprattutto quelli più sedativi, e a maggior ragione l’associazione di più antipsicotici, può aumentare il rischio di depressione respiratoria.
- Il prolungamento del QTc è possibile sia con cloroquina/idrossicloroquina, sia con alcuni antibiotici. Tra gli antipsicotici preferibile quindi evitare **aloperidolo** e preferire farmaci a minor rischio di prolungamento QTc.
- Considerato il problema di prolungamento del QTc con alcuni antipsicotici sedativi e il problema della compromissione respiratoria con le benzodiazepine in generale, per indurre rapida sedazione potrebbe essere utile ricorrere a:
 - Tiapride (Sereprile): per delirium ipercinetico, e potenzialmente anche per importanti stati d’ansia. Range: 50-300 mg/die. Formulazioni disponibili: compresse 100 mg; fiale 100 mg/2 mL fL IM o EV
 - Aripiprazolo (Abilify) soluzione iniettabile IM 1,3 mL 7,5 mg/mL: fino a 3 fiale al giorno in caso di agitazione/delirium ipercinetico.

Bibliografia

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

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

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

Torbic H, Duggal A. Antipsychotics, Delirium, and Acute Respiratory Distress Syndrome: What Is the Link? *Pharmacotherapy*. 2018;38(4):462–469. doi:10.1002/phar.2093

WHO. Guidelines for the management of physical health conditions in adults with severe mental disorders. 2018. Available:

https://www.who.int/mental_health/evidence/guidelines_physical_health_and_severe_mental_disorders/en/

Database farmaci: drugbank.ca; medscape.com; drugs.com; AIFA (farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci)

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

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

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

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

L'effetto riportato è potenzialmente rilevante. Tale associazione va attentamente valutata e monitorata.
 L'effetto riportato è ad alto rischio clinico. Tale associazione va preferibilmente evitata.