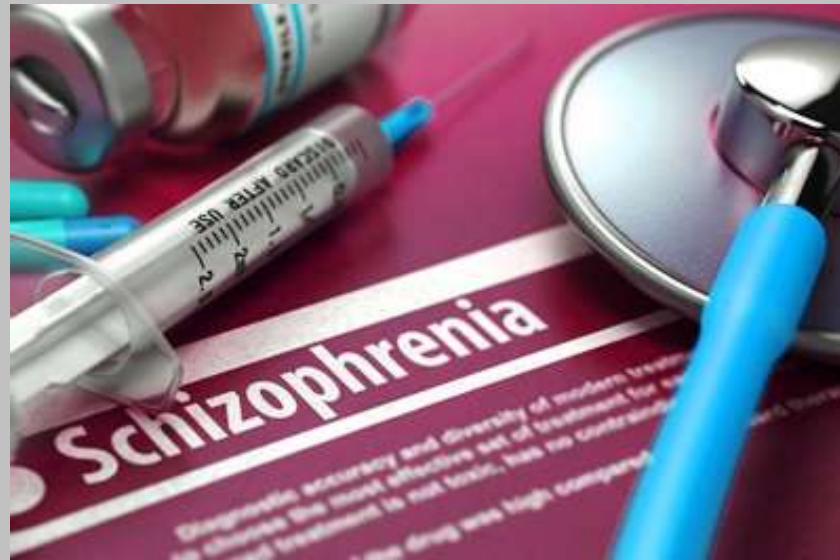


Post-injection delirium/sedation syndrome



Πασπαράκης Εμμανουήλ
Ειδικευόμενος Ψυχιατρικής
Ψυχιατρική κλινική ΠαΓΝΗ
Ηράκλειο, 11.01.2018

Post-injection delirium/sedation syndrome

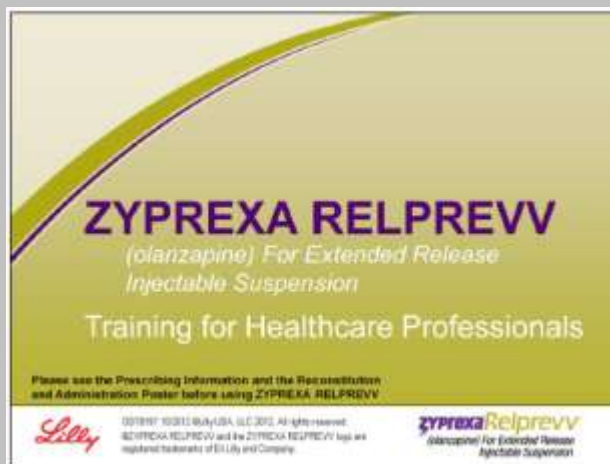
Detke et al. *BMC Psychiatry* 2010, **10**:43
<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/43>



RESEARCH ARTICLE

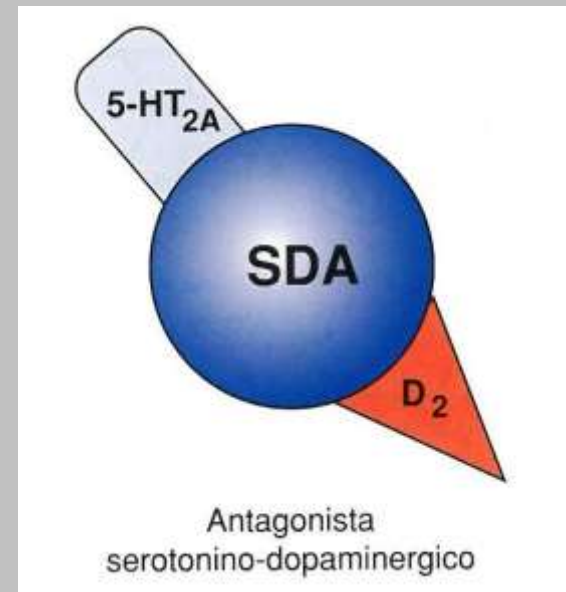
Open Access

Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases

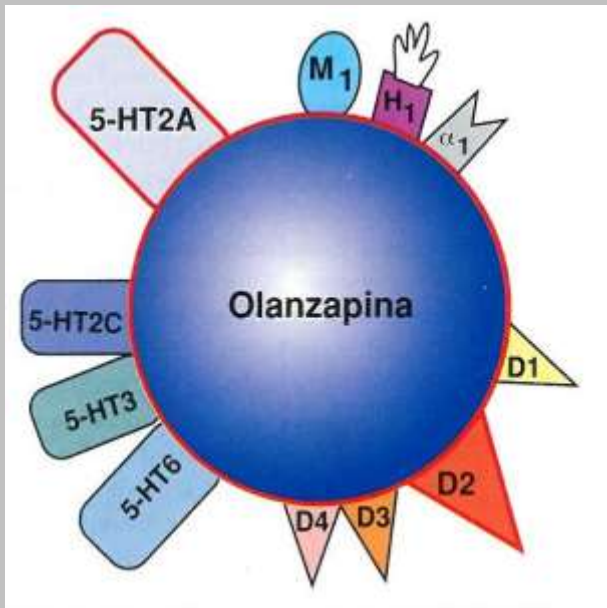


Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα (SDA)

- Τα κύρια χαρακτηριστικά, τόσο από φαρμακολογικής, όσο και από κλινικής άποψης των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων (SDA) είναι τα εξής:
- Τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν την φαρμακολογική ιδιότητα **ανταγωνισμού** ως προς τους υποδοχείς $2A$ της σεροτονίνης και ως προς τους υποδοχείς $D-2$ της ντοπαμίνης, ενώ τα τυπικά αντιψυχωσικά αποτελούν ανταγωνιστές αποκλειστικά και μόνον των $D-2$ υποδοχέων της ντοπαμίνης.
- Τα άτυπα αντιψυχωσικά προκαλούν **σπανίως εξωπυραμιδικά συμπτώματα** σε σχέση με τα τυπικά αντιψυχωσικά.
- Τα άτυπα αντιψυχωσικά **βελτιώνουν τα θετικά συμπτώματα** έχοντας **ανάλογη αποτελεσματικότητα** σε σχέση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά.



Olanzapine



• Ένα από τα πιο αποδοτικά άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα σε μορφή per os/i.m./depot.

• Σύνθετο φάρμακο στη χημική του δομή. Επιδρά επί της συναισθηματικής συνιστώσας και έχει, παράλληλα με την αντιψυχωσική δράση, ρόλο σταθεροποιητή της διάθεσης.

• Προκαλεί μεταβολικό σύνδρομο.

• Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην περίπτωση κατά την οποία ο ασθενής πάσχει από Σακχαρώδη Διαβήτη.

Ασθενής

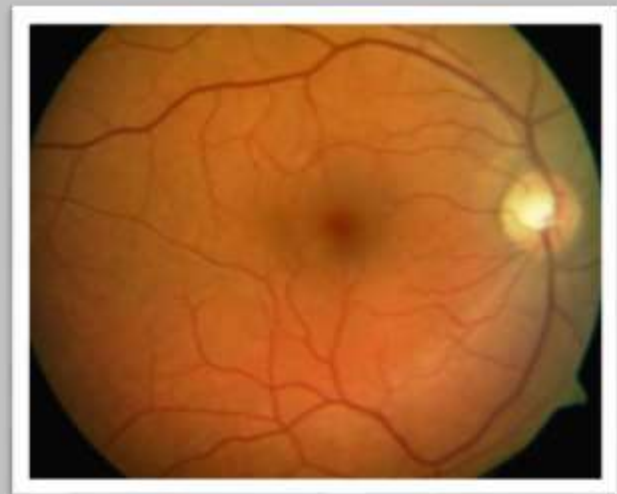
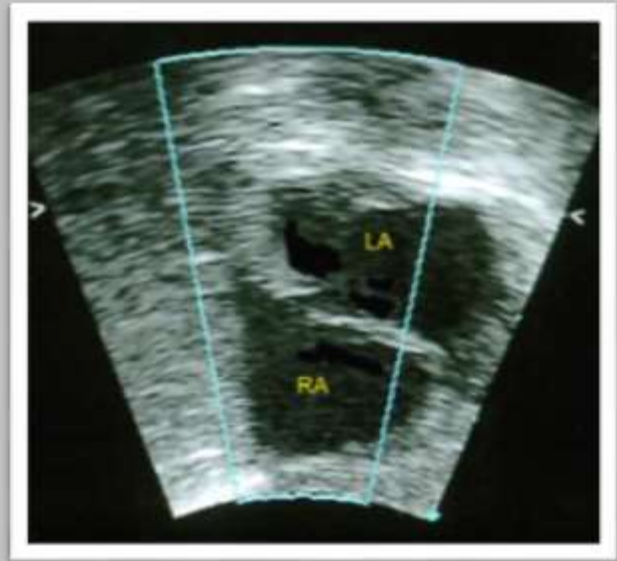
Γυναίκα 57 ετών

1 & μοναδική έως τώρα νοσηλεία

- **Αιτία εισόδου:** Ακούσια εισαγωγή λόγω εισαγγελικής παραγγελιάς, εξαιτίας ευερεθιστότητας και αποδιοργάνωσης συμπεριφοράς.
- **Παρούσα νόσος:** Η ασθενής είναι κοινωνικά απομονωμένη, έχει πτωχή βλεμματική επαφή και βραδύ λόγο. Δ/χη συγκέντρωσης /προσοχής, διάθεση καταθλιπτική και ευερέθιστη. Συναίσθημα δονούμενο σύντονο. Αναφέρεται αϋπνία και μειωμένη όρεξη. Σοβαρή έκπτωση λειτουργικότητας. Εναισθησία (-).
- **Η ασθενής ετέθη σε:**
 1. 1/2 amp seropram 40mg σε 250 cc N/S 0,9m
 2. Olanzapine 10mg 0-0-1
- *Μετά από άρνηση λήψης αγωγής per os η αγωγή μετετράπη σε:*
 1. 1/2 amp seropram 40mg σε 250 cc N/S 0,9
 2. Amp aloperidin 5mg 2-0-2 im
 3. Amp akineton 1-0-0 im
 4. Amp zypadhera 405mg /ανά μήνα
- Εξέρχεται με βελτιωμένη κλινική εικόνα, χωρίς έτερο/αυτοκαταστροφικό ιδεασμό.
- **Διάγνωση:** Ψυχωσική συνδρομή
- **Οδηγίες εξόδου:**
 - Amp. Zypadhera 405mg /ανά μήνα
 - Εφ' όσον δεν προσέλθει θα ενημερωθούν οι θεράποντες ώστε να ενεργοποιηθεί εισαγγελική παραγγελία.

Η περίπτωση του depot *Risperdal Consta*

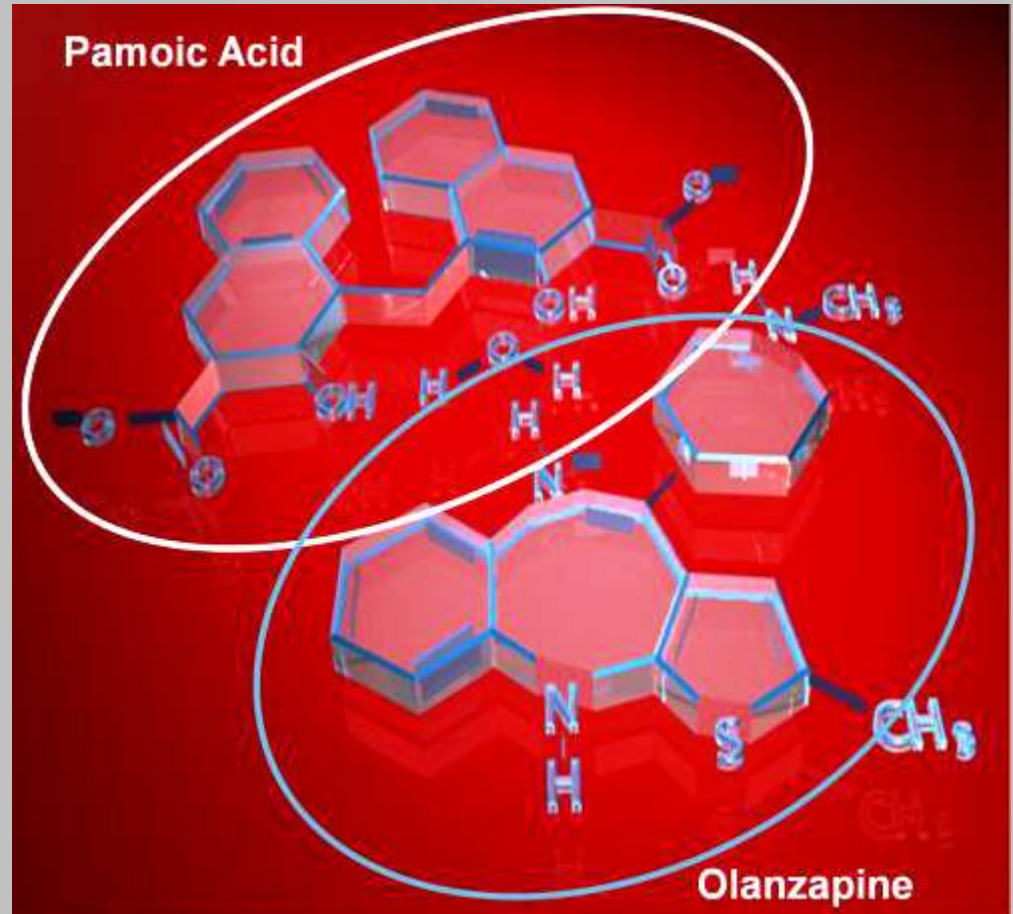
- Στην περίπτωση της depot Risperidone (*Risperdal Consta*) (microsphere formulation), για παράδειγμα, έχουν καταγραφεί σπάνιες περιπτώσεις μιας αντίδρασης η οποία παραπέμπει σε τυπολογία εμβολής. Έχουν υπάρξει ενδείξεις βάσει των οποίων ένας ασθενής με ωοειδές τρήμα, ο οποίος υπεβλήθη σε im depot αγωγή με *Risperdal Consta* (ατυχώς η χορήγηση της δραστικής ουσίας έγινε ενδοαγγειακά) υπέστη απόφραξη της αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται μόνιμα θάμπος οράσεως και έλλειμμα στο ανώτερο τμήμα του οπτικού πεδίου στον δεξιό οφθαλμό. Βάσει της υπόθεσης ερμηνείας (Tang and Weiter, 2007) τα μικροσφαιρίδια παρατεταμένης αποδέσμευσης εμβόλισαν από το σημείο χορήγησης διαμέσου του ωοειδούς τρήματος τον βυθό του οφθαλμού.



Olanzapine υπό τη μορφή Zypadhera

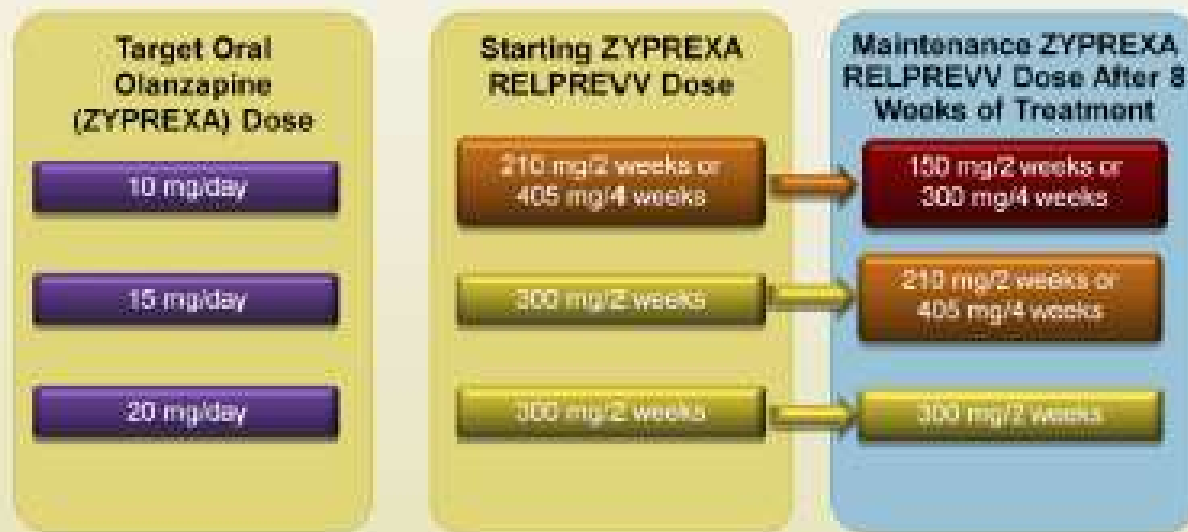
Η ολανζαπίνη υπό τη μορφή της Zypadhera αντιστοιχεί σε έναν συνδυασμό της Olanzapine + pamoic acid υπό τη μορφή κρυσταλλικού άλατος, το οποίο είναι μη διαλυτό στο νερό, όμως, έχει ήπια διαλυτότητα στο εσωτερικό του μυός.

Όταν το φάρμακο ως άλας χορηγείται ενδομυϊκά στον γλουτιαίο μυ, διαχωρίζεται αργά στο σημείο έγχυσης και απελευθερώνεται σταθερά στην κυκλοφορία του αίματος, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η χορήγηση κάθε δύο ή κάθε τέσσερις εβδομάδες.



Αντιστοιχία per os και depot olanzapine

Recommended Dosing for ZYPREXA RELPREVV Based on Correspondence to Oral Olanzapine (ZYPREXA) Doses



Post-injection Delirium/Sedation Syndrome ή PDSS

•Την περίοδο κλινικής μελέτης του φαρμάκου και πριν από την κυκλοφορία του, προέκυψε ένας μη αναμενόμενος αριθμός περιπτώσεων εκδηλώσεως delirium ή/και καταστολής σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με σχιζοφρένεια πολύ σύντομα μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου.

Το φαινόμενο επονομάστηκε Post-injection Delirium/Sedation Syndrome ή PDSS.

•Ένας αριθμός μεγαλύτερος των 2000 ασθενών έλαβαν περίπου 50.000 χορηγήσεις (im) Zypadhera.

•Από αυτές εις το 0.07% προεκλήθει μια παροδική επικράτηση του PDSS.

•1 PDSS/σε κάθε 1400 χορηγήσεις. Δηλαδή σε μία κλινική με 60 ασθενείς, με χορήγηση 1 amp. Zypadhera κάθε δύο εβδομάδες, θα πρέπει να θεωρούμε πιθανή την εκδήλωση 1 PDSS/ανά έτος.



PDSS

- Η εκδηλωσή του συσχετίζεται με ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις της ολανζαπίνης στο πλάσμα του αίματος. Πολλά από τα συμπτώματα του συνδρόμου ταυτίζονται με εκείνα της *per os* υπερδοσολογίας της ολανζαπίνης. Παρά το ότι ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του PDSS δεν είναι γνωστός, η ολανζαπίνη υπό τη μορφή της *zypadhera* είναι πιο διαλυτή στο αίμα σε σύγκριση με τον μυ. Η επαφή με το αίμα μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία διάλυση (εφόσον η ολανζαπίνη διαχωρίζεται από το *paraoic acid*), με αποτέλεσμα η συγκέντρωση του φαρμάκου να ανυψώνεται σε επίπεδα υψηλότερα σε σχέση με τα αναμενόμενα. Υπάρχουν πολλοί τρόποι μέσω των οποίων η επαφή μπορεί να συμβεί, όπως είναι η άμεση ή μερική έγχυση εντός του αγγειακού συστήματος.
- Συμπτώματα PDSS (καταστολή ή delirium):
- *Μέτρια ή σοβαρή καταστολή. Σε μία περίπτωση εκδηλώθηκε κώμα το οποίο διήρκησε περίπου 12 ώρες.*
- *Συμπτώματα που σχετίζονται με το delirium: Σύγχυση, αποπροσανατολισμός, ψυχοκινητική ανησυχία, άγχος, έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών, εξωπυραμυδικά συμπτώματα, δυσαρθρία, αταξία, επιθετικότητα, αδυναμία, υπέρταση, ζάλη.*

PDSS

Table 1: Incidence and timing of signs and symptoms of post-injection delirium/sedation syndrome (PDSS) occurring with olanzapine long-acting injection

Clinical Symptoms of PDSS Events--Grouped	Presented Initially N (%)	Occurred at Any Time N (%)
Sedation (e.g., somnolence, sedation, unconsciousness)	12 (40)	26 (87)
Delirium (combined)	14 (47)	29 (97)
Speech Impairment (e.g., dysarthria)	7 (23)	21 (70)
Motor Impairment (e.g., ataxia)	7 (23)	12 (40)
Cognitive Impairment (e.g., confusion, disorientation)	8 (27)	17 (57)
EPS, akathisia, tension or cramps in extremities	3 (10)	7 (23)
Agitation, aggression, irritability, anxiety, restlessness ^a	2 (7)	9 (30)
General malaise (e.g., weak, dizzy, felt bad)	19 (63)	20 (67)
Hypertension	1 (3)	2 (7)
Possible seizure/convulsions	0 (0)	2 (7)

Abbreviations: e.g. = for example; EPS = extrapyramidal symptoms; N = number of patients; PDSS = post-injection delirium/sedation syndrome.

^a Restlessness may also be a manifestation of EPS (akathisia).

PDSS

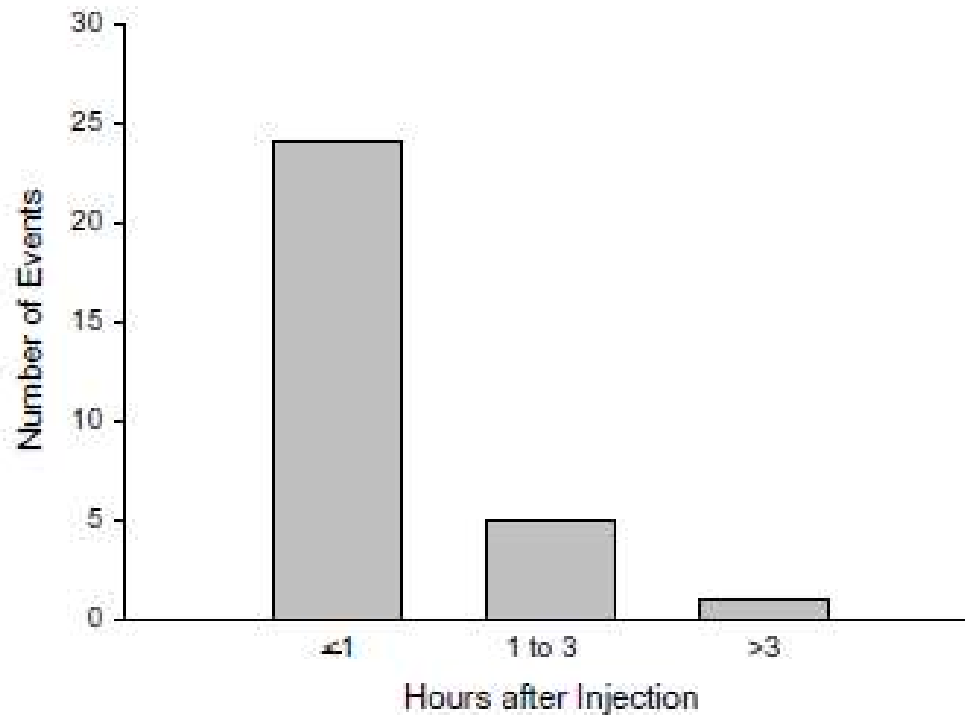


Figure 1 Approximate onset time of post-injection delirium/sedation syndrome events.

PDSS

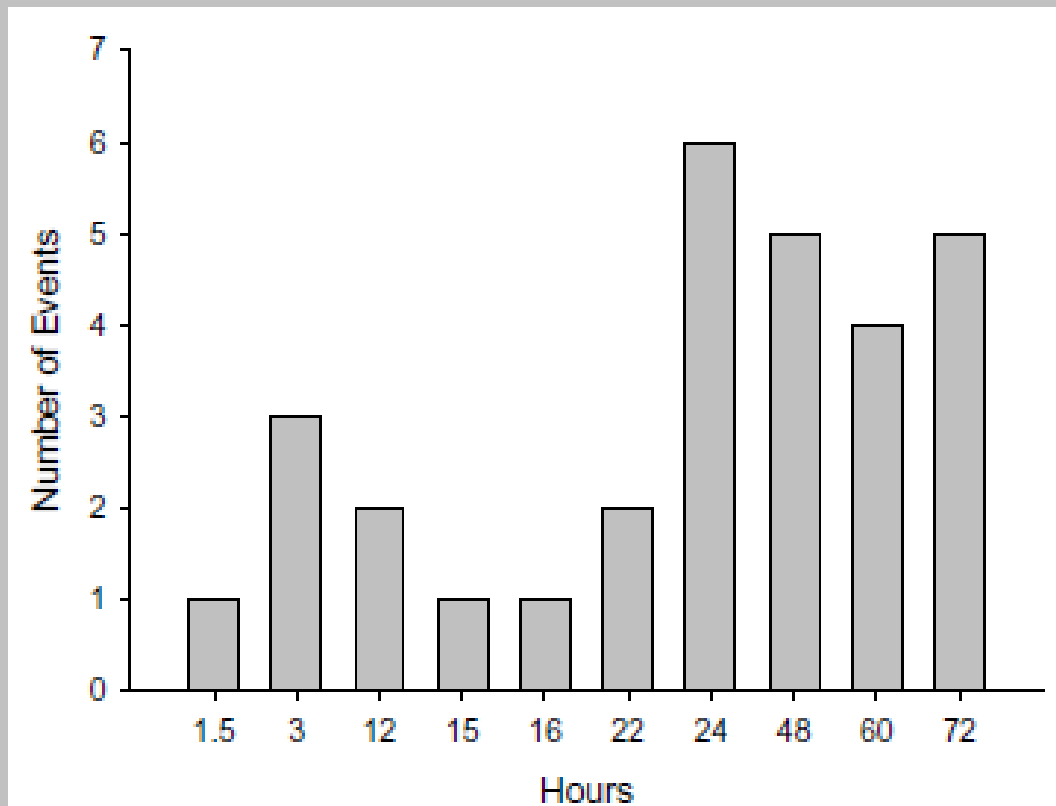


Figure 3 Approximate time to recovery from post-injection delirium/sedation syndrome events.

PDSS

Appendix A

Proposal for Working Case Definition of Olanzapine Long-Acting Injection Post-Injection Delirium/Sedation Syndrome (PDSS)

Criteria 1 through 4 must be met for a clinical diagnosis of post-injection delirium/sedation syndrome.

1. One or both of the conditions listed in (a) and (b):
 - a. A minimum of 1 sign or symptom from at least 3 of the following symptom clusters consistent with olanzapine* overdose with one or more of at least moderate severity.
 - i. Sedation/somnolence
 - ii. Delirium/confusion/disorientation/other cognitive impairment
 - iii. Dysarthria/other speech impairment
 - iv. Ataxia/other motor impairment
 - v. Extrapyramidal symptoms
 - vi. Agitation/irritability/anxiety/restlessness
 - vii. Dizziness/weakness/general malaise
 - viii. Seizure

b. Any one of the following signs and symptoms such that patient is:

- unarousable
- unconscious
- stuporous
- comatose

* Other signs and symptoms not listed under 1a may occur with olanzapine overdose but are not considered criteria for PDSS. See olanzapine prescribing information.

2. Condition develops within 24 hours of an olanzapine long-acting injection.
3. Condition cannot be explained by a significant dose increase of olanzapine long-acting injection, initiation or addition of oral olanzapine or other sedating medication, or new exposure to olanzapine long-acting injection.
4. Underlying medical conditions have been ruled out, including concomitant substance use or abuse.

PDSS

Appendix B

Safety Precautions for Each Administration of Olanzapine Long-Acting Injection

Before the Injection

- Determine that the patient will not travel alone to their post-injection destination

During the Injection

- Aspirate the syringe for several seconds following insertion of the needle into the muscle to ensure that no blood appears before injecting the medication. If any blood is aspirated into the syringe, discard the syringe, reconstitute a new vial of olanzapine LAI, and inject into the alternate side of the buttock.

After the Injection

- Patients should be observed in a healthcare facility by appropriately qualified personnel for at least 3 hours for signs and symptoms consistent with olanzapine overdose.

Before Leaving the Healthcare Facility

- Confirm the patient is alert, oriented, and without signs or symptoms of post-injection delirium/sedation syndrome (PDSS) event.*
 - Advise patients to be vigilant for symptoms of a PDSS event for the remainder of the day and be able to obtain medical assistance if needed.

After Leaving the Healthcare Facility

- Patients should not drive or operate machinery for the remainder of the day.
 - * If post-injection delirium/sedation syndrome is suspected, close medical supervision and monitoring should continue until examination indicates that signs and symptoms have resolved. If parenteral benzodiazepines are required for the management of post-injection adverse events, careful evaluation of clinical status for excessive sedation and cardiorespiratory depression is recommended.

Post-injection delirium/sedation syndrome

Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας