

LA DIRETTRICE

KYRIAKOUL A PETROPOULACOS

	TIPO	ANNO	NUMERO
REG.	CFR FILESEGNATURA.XML		
DEL	CFR FILESEGNATURA.XML		

Direttori Generali
Direttori Sanitari
Direttori Dipartimento Salute Mentale e
Dipendenze Patologiche

delle Aziende USL della Regione Emilia-Romagna

CIRCOLARE N. 4/20

OGGETTO: Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci antipsicotici nel trattamento a lungo termine delle persone con disturbi schizofrenici

La Regione Emilia-Romagna, su proposta della Consulta regionale salute mentale – istituita per favorire la partecipazione dei soggetti coinvolti nei percorsi di cura di salute mentale – ha promosso lo svolgimento di un audit per misurare l’appropriatezza dei trattamenti con antipsicotici in un campione di utenti con disturbi schizofrenici nei CSM, costituendo a tal fine un gruppo di lavoro composto da rappresentanti delle associazioni di utenti e familiari e professionisti dei DSM-DP, con il coordinamento del DSM-DP di Bologna.

I risultati dell'audit sono stati restituiti alla Consulta e sono state individuate le azioni di miglioramento, tra cui la redazione di un documento regionale sulla tutela della salute fisica e le strategie di modulazione degli antipsicotici in base alle evidenze scientifiche attualmente disponibili.

Il documento, oltre a fornire un riferimento generale sull'uso appropriato degli antipsicotici basato sulle linee guida per il trattamento dei disturbi schizofrenici, individua specifiche raccomandazioni per la promozione della salute cardiometabolica. L'utilizzo di antipsicotici comporta infatti numerosi effetti collaterali di tipo metabolico e concorre all'insorgenza della cosiddetta "sindrome metabolica". Inoltre, gli studi realizzati negli ultimi anni mostrano che le persone con disturbi mentali gravi sono esposte a fattori di rischio come fumo, sedentarietà, abitudini alimentari errate, che comportano l'insorgenza di obesità, diabete, ipertensione, dislipidemie.

Le presenti indicazioni si integrano con le “Raccomandazioni regionali per la promozione della salute e del benessere in persone all’esordio psicotico” (circolare 2/2016 DG Cura della persona, salute e welfare).

Il documento è stato presentato e discusso con i Direttori dei Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche e con la Consulta regionale salute mentale; è stato inoltre inviato per consultazione anche ai Direttori dei Dipartimenti Cure Primarie, alle Direzioni delle professioni sanitarie delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna, alla Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche - Coordinamento dell'Emilia-Romagna (PG/2019/0904361 del 11/12/2019).

Si invia il documento affinché le raccomandazioni contenute siano rese operative in ambito aziendale.

Distinti saluti.

Kyriakoula Petropulacos
(firmato digitalmente)

All. Documento tecnico

Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci antipsicotici nel trattamento a lungo termine delle persone con disturbi schizofrenici

**Gruppo di lavoro Regione Emilia-Romagna
"Adeguatezza dei trattamenti con farmaci antipsicotici"**

INDICE

Premessa	4
Obiettivi, campo di applicazione, responsabilità	6
Le evidenze attuali	7
Le disposizioni anticipate di trattamento nei servizi di salute mentale	15
Le raccomandazioni	18
La terapia con antipsicotici e la deprescrizione	24
Implementazione delle raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	26
Riferimenti bibliografici	28
Appendice – percorso bibliografico ragionato	33

Gruppo di lavoro dell'Audit

Antonella Piazza, Giuseppe Tibaldi, Claudia Nerozzi (coordinamento)
Enzo Morgagni (Presidente Consulta Salute Mentale)
Silvio Belletti (Bologna)
Nevio Chiarini (Romagna)
Maria Geltrude d'Aloya (Ferrara)
Alessandra Gualandi (Bologna)
Franco Morbidelli (Romagna)
Emanuela Rossi (Romagna)
Silverio Sturaro (Bologna)
Bruna Tenenti (Romagna)

Hanno collaborato

Pietro Pellegrini (Vicepresidente Consulta Salute Mentale)
Mila Ferri (Regione Emilia-Romagna)
Franca Bianconcini (Regione Emilia-Romagna)

PREMESSA

La Regione Emilia-Romagna dedica grande attenzione all'appropriatezza e alla sicurezza delle cure e nell'ambito della salute mentale ha attivato vari gruppi di lavoro per implementare buone pratiche specifiche per patologie e percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali.

Per quanto riguarda i disturbi psicotici, nel 2016 le "Raccomandazioni regionali per la promozione della salute e del benessere in persone all'esordio psicotico" (circolare 2/2016 DG Cura della persona, salute e welfare) hanno delineato gli aspetti qualificanti delle modalità di valutazione diagnostica e di trattamento, ribadendo in particolare la necessità che il trattamento farmacologico sia specifico per età, fase e stadio del disturbo, integrato con trattamenti psicologici e riabilitativi, all'interno di un programma personalizzato che tenga conto del punto di vista e delle preferenze della persona.

Successivamente è stato avviato un primo ciclo di audit regionali sull'impiego dei farmaci antipsicotici nel trattamento dei disturbi schizofrenici. L'audit, promosso dalla Consulta Salute Mentale della Regione Emilia-Romagna, è stato svolto da rappresentanti di utenti e familiari e da professionisti dei Dipartimenti di Salute Mentale in collaborazione con la Società Italiana di Epidemiologia Psichiatrica (SIEP). Utenti e familiari hanno evidenziato nei *focus groups* preliminari gli aspetti dei trattamenti percepiti come migliorabili, specie le prescrizioni farmacologiche di lungo o lunghissimo termine non adeguatamente modulate in funzione del rapporto tra benefici e rischi, o caratterizzate da deficit di comunicazione, carente coinvolgimento familiare e insufficiente ricorso a trattamenti non farmacologici¹. A partire da queste sollecitazioni e dalle indicazioni della letteratura, si sono individuati dieci indicatori di qualità ed è stata effettuata un'indagine nei Centri di Salute Mentale (CSM) per misurare l'appropriatezza dei trattamenti in un campione di utenti con disturbi schizofrenici. I risultati della rilevazione sono stati riassunti in un articolo sulla rivista *Sestante*² e ampiamente discussi in vari incontri regionali.

Dall'analisi dei dati sono emerse principalmente le seguenti criticità:

- Molte prescrizioni di antipsicotici rimangono immutate per anni.
- Il monitoraggio di reazioni avverse e fattori di rischio non è standardizzato e consolidato.
- I trattamenti psicologici, di inclusione sociale e rivolti alla famiglia non sono sufficientemente implementati.

Sulla base delle criticità si sono messe a punto alcune azioni di miglioramento, di tipo formativo, comunicativo e organizzativo, tra cui questo documento, che fornisce evidenze e indicazioni per ottimizzare la sicurezza delle pratiche prescrittive e deprescrittive con farmaci antipsicotici e illustra gli ambiti di applicazione delle disposizioni anticipate di trattamento, introdotte con la Legge 219 del 2017.

È importante sottolineare che le raccomandazioni qui presentate non si occupano di tutte le decisioni che servizi, pazienti e famiglie devono affrontare lungo le varie fasi del processo terapeutico: non entrano nel merito, per esempio, dei criteri di scelta per singoli farmaci o formulazioni o trattamenti alternativi non farmacologici. Si propongono piuttosto di mettere a fuoco le modalità più appropriate per gestire il rapporto tra benefici e rischi dei trattamenti con antipsicotici, soprattutto a lungo termine. In altre parole, le linee guida su schizofrenia e su antipsicotici ampiamente richiamate nel testo e nella bibliografia rimangono

¹ [https://salute.regione.emilia-romagna.it/dipendenze/salute-mentale/AnalisiFocusGroupFarmaciAntipsicotici.pdf/at_download/file/Analisi focus group farmaci antipsicotici.pdf&usg=AOvVaw0c0_DMoGnxDPsiPr9giiAI](https://salute.regione.emilia-romagna.it/dipendenze/salute-mentale/AnalisiFocusGroupFarmaciAntipsicotici.pdf/at_download/file/Analisi%20focus%20group%20farmaci%20antipsicotici.pdf&usg=AOvVaw0c0_DMoGnxDPsiPr9giiAI)

² (Piazza et al, 2018)

indispensabili riferimenti generali, mentre il percorso che ha portato a questo documento, scaturito dall'audit promosso da rappresentanti di utenti e familiari, ha individuato specifiche prospettive di miglioramento nella tutela della salute fisica e nelle strategie di modulazione della terapia farmacologica, anche tramite la possibile applicazione delle direttive anticipate di trattamento.

Le presenti indicazioni si integrano e si pongono in continuità con l'orientamento delle citate raccomandazioni sugli esordi psicotici per quanto attiene il medio-lungo periodo, tenendo conto della complessità psicopatologica, della grande variabilità dell'evoluzione e degli esiti, compresi quelli relativi al decadimento funzionale, dell'elevato abbandono delle terapie, della compresenza di altre patologie e disturbi, nonché delle condizioni di vita, familiari e sociali, in particolare l'elevata età dei *caregivers*, la solitudine e la povertà. Alla luce di questi elementi occorre una particolare attenzione e cautela nella conduzione e nella condivisione delle cure, che andranno modulate nel tempo e dovranno prevedere non solo gli aspetti medici ma anche quelli assistenziali e psicosociali.

Quanto è scritto nelle pagine seguenti è stato preparato dal gruppo di lavoro nel quarantesimo anno della Legge 180, a testimoniare che il metodo migliore per definire e costruire la qualità dei trattamenti richiede il coinvolgimento di tutti coloro che partecipano al processo di cura e l'integrazione tra punti di vista diversi. La Regione Emilia-Romagna e le direzioni dei Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, dopo aver sostenuto e condiviso il percorso di elaborazione delle raccomandazioni, si impegnano a monitorarne l'effettiva implementazione, allo scopo di perseguire standard sempre più elevati di appropriatezza e sicurezza nel trattamento delle persone con disturbi schizofrenici.

OBIETTIVI

- Tutelare la salute fisica delle persone con disturbi schizofrenici.
- Introdurre anche per i casi con trattamenti a lungo termine lo schema per il monitoraggio-intervento della salute cardio-metabolica proposto a livello regionale per gli esordi psicotici.
- Realizzare trattamenti con antipsicotici
 - Centrati sul paziente
 - flessibili
 - con il coinvolgimento dei familiari
 - integrati con interventi psicosociali orientati all'inclusione, all'*empowerment* e alla *recovery*
 - basati su decisioni condivise, ricorrendo quando opportuno alle direttive anticipate di trattamento o ad altre forme di accordo sottoscritto dall'utente e dai suoi familiari.
- Adottare l'approccio personalizzato, consistente nell'analisi del rapporto rischi/benefici di ogni farmaco e delle possibili interazioni con altri farmaci, nell'attenta modulazione dei dosaggi in base ad aspettative, fattori di rischio, reazioni avverse, e nella valutazione periodica della durata ottimale del trattamento.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Le raccomandazioni si applicano ai servizi di salute mentale per adulti dei Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche (DSM-DP) e riguardano le persone con diagnosi di disturbi schizofrenici (codice ICD9-CM = 295.*; ICD-10 = F20.*, F25.*) in trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici.

RESPONSABILITÀ

Il personale dei Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche è responsabile dell'applicazione delle raccomandazioni. Le direzioni DSM-DP si impegnano a verificare l'implementazione da parte dei professionisti che prendono in cura le persone con disturbi di tipo schizofrenico e a coinvolgere i rispettivi Dipartimenti di Cure Primarie e Medici di Medicina Generale (MMG) per definire le modalità organizzative di collaborazione nella realizzazione del monitoraggio-intervento per la salute fisica.

LE EVIDENZE ATTUALI

“Nonostante i farmaci antipsicotici siano a tutt’oggi indicati come il trattamento di elezione per la schizofrenia, gli studi disponibili sul trattamento a lungo termine con antipsicotici hanno durate troppo brevi e non forniscono evidenze certe sul rapporto tra benefici e rischi; non vi sono sufficienti evidenze in particolare per quanto riguarda gli effetti sul funzionamento globale e la qualità della vita”

(Joanna Moncrieff, 2015)

Le linee guida più autorevoli sui trattamenti dei disturbi schizofrenici sono state elaborate sulla base delle evidenze disponibili a partire dall’inizio degli anni Duemila³. Rimandando a queste fonti e alla vastissima letteratura precedente per una trattazione più sistematica, di seguito si sono messi a fuoco gli aspetti più rilevanti e controversi delle attuali conoscenze su efficacia e rischi dei farmaci antipsicotici in rapporto alla durata delle terapie, strategie di modulazione/discontinuazione e trattamenti non farmacologici.

- Le evidenze attualmente disponibili sull’efficacia dei farmaci antipsicotici

In questi decenni si sono accumulati moltissimi studi controllati randomizzati (RCT) a breve o brevissimo termine che dimostrano l’efficacia dei farmaci antipsicotici (AP) nel ridurre in acuto i sintomi positivi e negativi dei pazienti con disturbi schizofrenici. Si cita per tutti un’estesa revisione sistematica con metanalisi di 167 RCT di confronto in doppio cieco tra AP e placebo su un totale di 28.102 pazienti che, per una durata mediana degli studi di 6 settimane, evidenzia una risposta “almeno minima” nel 51% dei trattati con AP rispetto al 30% del gruppo con placebo e una risposta “buona” nel 23% a fronte del 14% di chi ha ricevuto placebo⁴.

Per quanto riguarda il trattamento di mantenimento, una revisione Cochrane ha preso in considerazione 65 RCT di confronto tra AP e placebo. Nonostante i limiti metodologici e l’eterogeneità dei pazienti negli studi considerati, gli autori rilevano che gli AP sono chiaramente più efficaci rispetto ai placebo nel prevenire le ricadute. Tuttavia, siccome la grande maggioranza degli studi dura meno di un anno e le differenze tra AP e placebo diminuiscono negli studi di durata più lunga, gli autori commentano che “non si sa nulla degli effetti a lunghissimo termine degli AP”⁵. Inoltre, in molti RCT la misurazione dell’efficacia si riferisce prevalentemente alla dimensione sintomatologica o a ricadute non meglio precisate: occorre superare questi limiti, legati alla complessità di conduzione di studi clinici con esiti multidimensionali e lunghi periodi di follow-up, in modo da documentare meglio se gli AP contrastano sul lungo periodo solo i sintomi positivi o aiutano anche il funzionamento sociale e la qualità della vita.

Più recentemente rispetto alla revisione di Leucht del 2012, sono stati pubblicati altri RCT che confrontano l’esito a seguito del mantenimento o della sospensione degli AP e che forniscono evidenze controverse. In particolare, uno studio olandese ha confrontato per un minimo di 18 mesi, in 103 persone con esordio psicotico in remissione, la riduzione/sospensione del trattamento AP con il mantenimento del trattamento stesso. Dopo 7 anni di follow-up (durante i quali nei pazienti dei due gruppi le terapie sono state prescritte “naturalisticamente”, ovvero senza alcuna scelta preordinata), i casi che avevano ridotto o sospeso gli AP durante lo studio hanno mostrato percentuali di *recovery* funzionale più alte di coloro che li avevano

³ (Lehman et al, 2004; Buchanan et al, 2009; SIGN, 2013; NICE, 2014; Galletly et al, 2016; Pringsheim e Addington, 2017).

⁴ (Leucht et al, 2017).

⁵ (Leucht et al, 2012)

mantenuti. Questo risultato, già di per sé rilevante, appare ancor più inaspettato considerando che le evidenze ottenute sette anni prima, alla conclusione della sperimentazione, erano esattamente opposte⁶.

Alle evidenze che mettono in discussione la terapia a lungo termine con AP contribuiscono anche indagini osservazionali. Uno studio inglese ha mostrato il declino delle condizioni cliniche in 175 casi con schizofrenia seguiti per 20 anni, nonostante la grande maggioranza fosse in trattamento continuativo con AP⁷. In una coorte finlandese, seguita per quasi 20 anni, i pazienti senza AP andavano più spesso in remissione di quelli con AP⁸. A Chicago uno studio prospettico con follow-up multipli su 70 pazienti all'esordio psicotico ha confrontato per 20 anni 25 casi trattati continuativamente con AP con altri 15 non trattati con AP dopo il primo biennio, riscontrando che vi erano alcuni pazienti in trattamento AP a lungo termine con un basso livello di sintomi, ma che per la maggior parte dei pazienti trattati con AP i sintomi psicotici erano frequenti e di una certa gravità, spesso con alterazioni nel funzionamento. I pazienti per molti anni senza trattamento AP mostravano invece esiti clinici significativamente migliori⁹. Questi risultati hanno dato luogo a più interpretazioni (come, ad esempio, una "causalità inversa", per cui sarebbero i casi meno gravi a interrompere più facilmente e prima la terapia AP). Gli autori osservano comunque che solo i trattamenti con AP in acuto o inferiori a 3 anni sono stati sistematicamente indagati e danno esiti favorevoli, mentre in base alle evidenze del loro e di altri studi longitudinali è ipotizzabile che i pazienti che rispondono all'assunzione di AP per più di tre anni siano un limitato sottogruppo, le cui caratteristiche distintive occorrerebbe individuare con future ricerche.

- Le evidenze attualmente disponibili sulla mortalità e i rischi connessi ai farmaci antipsicotici

Molti studi in vari Paesi mostrano negli ultimi anni che le persone con disturbi mentali gravi continuano ad avere una mortalità in eccesso e un'aspettativa di vita inferiore rispetto alla popolazione generale, prevalentemente per disturbi cardiovascolari, metabolici, respiratori.¹⁰

La situazione è presumibilmente ascrivibile a una pluralità di cause e condizioni. Si tratta soprattutto di fattori di rischio come fumo, sedentarietà, abitudini alimentari errate, che comportano l'insorgenza di obesità, diabete, ipertensione, dislipidemie. La maggiore esposizione al rischio è paradossalmente aggravata da un minore accesso alle cure e alle opportunità di interventi preventivi, a causa di molteplici barriere, in gran parte legate allo stigma auto- o etero-indotto.¹¹

L'utilizzo di AP entra in questo quadro di rischi, in quanto gli AP, soprattutto di seconda generazione, comportano indiscutibilmente numerosi effetti collaterali di tipo metabolico e concorrono all'insorgenza

⁶ (Wunderink et al, 2013)

⁷ (Kotov et al, 2017)

⁸ (Moilanen et al, 2013)

⁹ (Harrow et al, 2014)

¹⁰ (Saha et al, 2007; Brown et al, 2010; Wahlbeck et al, 2011; Nordentoft et al, 2013; Hayes et al, 2017; Hjorthøj et al, 2017).

¹¹ (Magliano e Piazza, 2018).

della cosiddetta “sindrome metabolica”, caratterizzata da obesità, diabete, aumento di colesterolo e trigliceridi ¹².

In base all’ipotesi che gli AP contribuiscano al rischio di ammalarsi e di morire di disturbi cardiovascolari, ci si aspetterebbero più frequenti malattie e maggior mortalità tra le persone con schizofrenia che assumono AP a lungo termine rispetto a quelle che non li assumono. Tuttavia le evidenze non sembrano andare in questa direzione.

Un grande studio pubblicato su Lancet e basato sui registri nazionali finlandesi dal 1996 al 2006, ha indagato 66.881 casi con schizofrenia trattati nel periodo dai servizi territoriali ¹³ È stato riscontrato che in Finlandia l’attesa di vita delle persone con schizofrenia è rimasta inferiore rispetto alla popolazione generale (di 25 anni nel 1996 e di 22,5 anni nel 2006), ma la mortalità appare superiore nei casi che non hanno assunto AP rispetto a quelli in trattamento continuativo (almeno 7 anni su 11), mostrando una tendenza inversamente proporzionale alla durata del trattamento AP. Questi risultati suggeriscono un effetto protettivo del trattamento AP sulla mortalità delle persone con schizofrenia: la comprensione del fenomeno richiede secondo gli autori ulteriori indagini, ma può essere spiegata ipotizzando una benefica relazione tra impiego di AP, miglioramento dei sintomi psichici, mantenimento del supporto familiare e funzionamento sociale, stili di vita più salutarie e anche maggiore accesso alle cure. Un grande studio longitudinale, effettuato tramite i registri sanitari svedesi, ha confermato la maggior mortalità che colpisce le persone con schizofrenia, con rischi più elevati a carico dei casi senza trattamento AP e, a seguire, dei casi trattati con i dosaggi più alti, suggerendo che la mortalità in eccesso non è dovuta agli AP quando questi sono utilizzati al dosaggio appropriato¹⁴. Va segnalato che gli studi appena citati – le cui conclusioni hanno avuto molto risalto - sono stati oggetto di significative critiche sul versante metodologico ¹⁵.

Una diversa preoccupazione legata all’utilizzo a lungo termine degli AP è quella della diminuzione del volume cerebrale. Alla luce delle attuali evidenze, rimane ipotizzabile che gli AP abbiano una sottile ma misurabile influenza sulla perdita di tessuto cerebrale nel corso del tempo¹⁶. Sebbene resti da dimostrare che questa perdita di sostanza abbia un ruolo causale nel declino cognitivo e funzionale, viene suggerita l’importanza di rivedere attentamente il rapporto rischi-benefici dei dosaggi e della durata del trattamento, oltre che dell’utilizzo *off-label* degli AP. Conclusioni simili si possono trarre da una revisione sistematica, che ha individuato 10 studi longitudinali su utilizzo a lungo termine degli AP e riduzione del volume dei lobi frontali in pazienti schizofrenici. Seppure con limiti metodologici riconosciuti dagli autori, la revisione fornisce evidenze che l’atrofia non può essere spiegata solo dalla gravità della malattia, ma molto probabilmente è anche una manifestazione degli effetti a lungo termine degli AP ¹⁷.

¹² (Nasrallah, 2003; Tarricone et al 2010; Pope et al, 2010; Foley et Morley, 2011; Caemmerer et al, 2012; Tosh et al, 2014; Gardner-Sood et al, 2015; Hirsch et al, 2018).

¹³ (Tiihonen et al, 2009).

¹⁴ (Torniainen et al, 2015)

¹⁵ (Moncrieff & Steingard, 2019).

¹⁶ (Ho et al, 2011)

¹⁷ (Weinmann et al, 2015).

Gli AP sono spesso distinti in AP di prima e di seconda generazione, ma a prescindere da questo inquadramento i vari AP differiscono tra loro per specifici profili di effetti collaterali.¹⁸ La maggior parte degli AP di prima generazione possono causare disturbanti effetti neurologici di tipo extrapiramidale (distonie, acatisia, parkinsonismo, discinesie tardive), comunque possibili anche con i composti di seconda generazione, soprattutto con alcuni di questi. Dal canto loro, alcuni AP di seconda generazione, più di altri, possono produrre importanti effetti soprattutto di tipo metabolico anche dalle prime fasi del trattamento e devono perciò essere monitorati molto attentamente fin dall'inizio. I risultati di due metanalisi esplorano più in dettaglio le differenti probabilità degli AP di seconda generazione di produrre effetti collaterali neurologici o metabolici, indicando la necessità di scegliere l'AP di seconda generazione più adatto in base a questi profili di rischio¹⁹.

Tra le reazioni avverse di tipo neurologico, la discinesia tardiva è particolarmente preoccupante e ne è stata ipotizzata l'associazione causale con l'ipersensibilizzazione dopaminergica. È un disturbo consistente in movimenti involontari e ripetitivi, spesso bucco-facciali, conseguenza clinica dell'uso a lungo termine degli AP. La discinesia tardiva può arrivare a provocare difficoltà di deglutizione e di deambulazione, linguaggio incomprensibile e coinvolgimento dei muscoli della respirazione; comporta frequentemente un impatto negativo su autostima e funzionamento sociale, peggiorando lo stigma e diminuendo la *compliance* al trattamento farmacologico. Ogni anno si stima che circa il 4% delle persone che assumono AP cominci a mostrare segni di discinesia tardiva: le stime vanno dal 0,8% con AP di seconda generazione al 5,4% con AP di prima generazione²⁰. Complessivamente si ritiene che sia colpito almeno il 20% di coloro che usano AP di prima generazione per più di tre mesi²¹.

La discinesia tardiva è difficile da trattare, in alcuni casi è irreversibile, ed è ritenuta la più certa reazione avversa sul funzionamento del cervello conseguente al trattamento a lungo termine con AP²². Sono state proposte varie strategie di trattamento: una revisione di 13 RCT con 711 partecipanti ha indagato l'efficacia di interventi basati su riduzione o sospensione degli AP, oppure su utilizzo di specifici AP per trattare i sintomi della discinesia tardiva, senza fare emergere evidenze convincenti²³. Altre revisioni Cochrane hanno esaminato svariati approcci farmacologici (utilizzo di benzodiazepine, di agonisti GABA, di anticolinergici e di colinergici, di Vitamina C, di Valbenazina, etc) sempre senza riscontrare evidenze significative a favore di uno o più interventi²⁴.

La sindrome maligna da neurolettici è una condizione rara e potenzialmente letale caratterizzata da febbre, rigidità, tremore, disregolazione del sistema nervoso simpatico e aumento delle creatinichinasi²⁵. Può essere causata dagli AP sia di prima che di seconda generazione e richiede diagnosi e trattamento tempestivi, di solito in ambiente ospedaliero.

¹⁸ (Leucht et al, 2013).

¹⁹ (Rummel-Kluge et al, 2010; Rummel-Kluge et al, 2012)

²⁰ (Carbon et al, 2018)

²¹ (Bergman et al, 2017)

²² (Correll et al, 2018)

²³ (Bergman et al, 2018)

²⁴ (Soares-Weiser et al, 1997; Soares-Weiser et al, 2011; Bergman et al, 2017; Soares-Weiser et al, 2018; Tammenmaa-Aho et al, 2018; Alabed et al, 2018)

²⁵ (Tse et al., 2015).

- Le evidenze attualmente disponibili su come ridurre o sospendere i farmaci antipsicotici

In sintesi, appare condivisibile l'affermazione di alcuni autorevoli psichiatri che l'utilizzo a lungo termine degli AP è basato più sulla speranza che sulle evidenze²⁶. Le considerazioni conclusive della meta-analisi di Takeuchi riassumono così lo stato dell'arte: "[...] i clinici dovrebbero prendere decisioni sul trattamento a lungo termine con AP nei disturbi schizofrenici in base ai bisogni individuali dei pazienti. È stato suggerito che vi siano sottogruppi di pazienti che non richiedono una terapia AP continuativa, ma come si fa a individuare questi pazienti, o quando è sicuro discontinuare una terapia di mantenimento in coloro che sono stabilizzati, sono ancora domande senza risposte"²⁷.

Come è stato sottolineato anche in recenti contributi²⁸ le evidenze contraddittorie e complesse sul rapporto benefici/rischi degli AP incoraggiano a introdurre nella pratica un approccio prescrittivo particolarmente prudente, personalizzato e integrato con trattamenti psicosociali non farmacologici, in cui abbiano piena voce le preferenze e le aspettative dei pazienti e dei loro *carers*.

Ciò appare di primaria importanza anche al fine di preservare l'aderenza alla terapia, un altro relevantissimo esito del trattamento AP. La non aderenza alle prescrizioni è comune in tutti i disturbi cronici, ma costituisce una sfida particolare per la schizofrenia, sia a causa della sintomatologia stessa, sia per l'associazione con l'isolamento sociale, lo stigma e la comorbidità con abuso di sostanze. La non aderenza, spesso nascosta e sottostimata dai clinici, sembra colpire più di un terzo dei pazienti in cura ogni anno, aumentando il rischio di ricadute e ricoveri e diminuendo la qualità della vita. Sono state consigliate varie strategie per contrastarla, dalla psicoeducazione e altri interventi psicosociali, all'impiego di formulazioni long-acting, a interventi organizzativi dei servizi, a incentivi economici. L'approccio preferibile appare comunque sempre basato sulla personalizzazione, la condivisione delle decisioni terapeutiche, la semplificazione della posologia, il controllo dell'efficacia clinica del trattamento, la gestione degli effetti collaterali, il miglioramento della comunicazione e il rafforzamento dell'alleanza terapeutica²⁹.

Clinici, ricercatori e utenti esperti si sono occupati dei metodi più appropriati per ridurre la terapia con successo evitando ricadute o sindromi da sospensione³⁰. Tutti sono concordi nel sostenere che questo processo deve essere pianificato e portato avanti in base alle aspettative e alle caratteristiche del paziente, con estrema gradualità e flessibilità, con tempi direttamente proporzionati alla durata e ai dosaggi degli AP, controllando accuratamente le condizioni cliniche e condividendo con il paziente e la famiglia le informazioni sui trattamenti farmacologici e non farmacologici, e le decisioni su possibili interruzioni o rallentamenti nel percorso di modulazione dei dosaggi (in rapporto, ad esempio, al rischio di recidive).

La deprescrizione è un termine usato in geriatria per indicare il "processo sistematico di riduzione o interruzione di farmaci quando i potenziali rischi superano i potenziali benefici, considerando le condizioni fisiche dei pazienti, il loro stato funzionale e le loro preferenze". Per deprescrizione degli psicofarmaci nei pazienti con disturbi mentali si intende più specificatamente un processo centrato sul paziente, basato sulla condivisione delle scelte, su interventi psicosociali e su un approccio prescrittivo flessibile³¹.

²⁶ (Murray et al, 2016)

²⁷ (Takeuchi et al, 2017)

²⁸ (Tibaldi, 2016; Tibaldi e Piazza, 2017),

²⁹ (Haddad et al, 2014).

³⁰ (Icarus Project, 2012; Larsen-Barr et al, 2018; Breggin, 2018; Gupta et al, 2018)

³¹ (Gupta e Cahill, 2016; Gupta et al, 2018)

Il razionale della deprescrizione di AP si basa sui seguenti elementi:

- Le evidenze a favore di trattamenti con AP a tempo indeterminato sono limitate e imperfette.
- Vi sono evidenze emergenti di migliori esiti funzionali con riduzioni controllate e/o interruzioni degli AP.
- Le politerapie di AP sono in aumento, nonostante le principali linee guida le considerino inappropriate.
- L'impiego off-label degli AP è in aumento.
- Nel rapporto rischi-benefici, i rischi tendono ad aumentare con l'aumentare dell'età, della durata di malattia, della durata e della posologia del trattamento con AP.

- Le evidenze attualmente disponibili sui trattamenti non farmacologici

Per le persone con psicosi le linee guida raccomandano la farmacoterapia, sia nella fase di esordio che in seguito, ma raccomandano anche di integrare il trattamento farmacologico con interventi psicosociali, perché la gestione standard del paziente tramite gli psicofarmaci non affronta tutti gli aspetti della malattia, escludendo in particolare i deficit cognitivi, le complicazioni a livello relazionale e sociale e il deterioramento funzionale³². Vi è un nutrito corpo di evidenze, riguardanti soprattutto persone al primo episodio di psicosi, che sostiene l'impiego di psicoterapie e di strategie psicosociali, da rendere disponibili insieme con la terapia AP nel contesto di trattamenti centrati sulla persona e individualizzati: il progetto GET-UP, che ha coinvolto 117 Centri di Salute Mentale italiani compresi quelli dell'Emilia-Romagna, è un importante esempio di questo tipo di studi. Ha fornito evidenze sull'esito a 9 mesi di interventi psicosociali integrati costituiti da più componenti (terapia cognitivo-comportamentale, intervento familiare, case management) in una coorte di persone all'esordio psicotico³³.

Anche il progetto RAISE, condotto con un follow-up di almeno due anni in 34 centri territoriali negli USA su 204 pazienti con psicosi all'esordio, sembra dimostrare che un approccio di trattamento integrato, multidisciplinare, basato sul lavoro di équipe, ha un esito migliore, sia clinico che funzionale (qualità della vita, inserimento lavorativo o scolastico), rispetto al trattamento tradizionale. Il trattamento sperimentale ha incluso quattro interventi: la gestione personalizzata della farmacoterapia, assistita da un algoritmo decisionale appositamente sviluppato per lo studio, psicoeducazione familiare, una terapia individuale di stampo cognitivo-comportamentale e un supporto all'inserimento lavorativo o scolastico. Le componenti del trattamento sono state offerte e sviluppate all'interno di un processo decisionale condiviso e centrato sulle preferenze del paziente³⁴.

Un'altra sperimentazione di approccio integrato è stata svolta in Germania, mostrando i positivi risultati di un programma di cure basato su trattamenti domiciliari, interventi sulle 24 ore in situazioni di crisi, assistenza infermieristica ambulatoriale, *case-management*, interventi psicosociali, psicoeducazione e sostegno ai familiari. Questo programma ha consentito, in confronto ai trattamenti abituali, una riduzione dei ricoveri, dimostrando una buona efficacia anche in rapporto ai costi³⁵.

Una delle pratiche psicosociali *evidence-based* rivelatasi particolarmente efficace, se offerta come trattamento integrato alla farmacoterapia soprattutto nelle fasi di riduzione dei dosaggi e di deprescrizione, è l'Illness Management and Recovery (IMR), i cui obiettivi primari consistono nell'accrescere negli utenti la capacità di gestire la propria malattia, individuare i propri obiettivi di *recovery*, prendere decisioni informate

³² (SIGN, 2013; NICE, 2014; Galletly et al, 2016)

³³ (Ruggeri et al, 2015)

³⁴ (Kane et al, 2016)

³⁵ (Kerkemeyer et al, 2017)

rispetto al proprio trattamento con l'acquisizione delle conoscenze e delle abilità necessarie (Hasson-Ohayon et al, 2007; Mueser et al, 2002; Mueser et al, 2006; Salyers et al, 2009; Salerno et al, 2011).

Due sono i concetti essenziali per comprendere le finalità e gli obiettivi dell'IMR:

- Il *recovery*, soprattutto nel contesto di una malattia mentale grave, abbraccia una visione di speranza per le persone che soffrono di disturbi psichiatrici. Dal momento che l'obiettivo finale del programma IMR è quello di supportare i processi di guarigione degli utenti, è importante concentrarsi su questo concetto.
- Il modello Stress-Vulnerabilità fornisce un quadro di riferimento utile per comprendere le malattie mentali e i fattori che ne influenzano l'esordio e il decorso. Il modello Stress-Vulnerabilità offre anche un quadro di riferimento per ragionare sulle informazioni e sulle abilità che gli utenti hanno bisogno per il *recovery*.

Per questi motivi, quando gli utenti, nella fase di riduzione del dosaggio farmacologico, sono più esposti allo stress, perché privi della “coperta dei farmaci”, il programma IMR può offrire loro altri strumenti, attraverso sessioni di trattamento. Tra queste, nel percorso di svezamento dalle medicine sembrano particolarmente indicati il modulo sul modello stress-vulnerabilità e strategie di trattamento, il modulo sull'uso efficace dei farmaci, il modulo sulla riduzione delle ricadute, il modulo sulle strategie per fronteggiare lo stress, il modulo per fronteggiare problemi e sintomi persistenti e il modulo sugli stili di vita salutari.

Per la vastissima letteratura su IMR, così come su terapia cognitivo-comportamentale, psicoeducazione individuale o di gruppo a utenti e famiglie, altre forme di terapia familiare, l'innovativo approccio del “dialogo aperto”, i molti interventi psicosociali orientati al lavoro, alla residenzialità o al tempo libero, si rimanda in Appendice alla bibliografia ragionata, che traccia un quadro di evidenze non sempre certe e di scommesse ancora aperte sia nella ricerca valutativa che nella pratica dei servizi. Anche le raccomandazioni della Regione Emilia-Romagna per la promozione della salute e del benessere in persone all'esordio psicotico forniscono in merito ampia documentazione e indicazioni.

Tra le tante esperienze interessanti e promettenti, è opportuno segnalare che nei servizi di salute mentale di vari Paesi si sta progressivamente sperimentando il “sostegno tra pari”, inserendo nelle équipes persone che hanno avuto o hanno problemi di salute mentale. Con formalizzazioni e ruoli diversi a seconda dei contesti organizzativi, i “pari-esperti” hanno in comune la funzione di sostenere i percorsi di *recovery* ed *empowerment*: se adeguatamente supportati e formati, possono essere un'importante risorsa per le équipes multidisciplinari, contribuendo a costruire relazioni di fiducia fondate sulla condivisione dell'esperienza vissuta e favorendo di conseguenza la partecipazione attiva e consapevole al trattamento³⁶. Anche in Emilia-Romagna sono in corso esperienze con “facilitatori sociali” o “utenti/familiari esperti”, che testimoniano, oltre alle complessità e specificità dei percorsi dipartimentali, come può cambiare il punto di vista nelle équipes dei servizi quando si dismettono i panni degli unici esperti e ci si apre ad un diverso ascolto³⁷.

- Le evidenze attualmente disponibili sugli interventi per tutelare la salute fisica

Gli interventi per la salute fisica appaiono necessari per i motivi già esposti: a causa di molteplici fattori di rischio le persone con schizofrenia tendono ad ammalarsi più spesso di diabete, malattie vascolari e respiratorie, e ciò si ripercuote sulla mortalità in eccesso rispetto alla popolazione generale. Queste condizioni di rischio sono note da tempo e hanno portato a prese di posizione di associazioni mediche e

³⁶ (Kemp e Henderson, 2012; Gillard e Holley, 2014)

³⁷(Grassi et al, 2017)

società scientifiche, come quella nel 2009 dell'Associazione degli Psichiatri Europei (EPA), sostenuta dall'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) e dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), finalizzata a migliorare la cura dei pazienti con disturbi mentali gravi tramite la collaborazione e la cura condivisa tra i diversi professionisti del sistema sanitario, aumentando la consapevolezza di psichiatri e MMG di fare screening cardiovascolare e trattare il diabete e altri fattori di rischio ³⁸.

Varie indagini continuano purtroppo a documentare con dati circostanziati la persistente discrepanza tra condizioni di rischio per la salute e opportunità di prevenzione e cura, indicando priorità e modelli di intervento per ridurre il *gap*. Ad esempio, in Gran Bretagna per valutare la qualità dell'accertamento e del trattamento dei problemi di salute fisica nelle persone con schizofrenia, è stato svolto un audit retrospettivo in 60 servizi di salute mentale territoriali, su 5091 cartelle cliniche. L'Indice di massa corporea (BMI) era stato rilevato solo nel 51% delle cartelle, con il 22% che aveva una valutazione completa su tutti i 9 indici di rischio considerati. Tra coloro con glicemia elevata, un intervento appropriato era stato offerto al 54% delle persone; per l'ipercolesterolemia questa percentuale scendeva al 20%. Il problema del fumo era stato rilevato al 51% dei casi, di cui solo il 57% aveva avuto la possibilità di un aiuto per smettere di fumare. Nonostante lo standard emerso sia questo, ben inferiore a quanto raccomandato e stabilito, la maggior parte dei pazienti esprimeva nel questionario soddisfazione per l'intervento ricevuto. Per migliorare questa situazione gli autori dello studio ritengono che siano necessarie griglie di monitoraggio/intervento metabolico validate e propongono l'algoritmo che anche questo documento raccomanda alla pagina 22 nell'adattamento e traduzione italiana³⁹. Appare inoltre necessario migliorare la collaborazione e l'integrazione tra servizi di salute mentale e delle cure primarie, approvando a livello locale precisi modelli di monitoraggio-intervento della salute fisica che stabiliscano, tra i due servizi, "a chi compete fare cosa" lungo tutte le fasi del processo di cura⁴⁰.

La rassegna di evidenze, di qualità non sempre soddisfacente, potrebbe continuare a lungo: esperienze e ricerca sono in rapida evoluzione in questo campo⁴¹, ed è tuttora aperta la sfida per gestire i fattori di rischio cardio-metabolico e individuare le priorità nel percorso verso interventi efficaci e sostenibili.

³⁸ (De Hert et al, 2009).

³⁹ (Shiers et al, 2014; Ferrara et al, 2015)

⁴⁰ (Crawford et al, 2014)

⁴¹ (Bruins et al, 2014)

LE DISPOSIZIONI ANTICIPATE DI TRATTAMENTO NEI SERVIZI DI SALUTE MENTALE

La Legge 219 del 22.12.17 (“Norme in materia di consenso informato e disposizioni anticipate di trattamento”), entrata in vigore il 31.01.18, ha rappresentato un significativo passo in avanti sul piano dei diritti civili in Italia, in quanto garantisce una esplicita tutela delle decisioni personali riguardanti i trattamenti sanitari, presenti e futuri, cui accettare o rifiutare di sottoporsi (dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie per assumere tali decisioni). Anche se il dibattito che ha preceduto ed accompagnato l’iter di approvazione della legge si è concentrato quasi esclusivamente sul “fine vita”, le norme appena approvate hanno ambiti di applicazione molto più ampi, in quanto riguardano tutte le situazioni in cui è prevedibile *“un’eventuale futura incapacità di autodeterminarsi”* e la possibilità di nominare un *“fiduciario, che ne faccia le veci”* in quei frangenti. Uno degli ambiti di applicazione della nuova Legge è quello della salute mentale.

Sul piano internazionale, le Disposizioni (o Direttive) Anticipate di Trattamento (DAT) sono già state approvate ed utilizzate in molti Paesi e sono già state adottate in salute mentale, a partire dall’inizio degli anni 90⁴². Le principali finalità di applicazione sono state rappresentate, finora, dalla prevenzione delle ricadute e dalla riduzione degli interventi coercitivi (come i TSO). Entrambe queste finalità sono state fatte proprie dalle principali associazioni di utenti e familiari, che chiedono di essere considerati partner imprescindibili rispetto alle decisioni che li riguardano, soprattutto in situazioni critiche.

Anche se esistono ricerche che le hanno considerate alla stregua di un intervento terapeutico, od assistenziale, e ne hanno valutato l’impatto in termini di esiti⁴³, il valore delle DAT va molto al di là della loro efficacia “terapeutica”. Analogamente a quanto accaduto negli altri campi della medicina, il rispetto delle preferenze e delle priorità dei pazienti è diventato un imperativo etico, per gli operatori sanitari⁴⁴. Le DAT possono rappresentare quindi un’occasione preziosissima per costruire percorsi terapeutici pienamente condivisi, che includano tutti i dettagli relativi alla gestione concordata delle situazioni critiche (come le recidive o le fasi di “rottura” degli accordi) e che vedano la piena partecipazione delle persone significative della rete sociale dell’interessato (in particolare, del suo “fiduciario”).

Qualcosa di simile è già presente, nelle pratiche dei Dipartimenti di Salute Mentale: i contratti di cura sono già entrati a far parte, in alcune Regioni Italiane (come l’Emilia-Romagna), delle procedure cliniche *evidence-based* da garantire in modo costante all’interno di uno specifico percorso di cura. Nel caso dell’Emilia-Romagna, ciò avviene per tutti i pazienti con un Disturbo Borderline di Personalità, siano essi seguiti ambulatorialmente, siano essi collocati in strutture terapeutiche o riabilitative. All’interno di questo contratto, si definiscono sia le scelte a breve termine che le scelte anticipabili (ad es. come gestire il discontrollo degli impulsi – il cosiddetto *joint crisis planning*). Le DAT, per molti aspetti, rappresentano una delle forme che potrà assumere, nel prossimo futuro, un contratto di cura, per tutte le situazioni a rischio di crisi future in cui è necessario un negoziato trasparente (che coniughi le proposte terapeutiche e le esplicite preferenze dei diretti interessati: utenti, familiari ed altri significativi).

Uno dei contenuti della Legge 219 che può facilitare un coinvolgimento attivo dei professionisti nella formulazione delle DAT è quello dell’assunzione esplicita di responsabilità da parte del soggetto che le propone e le sottoscrive.

⁴² (Appelbaum, 1991; Swanson et al, 2000; Zelle et al, 2015)

⁴³ (Campbell e Kisely, 2009)

⁴⁴ (Drake e Deegan, 2009)

I possibili ambiti di applicazione nei servizi di salute mentale

I tre principali ambiti di applicazione delle DAT hanno molti elementi di contiguità, sul piano “clinico”: il principale è sicuramente rappresentato dalla prevenzione e dalla gestione preordinata e condivisa delle crisi che possono verificarsi dopo la stesura dell’accordo. Alcuni dei termini utilizzati per descrivere questi accordi, fanno, infatti, un riferimento specifico alle crisi future (*joint crisis planning*). Si propone l’utilizzo delle DAT per i seguenti gruppi di persone:

1. Le persone che soffrono di disturbi bipolari sono state le prime a considerare la necessità di uno strumento come le DAT. Le fasi critiche che determinano le conseguenze più destabilizzanti, sul piano interpersonale e sociale, sono certamente quelle euforiche; è sembrato necessario includere anche le fasi depressive, che possono generare, oltre alle scelte suicide, altre decisioni molto controproducenti (come la rinuncia volontaria al lavoro). Le persone con un disturbo bipolare sono, in genere, circondate da una rete di persone che considerano il disturbo come un ostacolo ad una relazione degna di valore e meritevole di essere proseguita. Questo aspetto relazionale facilita il loro coinvolgimento, sia sul piano del riconoscimento dei segni più precoci di recidiva, sia sul piano della ricerca degli interventi da adottare in quei frangenti, sia per l’identificazione del “fiduciario” che può intervenire in fase di crisi conclamata, assumendo le veci del diretto interessato.

2. Le persone che sono state sottoposte a ricoveri, o altre misure, coercitive sono spesso poco disponibili a proseguire un rapporto di collaborazione terapeutica con i Servizi e/o con i professionisti che hanno loro imposto forme di trattamento senza consenso. Una scelta coercitiva è una scelta con un prevedibile impatto negativo su tutta la relazione successiva. Non è raro che chi venga sottoposto ad un primo TSO mantenga, quindi, una sostanziale resistenza o diffidenza verso i professionisti e che, quindi, sia esposto ad un rischio molto elevato di vedersi riproposti ulteriori provvedimenti coercitivi. In una cornice di questo tipo, una delle possibili vie d’uscita da questa “porta girevole coercitiva” è rappresentata da un accordo trasparente sulle opzioni alternative al ricovero e sulle modalità di gestione delle situazioni critiche che hanno generato i precedenti provvedimenti coercitivi. È plausibile che, in situazioni come queste, il percorso di stesura della DAT possa essere affidato ad un “facilitatore”, che abbia una posizione di terzietà rispetto al Servizio e che possa candidarsi a svolgere, eventualmente, la funzione di “fiduciario”.

3. Le persone che desiderano intraprendere percorsi di modulazione, riduzione e sospensione dei trattamenti psicofarmacologici si trovano spesso ad affrontare le resistenze dei professionisti, che mettono in primo piano le preoccupazioni rispetto al rischio di recidive, con le implicazioni medico-legali che ne potrebbero derivare. Alcuni procedimenti penali hanno certamente contribuito ad alimentare queste preoccupazioni. Le perplessità espresse dai professionisti contribuiscono, almeno in parte, a indurre chi vuole ridurre o sospendere gli psicofarmaci a farlo in modo inappropriato (con un’interruzione brusca, o troppo rapida): ciò determina un sensibile aumento delle probabilità di recidiva. Le evidenze presentate in questo documento spiegano che è particolarmente necessario individualizzare il piano di trattamento in base alle caratteristiche ed esigenze dei pazienti, ricercando attivamente e tenendo in piena considerazione, oltre all’obiettività delle reazioni avverse, l’esperienza soggettiva della farmacoterapia, lungo tutte le fasi del percorso di cura. Ciò richiede un attento monitoraggio clinico, la partecipazione di varie figure professionali, possibilmente anche di “pari-esperti”, il coinvolgimento dei familiari e la disponibilità di interventi non farmacologici aggiuntivi o alternativi ai farmaci. Ancor prima di tutto questo, è indispensabile impostare fin dall’inizio la presa in cura sulla condivisione delle informazioni e la co-progettazione delle decisioni con pazienti e familiari.

Ogni proposta di riduzione o sospensione⁴⁵ implica, dunque, una chiara consapevolezza sul rischio di recidive ed una, conseguente, necessità di prevederne la presenza e la gestione. Inoltre, va tenuto presente quanto segnalato dalle associazioni di utenti che hanno sintetizzato le loro esperienze e le loro raccomandazioni per chi vuole intraprendere percorsi analoghi⁴⁶: i percorsi di riduzione e sospensione devono prevedere una estrema gradualità e devono essere accompagnati dalla definizione di modalità alternative di fronteggiamento delle situazioni di instabilità o di crisi.

Le DAT possono diventare lo strumento per costruire percorsi condivisi di riduzione graduale dei trattamenti farmacologici, in quanto possono offrire – a tutti i soggetti coinvolti – la possibilità di contribuire alla definizione delle tappe, delle modalità di gestione delle eventuali recidive, degli interventi non farmacologici su cui investire, in alternativa al farmaco.

⁴⁵ (Drake e Deegan, 2009)

⁴⁶ (Icarus Project, 2012)

LE RACCOMANDAZIONI

Nell'ambito delle linee guida canadesi sulla schizofrenia sono state messe a punto le raccomandazioni per la salute fisica e la sicurezza dei farmaci, adattando e modificando le raccomandazioni delle linee guida NICE e SIGN secondo il processo ADAPTE, come accuratamente descritto dagli autori negli articoli a cui si rimanda per ulteriori dettagli⁴⁷.

Le raccomandazioni sono presentate nel riquadro della pagina 21, tradotte e adattate al contesto italiano⁴⁸; a fianco di ogni raccomandazione sono indicate le linee guida di provenienza e il livello in base alle evidenze a sostegno.

Il gruppo di lavoro propone di adottare queste raccomandazioni nei CSM e negli altri servizi psichiatrici, ospedalieri e residenziali, della Regione Emilia-Romagna, affidandone l'implementazione e il monitoraggio ai DSM-DP.

In sintesi, le raccomandazioni riguardano:

- Dosaggio e politerapie (RACCOMANDAZIONI 1-2)

Un appropriato **dosaggio** degli AP è almeno altrettanto importante della scelta del farmaco. La letteratura disponibile non sostiene l'uso di dosi al di sopra o al di sotto del *range* consigliato dalle case produttrici. Una recente revisione sistematica di RCT non evidenzia vantaggi terapeutici con incrementi del dosaggio in confronto alla continuazione del dosaggio standard in monoterapia in pazienti *non responders* con disturbi schizofrenici e non ha trovato differenze in alcuna misura di esito; si può ipotizzare che questo accada per un "effetto soffitto" dovuto alla totale occupazione di tutti i recettori D₂⁴⁹. Le linee guida NICE, SIGN, canadesi e neozelandesi-australiane unanimemente segnalano la mancanza di evidenze a favore di alte dosi di AP.

Si dovrebbe iniziare il trattamento AP con il dosaggio più basso possibile e modularlo in modo cauto, lasciando abbastanza tempo tra ogni variazione per osservare una risposta. La durata del periodo di osservazione per ogni modifica del dosaggio varia in funzione dell'urgenza clinica, delle preferenze e caratteristiche fisiologiche/patologiche del paziente e delle possibili interazioni farmacologiche. Di solito si raccomandano almeno due settimane.

Anche la **politerapia** con AP (almeno 2 in associazione) non ha una consistente base di evidenze a supporto e dovrebbe essere evitata nell'uso routinario. Una recente revisione di 62 RCT non ha mostrato vantaggi delle politerapie AP rispetto alle monoterapie per quanto riguarda le ricadute, l'ospedalizzazione, le reazioni avverse, l'interruzione del trattamento o dello studio, mentre un qualche miglioramento sintomatologico forse è stato riscontrato; tuttavia la durata breve e la bassa qualità degli RCT non permette conclusioni a riguardo.

⁴⁷ (Pringsheim e Addington, 2017; Pringsheim et al, 2017)

⁴⁸ L'adattamento da parte del nostro gruppo di lavoro è consistito nell'incorporare l'originaria raccomandazione 9 (indicazione a usare Metformina in caso di obesità) nella raccomandazione successiva, più generale e riguardante l'utilizzo di linee guida su obesità, dislipidemie e diabete. Con questa modifica, le raccomandazioni qui presentate sono 13 invece delle originarie 14.

⁴⁹ (Dold et al, 2015)

La pratica di utilizzare due AP per ottenere un miglioramento sintomatologico o, a dosi medio-basse, per ridurre il rischio di effetti collaterali, richiede molta attenzione e controlli, a causa della possibilità di un aumento cumulativo dei dosaggi e di un incremento del rischio di interazioni farmacologiche.

- **Monitoraggio della salute cardiovascolare e della sindrome metabolica (RACCOMANDAZIONI 3-7)**

- **Prevenzione e gestione degli effetti collaterali (RACCOMANDAZIONI 8-9)**

Le raccomandazioni canadesi sono state integrate proponendo come strumento cardine del monitoraggio l'algoritmo presentato a pagina 22, completato dalla crono-tabella a pagina 23⁵⁰. Si sottolinea che tale strumento, del tutto coerente con il contenuto originario delle raccomandazioni, è già stato sperimentato in vari Paesi ed è stato adottato in Emilia-Romagna dalle raccomandazioni regionali per la promozione della salute e del benessere in persone all'esordio psicotico.

All'avvio del monitoraggio si raccolgono anamnesi familiare e individuale, informazioni dettagliate sui comportamenti (regime alimentare, esercizio fisico, uso di sostanze e abitudine tabagica) e i parametri di riferimento (peso, altezza, circonferenza addominale, pressione arteriosa). Il monitoraggio prevede controlli con frequenza regolare ed include l'offerta di programmi di intervento sugli stili di vita (attività fisica e sana alimentazione). L'infermiere di riferimento verifica periodicamente peso corporeo, circonferenza addominale, pressione arteriosa, rendendo partecipe il paziente, e fornisce suggerimenti relativi ad un corretto stile di vita. I referenti di ciascun caso, in collaborazione con il medico di medicina generale e/o pediatra di libera scelta, promuovono l'effettuazione degli esami ematochimici previsti dalla tabella a pagina 23, secondo le cadenze indicate e tenendo conto di eventuali anomalie dei parametri rilevati, adottando modelli di intervento approvati a livello locale, anche all'interno delle Case della Salute.

Per gli utenti che durante il trattamento con AP presentano aumento di peso si raccomanda di adottare interventi sugli stili di vita (attività fisica, cambiamenti dietetici e comportamentali, anche in riferimento ad eventuali problemi correlati al fumo, all'alcool e a sostanze d'abuso). Per gli utenti con rapido od eccessivo aumento di peso, o obesità, o livelli abnormi di lipidi, o problemi nella gestione della glicemia, sono raccomandati interventi in linea con le linee guida sull'obesità, dislipidemie e diabete.

Tale schema di monitoraggio-intervento riguarda specificamente la salute cardiovascolare e metabolica: oltre a ciò, il monitoraggio completo della salute fisica comprende la prevenzione e gestione degli altri possibili effetti collaterali, come disturbi neuro-motori, alterazioni della prolattina e aritmie (v.oltre).

I CSM si impegnano ad offrire approcci cognitivo-comportamentali, programmi di tipo psicoeducazionale individuali e di gruppo, che forniscano ai partecipanti informazioni relative alle corrette abitudini alimentari, ed interventi psicosociali orientati al tempo libero per effettuare attività fisica regolare e raggiungere uno stile di vita sano.

- **Aritmie (RACCOMANDAZIONE 10)**

Tra i rischi più gravi degli AP vi sono aritmie e morti cardiache improvvise (MCI). La causa è associata con l'allungamento del tratto Q-T dell'ECG, che può essere indotto dagli AP e da numerosi altri farmaci. Si segnala che l'incidenza di MCI sembra dose-dipendente, ed è importante controllare anche che gli AP non

⁵⁰ (Ferrara et al, 2012; Shiers et al, 2014)

siano associati ad altri farmaci che allungano il tratto Q-T ⁵¹. Il genere femminile, antibiotici e alimenti come il succo di pompelmo (per l'azione sul citocromo CYP3A4) favoriscono l'allungamento del Q-T. Aripirazolo e Paliperidone non sono risultati associati ad allungamento del Q-T.

Effetti extrapiramidali (RACCOMANDAZIONI 11-13)

Gli effetti extrapiramidali da AP consistono in disturbi neuro-motori, come le distonie acute, l'acatisia, il parkinsonismo e le discinesie tardive, tutti più frequenti con gli AP di prima generazione. Gli utenti dovrebbero essere informati del rischio di effetti collaterali extrapiramidali ed incoraggiati a riferire agli operatori di riferimento l'eventuale insorgenza di questi sintomi. I professionisti dovrebbero prestare attenzione costante all'insorgenza di questi effetti, anche quando non riferiti dagli utenti.

CLASSIFICAZIONE DEL LIVELLO DELLE RACCOMANDAZIONI IN BASE ALLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

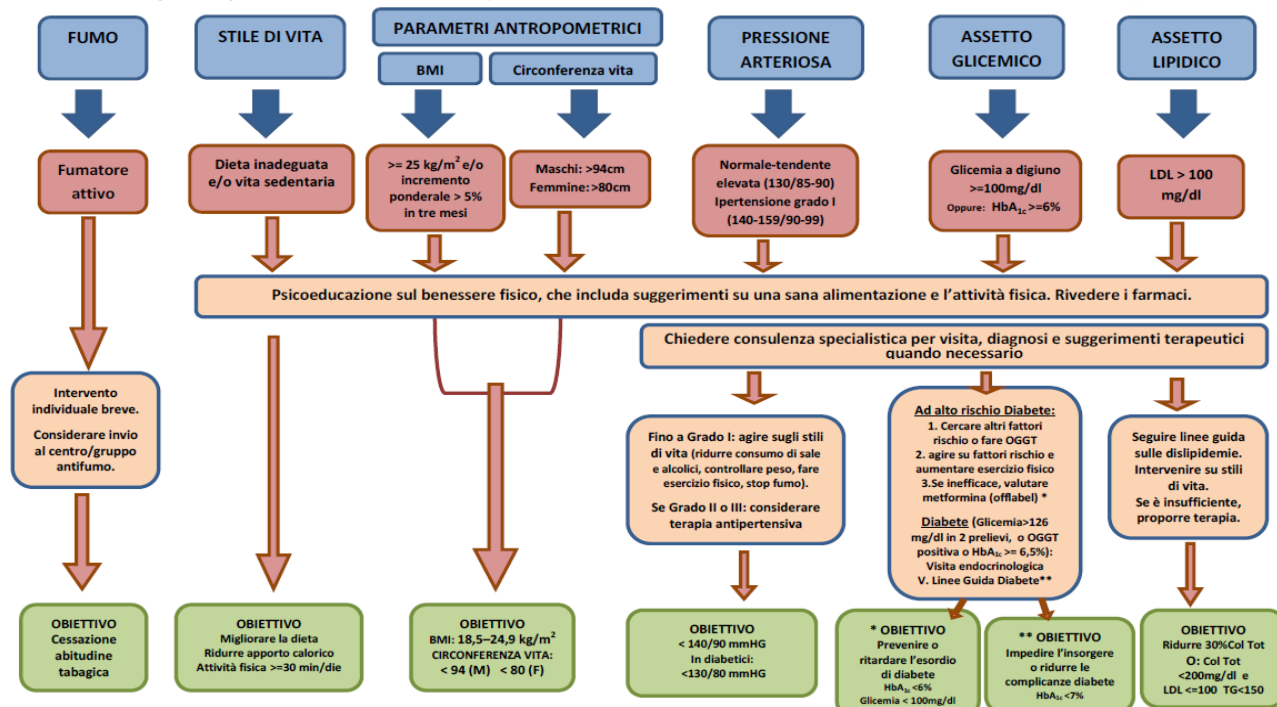
Linee Guida SIGN	A Almeno una metanalisi, revisione sistematica o studio controllato randomizzato. Evidenze scientifiche complessivamente di buona qualità e consistenza. B e C Studi clinici metodologicamente corretti, ma osservazionali e non sperimentali. La validità delle evidenze scientifiche, che decresce da B a C, è intermedia tra A e D. D Documenti come <i>case-reports</i> o opinioni di comitati di esperti. Sono comprese anche le opinioni di esperti di quella specifica area clinica. Buona pratica Buona pratica raccomandata in base all'esperienza clinica del gruppo che ha sviluppato la linea guida.
Linee Guida NICE	FORTE Quando le evidenze danno una ragionevole sicurezza che per la grandissima maggioranza dei pazienti un intervento faccia più bene che male e sia costo-efficace. NON SPECIFICATA Quando le evidenze danno una ragionevole sicurezza che un intervento faccia più bene che male e sia costo-efficace, ma altre opzioni di scelta possano essere altrettanto costo-efficaci.

⁵¹ Si rimanda alla determinazione AIFA del 28 Febbraio 2007, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 13 Marzo 2007, che stabilisce che negli stampati dei singoli AP siano esplicitate le varie controindicazioni all'uso, che sia effettuato un elettrocardiogramma all'inizio del trattamento, seguito da successivi controlli in base alle condizioni cliniche, specificando particolari cautele (es., controllo elettroliti, interazioni con altri farmaci che allungano il tratto Q-T, etc) soprattutto nell'impiego di Aloperidolo, Droperidolo e Pimozide.

LE RACCOMANDAZIONI PER LA SALUTE FISICA NELLE PERSONE CON SCHIZOFRENIA *

1. I professionisti dei servizi e gli utenti dovrebbero lavorare insieme per trovare il farmaco più appropriato al più basso dosaggio efficace. Dovrebbe esserci una dettagliata discussione con gli utenti dei potenziali benefici e rischi dei singoli farmaci. Si dovrebbe chiedere e tenere in conto per la decisione della preferenza degli utenti.
(SIGN, buona pratica)
2. Non dovrebbe esserci un uso routinario di associazioni di antipsicotici (AP). Qualora si prenda in considerazione la politerapia, vantaggi e svantaggi dovrebbero essere discussi con gli utenti.
(SIGN, buona pratica)
3. Alle persone con psicosi, specialmente a coloro che assumono AP, dovrebbe essere offerta dal loro CSM un programma integrato di attività fisica e sana alimentazione.
(NICE, raccomandazione forte)
4. Controllate regolarmente il peso e gli altri indicatori di morbidità cardiovascolare e metabolica nelle persone con psicosi.
(NICE, modificato)
5. Utilizzate lo schema consigliato di monitoraggio per la sicurezza dei farmaci antipsicotici
(v.Algoritmo per la Salute cardio-metabolica e Tabella).
(SIGN, modificato)
6. All'avvio della prescrizione di antipsicotici si dovrebbero prendere accordi specifici per il monitoraggio della salute fisica.
(SIGN, buona pratica)
7. I MMG e altri professionisti dei servizi delle Cure Primarie dovrebbero controllare la salute fisica delle persone con psicosi almeno una volta all'anno. Il controllo dovrebbe essere completo e includere una valutazione dei rischi cardiovascolari.
(NICE, modificato)
8. Per gli utenti che presentano aumento di peso durante trattamento con AP si dovrebbero adottare interventi sugli stili di vita (incluso attività fisica, cambiamenti dietetici e componenti comportamentali).
(SIGN, grado A)
9. Per gli utenti che presentano un rapido o eccessivo aumento di peso, o obesità, o livelli anormali di lipidi o problemi nella gestione della glicemia, offrite interventi in linea con le rispettive linee guida su obesità, dislipidemie e diabete.
(NICE, modificato, forte)
10. Prima di iniziare o modificare la terapia AP a seconda del farmaco scelto e della situazione clinica, si raccomanda di effettuare un ECG in particolare se:
 - Indicato nel foglietto illustrativo
 - L'esame obiettivo ha evidenziato specifici fattori di rischio cardiovascolare (es., ipertensione)
 - Vi è anamnesi personale di malattia cardiovascolare
 - Vi è anamnesi personale o familiare di allungamento Q-T
(NICE, modificato)
11. Gli utenti dovrebbero essere informati del rischio di effetti collaterali extrapiramidali e incoraggiati a riferire a ogni visita sintomi riferibili a questi. I professionisti dovrebbero prestare attenzione costante all'insorgenza di questi effetti, anche quando non riferiti dagli utenti. Si dovrebbe effettuare almeno annualmente un esame obiettivo, utilizzando preferibilmente una scala validata.
(SIGN, modificato, buona pratica)
12. Se vi è particolare preoccupazione per effetti collaterali extrapiramidali, dovrebbero essere considerati AP di seconda generazione (soprattutto olanzapina, quetiapina) o fenotiazine a bassa potenza.
(SIGN, modificato, grado B)
13. Se vi è particolare preoccupazione per l'insorgenza di discinesia tardiva, si dovrebbe impiegare un AP di seconda generazione.
(SIGN, grado B)

* Adattato e tradotto da: Pringsheim T et al. *Physical Health and drug safety in individuals with schizophrenia*. Canadian J Psychiatry, 2017, 62: 672-683



Interventi:

Counseling nutrizionale: ridurre pasti già pronti e "junk" food, ridurre introito calorico per prevenire l'incremento ponderale, evitare bevande zuccherate o succhi di frutta, aumentare l'introduzione di fibre.

Attività fisica: intervento strutturato di tipo psicoeducativo riguardo un salutare stile di vita. Consigliare attività fisica per almeno 30 minuti al giorno (ad es. camminata) o 150 minuti alla settimana.

Se inefficace, dopo 3 mesi considerare specifici interventi farmacologici (vedi box a lato).

Anamnesi e visita a seguito dell'introduzione o della rivalutazione della terapia antipsicotica.

Durante la valutazione:

Anamnesi: storia di incremento ponderale soprattutto quando è stato rapido (es. > 5% in 1 mese).
 Valutare fumo, attività fisica, anamnesi familiare (diabete, obesità, malattia cardiovascolare in parenti di primo grado con età inferiore ai 60 anni), diabete gestazionale, sindrome dell'ovaio policistico.

Visita medica: peso, altezza, circonferenza vita, PA. Per i primi due mesi di terapia il peso va rilevato ogni 2 settimane, poi ogni sei mesi.

Esami di laboratorio (a digiuno): glicemia, HbA_{1c}, assetto lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi).
 ECG: Necessario se presente un'anamnesi personale o familiare positiva per malattia cardiovascolare, o se il paziente sta assumendo alcuni farmaci noti per causare alterazioni all'ECG (es: eritromicina, antidepressivi triciclici, anti aritmici... vedi <http://credibledrugs.org/everone/composite-list-all-drugs/?rf=All>).

Lo screening non basta →

INTERVENI!

SU TUTTI I PAZIENTI NELLA "ZONA ROSSA"

Questo algoritmo riguarda i pazienti cui sono stati prescritti antipsicotici; ciò non vieta che lo stesso possa essere applicato anche ad altri pazienti in terapia con psicofarmaci differenti. NB: alcuni farmaci psicotropi (es: litio, ac. Valproico, clozapina) necessitano di esami di laboratorio specifici, non contemplati in questo algoritmo.

Il MMG e lo psichiatra lavoreranno insieme per assicurare al paziente un attento monitoraggio ed un appropriato intervento clinico, rendendo partecipe il paziente nel processo decisionale.

Il MMG sarà la figura professionale di riferimento nel seguire gli interventi sulla salute fisica.

Lo psichiatra sarà invece il responsabile degli adeguamenti della terapia antipsicotica.

Soggetti ad alto rischio di DM2

IFG e IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA_{1c} 6-6,49% (vedi pag. 7)

Età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m²

Età < 45 anni e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica
 - familiarità di primo grado per DM2 (genitori, fratelli)
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
 - ipertensione arteriosa (≥ 140/90 mmHg) o terapia antiipertensiva in atto
 - bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl)
 - nella donna, parto di un neonato di peso > 4 kg
 - basso peso alla nascita (< 2,5 kg)
 - sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'acanthosis nigricans
 - evidenza clinica di malattie cardiovascolari
- Ragazzi/le di età > 10 anni, con BMI > 85° percentile e due tra le seguenti condizioni:**
- familiarità di primo o secondo grado per DM2
 - madre con diabete gestazionale
 - segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemia, acanthosis nigricans, ovaio policistico, basso peso alla nascita)
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio

Specifici interventi farmacologici:

Linee guida Ipertensione Arteriosa: Mancia G., Fagard R, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheart/ehf151. Epub 2013 Jun 14.

Linee guida Dislipidemie: Catapano AL, Reiner Z, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011 Jul;217(1):3-46.

Linee guida Diabete:

http://www.aemmed.it/pages/lineeguida_e_raccomandazioni/

Trattamento dei soggetti a rischio di diabete:

Quando gli interventi sullo stile di vita falliscono, considerare la metformina (MMG). Nota bene che l'uso off-label deve essere ben specificato in cartella e richiede uno specifico consenso informato. Cominciare con una dose bassa es 500 mg/die a salire, se tollerata dal punto di vista gastro intestinale, fino a 1500-2000 mg/die.

Rivedere la scelta dell'antipsicotico: è la priorità se c'è un rapido incremento ponderale (es: 5 % in un mese) dopo l'inizio dell'antipsicotico oppure se si presentano dislipidemie, alterazioni della PA o della glicemia entro i primi 3 mesi. Allo psichiatra è richiesto di identificare quale antipsicotico sia il possibile responsabile di queste alterazioni metaboliche e di considerare una prescrizione differente con minori effetti collaterali. I dosaggi prescritti dovrebbero seguire le linee guida, la terapia va razionalizzata ed evitata la polifarmacoterapia, quando possibile. Ponderare bene rischi e benefici di un eventuale switch di antipsicotico. I vantaggi di uno switch verso un nuovo antipsicotico sono minimi se il paziente è in terapia da oltre un anno con beneficio clinico.

Monitoraggio della salute cardiometabolica per i pazienti con farmaci antipsicotici

FREQUENZA DEI CONTROLLI

	<i>Inizio terapia</i>	<i>Ogni due settimane per le prime 8 settimane</i>	<i>A 3 mesi</i>	<i>Annuale*</i>
Anamnesi individuale e familiare e revisione degli stili di vita (fumo, attività fisica, alimentazione)	X		X	X
Peso	X	X	X	X
Circonferenza vita	X			X
Pressione arteriosa e frequenza cardiaca	X		X	X
Glicemia a digiuno/Emoglobina glicata	X		X	X
Assetto lipidico (Colesterolo TOT, LDL, HDL; TG)	X		X	X

*Nel caso si rilevino anomalie della salute fisica, occorre mettere in atto adeguate misure e rivedere la situazione almeno ogni tre mesi.

Adattamento e traduzione da: Shiers D et al. 2014 update. *Positive Cardiometabolic Health Resource: an intervention framework for patients with psychosis and schizophrenia*. Royal College of Psychiatrists. London.

LA TERAPIA CON ANTIPSICOTICI E LA DEPRESCRIZIONE

Poiché vi è un'alta variabilità interindividuale nella risposta agli AP, sia in termini di efficacia che di tollerabilità, è particolarmente necessario che i clinici lavorino con i pazienti per trovare il miglior farmaco possibile, a un dosaggio che minimizzi l'impatto degli effetti collaterali sul funzionamento quotidiano. La scelta dell'AP dovrebbe essere sempre discussa con la persona e possibilmente con la sua famiglia, informando accuratamente sui possibili benefici ed effetti collaterali e tenendo in considerazione preferenze, aspettative ed esperienze precedenti.

Inoltre, come si può evincere dalla rassegna presentata, le evidenze a favore di trattamenti con AP a tempo indeterminato sono limitate e imperfette. Non vi è unanimità nella letteratura scientifica sulla durata ottimale del trattamento con AP e le linee guida non forniscono indicazioni omogenee sulla sua durata minima: a seconda delle varie fasi (esordio, riacutizzazioni successive, prevenzione delle ricadute a lungo termine) sono raccomandati in generale da uno a cinque anni di completa remissione prima di considerare la possibilità di interrompere il trattamento⁵².

In questo quadro di certezze relative, alcuni raccomandano un piano con disposizioni anticipate di trattamento, sviluppato in collaborazione con il paziente, la sua famiglia e le persone più vicine, da utilizzare in caso di ricadute⁵³. In ogni caso rimane più che mai fondamentale basare il trattamento con AP su alcuni fermi capisaldi⁵⁴:

- a) cura centrata sul paziente
- b) decisioni condivise
- c) coinvolgimento familiare e altri interventi psicosociali raccomandati per le psicosi
- d) prescrizioni flessibili

Questi principi sono centrali nell'approccio deprescrittivo, il cui scopo ultimo non è necessariamente di ridurre i dosaggi o il numero di composti prescritti, ma di assicurare da parte dei prescrittori un'analisi personalizzata del rapporto rischi-benefici di ogni farmaco per ogni paziente in un determinato momento, tenendo presenti le comorbidità mediche e le circostanze psicosociali⁵⁵.

Le indicazioni per deprescrivere in psichiatria sono generalmente legate a:

1. SBILANCIAMENTO DEL RAPPORTO RISCHI-BENEFICI (se i potenziali rischi superano i potenziali benefici)
2. NON ADERENZA ALLE TERAPIE (necessità di evitare rischi di sindrome da sospensione, di effetti di rimbalzo e di ricadute)
3. MANTENIMENTO DELL' ALLEANZA TERAPEUTICA (se il paziente chiede di ridurre la terapia AP)
4. PRESCRIZIONE DI POLITERAPIE

Occorre inoltre tener presente che per la deprescrizione di psicofarmaci valgono sempre alcune regole:

- Devono essere applicati precisi *step*: rivedere l'anamnesi, sollecitare le preferenze del paziente, quando possibile anche dei suoi familiari e dell'équipe, giungere a una valutazione condivisa sull'opportunità di fare un piano deprescrittivo e, se sì, sulle caratteristiche del piano.
- Gli interventi psicoterapeutici/psicosociali potenzialmente utili devono essere introdotti prima di iniziare la riduzione dei dosaggi. È utile un approccio che valorizzi le capacità di autogestione e recovery della persona secondo il modello dell'Illness Management and Recovery (IMR).
- Le riduzioni devono procedere lentamente, un farmaco alla volta, e in corso di riduzione devono essere svolti controlli regolari delle condizioni cliniche, con eventuale annullamento o rimodulazione del piano.

⁵² (SIGN, 2013; NICE, 2014; Galletly et al, 2016; Remington et al, 2017)

⁵³ (Galletly et al, 2016)

⁵⁴ Gupta e Cahill (2018)

⁵⁵ (Gupta e Cahill, 2016)

Nel riquadro viene presentato lo schema depresscrittivo di Gupta e Cahill, che si conviene di adottare, unitamente alle raccomandazioni e agli strumenti di monitoraggio descritti nelle pagine precedenti.

LA DEPRESCRIZIONE DEGLI PSICOFARMACI IN SETTE PASSI*

Step 1: Scegliere il momento giusto

- Evitate i periodi di crisi o di fase acuta di malattia
- Siate certi che l'alleanza terapeutica sia ben consolidata
- Fate attenzione se il paziente abusa di sostanze

Step 2: Effettuare una ricognizione completa della farmacoterapia

- Specificate il dosaggio, la via di somministrazione, la durata prevista e le indicazioni originarie
- Specificate gli effetti terapeutici e collaterali attuali
- Valutate le potenziali interazioni farmaco-farmaco e il rapporto rischi-benefici

Step 3: Parlare della farmacoterapia con il paziente

- Quali sono le conoscenze del paziente e le sue aspettative sui farmaci?
- Che percezione ha il paziente dei benefici e rischi di ciascun farmaco?
- Che cosa significano i farmaci per il paziente?

Step 4: Presentare la depresscrizione al paziente

- Informate il paziente delle potenziali indicazioni del processo di depresscrizione
- Richiedete pareri, preoccupazioni e aspettative
- Affrontate le ansie da parte del prescrittore, del paziente, della famiglia e dell'équipe
- Ottenete il consenso della famiglia e del caregiver

Step 5: Individuare per quale terapia sarebbe più appropriata la riduzione

- Pesate collaborativamente i pro e i contro della depresscrizione di ogni farmaco
- Richiedete le preferenze del paziente

Step 6: Sviluppare un progetto

- Stabilite la data di inizio e il tempo necessario per la riduzione
- È indicato il passaggio a un altro farmaco o formulazione?
- Rafforzate strategie alternative di tipo psicosociale per trattare i sintomi
- Informate il paziente sui possibili e previsti effetti della sospensione e sulla loro tempistica
- Concordate uno schema di monitoraggio/follow-up e un piano anti-crisi

Step 7: Monitorare e modificare, se necessario

- Modificate la velocità di riduzione (in caso di perplessità del paziente o se intervengono sintomi da sospensione o da ricadute o eventi stressanti)
- Trattate la sindrome da sospensione o la ricaduta **

* Sebbene per la depresscrizione occorra considerare l'intera terapia assunta dalla persona, gli psichiatri dovrebbero concentrare sforzi sulla psicofarmacoterapia, e favorire la depresscrizione di altri farmaci attraverso il coordinamento con i MMG.

** Spesso vengono attribuiti a ricadute quelli che sono propriamente sintomi "da rimbalzo", conseguenti alla sospensione o riduzione troppo veloce dell'AP, caratterizzati da inquietudine, ansia, agitazione, disforia, insonnia. Tale quadro sintomatologico può causare molto disagio e preoccupazione, e può a sua volta innescare una vera propria riacutizzazione della psicosi. È perciò particolarmente importante procedere con molta lentezza nel processo depresscrittivo e, nel caso si manifestino questi sintomi, porre molta attenzione alla diagnosi differenziale tra ricaduta e sospensione, coinvolgendo il paziente e la sua famiglia nella valutazione della situazione e degli interventi da intraprendere [ndr].

IMPLEMENTAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICATORI DI MONITORAGGIO

Sono state individuate alcune azioni formative e organizzative, da attivare in tutti i DSM-DP per facilitare l'implementazione locale delle presenti raccomandazioni e sperimentare in tutta la Regione una base operativa comune:

1. Eventi formativi nei DSM-DP

In continuità con la formazione a livello regionale iniziata in collaborazione con SIEP nel 2018, è previsto un incontro in ogni DSM-DP con i prescrittori e figure infermieristiche dei CSM, allo scopo di illustrare le presenti raccomandazioni. Per creare una sinergia ottimale, altri incontri formativi sul tema degli antipsicotici possono essere in futuro programmati e inseriti nei Piani Aziendali della Formazione, eventualmente in collaborazione con i Dipartimenti Farmaceutici e/o con Dipartimenti Universitari.

2. Individuazione di facilitatori medico-infermieristici in ogni DSM-DP

Per facilitare l'implementazione, in ogni DSM-DP è prevista l'individuazione di almeno due psichiatri e due infermieri, a cui dovrebbero essere attribuite funzioni di coordinamento locale e raccordo con le équipes. Ciò allo scopo di valutare l'andamento, pianificare gli incontri di verifica ed eventuali ulteriori momenti formativi, segnalare le criticità, curare la diffusione dei report annuali di controllo.

3. Declinazione operativa delle modalità organizzative con cui assicurare il monitoraggio-intervento.

Alle figure infermieristiche sarà affidato un ruolo chiave nella gestione del monitoraggio cardio-metabolico, in stretta collaborazione con i MMG e le Case della Salute.

Sarà possibile variare l'organizzazione interna ai CSM in base alle specificità locali e in relazione ad altri eventuali progetti attivati localmente sulla farmacoterapia (come ad esempio, il progetto "Farmaci e famiglie" a Bologna, o precedenti audit dipartimentali in Romagna).

4. Coinvolgimento dei Dipartimenti Cure Primarie e dei MMG

Eventi formativi congiunti con i Dipartimenti di Cure Primarie devono essere realizzati in ogni Azienda USL nel triennio 2019-2021, allo scopo di condividere con i MMG i motivi e gli scopi delle raccomandazioni sulla tutela della salute fisica e cardio-metabolica e delimitare gradualmente con i MMG i rispettivi compiti anche in rapporto all'organizzazione locale nelle Case della Salute. Saranno opportuni protocolli operativi per l'effettivo conseguimento di una proficua collaborazione.

5. Partecipazione di rappresentanti di utenti e familiari.

Nelle sedi dipartimentali saranno svolti periodici incontri di verifica, a cui dovrà essere assicurata la partecipazione di rappresentanti di utenti e familiari. Laddove possibile è auspicabile che utenti-familiari esperti, o facilitatori sociali, partecipino al lavoro all'interno delle équipes, dopo adeguata formazione locale sul tema della farmacoterapia con antipsicotici. Alle riunioni dei Comitati Utenti Familiari Operatori (CUFO) aziendali saranno svolte analisi e discussioni periodiche con i professionisti e responsabili dei CSM sull'andamento dell'implementazione.

6. Valutazioni periodiche in sede di Consulta Salute Mentale.

La Consulta regionale della Salute Mentale esaminerà e discuterà le evidenze e le esperienze riportate, così come i report annuali prodotti dal Servizio Assistenza Territoriale sulla base dei dati pervenuti dai DSM-DP, proponendo eventuali azioni correttive.

A queste azioni possono naturalmente affiancarsene altre, individuate e decise nelle sedi dipartimentali, sulla base delle risorse, esigenze e caratteristiche del contesto organizzativo e partecipativo locale.

Si propone di impiegare questo cruscotto di indicatori per monitorare l'implementazione a livello dipartimentale. I rapporti annuali saranno elaborati a livello locale dalle AUSL e a livello regionale dal Servizio Assistenza territoriale. In base all'analisi dei risultati, si prevede di rivedere indicatori e standard dopo tre anni di applicazione delle raccomandazioni.

Criteri di selezione

Utenti con disturbi schizofrenici (Codici ICD9-CM: 295*. Codici ICD-10: F20*, F25*) età < 65 anni, in trattamento con AP per più di 1 anno presso i CSM.

Fonte dati

- Cartella informatizzata dei Dipartimenti Salute mentale e dipendenze patologiche della Regione Emilia-Romagna (CURE)
- Flusso informativo del DSM-DP

Frequenza rilevazione

La rilevazione verrà effettuata a partire dall'attivazione di CURE in tutti i servizi di salute mentale adulti della regione. Il monitoraggio degli indicatori avverrà dal primo anno, mentre il raggiungimento degli standard verrà monitorato entro tre anni dall'attivazione della cartella informatizzata CURE.

INDICATORI	STANDARD
1. Almeno un BMI rilevato in cartella nell'anno	> 50% assistiti
2. Anamnesi familiare o individuale per diabete mellito riportata in cartella	Osservativo
3. Valorizzazione del trattamento Controllo periodico dello stato di salute fisica nel progetto individualizzato	> 50% assistiti
4. Almeno un trattamento psicologico o di inclusione sociale in corso nell'anno tra: • Trattamento clinico-psicologico • Trattamento clinico-psicoterapeutico • Trattamento psicoeducativo e di supporto • Gruppo clinico o di supporto • Trattamenti socio-riabilitativo formazione e/o lavoro • Trattamenti socio-riabilitativo casa-abitare • Trattamenti socio-riabilitativo socialità-espressività • Trattamento semiresidenziale sanitario • Trattamento residenziale socio-sanitario o educativo • Trattamento semiresidenziale socio-sanitario o educativo	> 40% assistiti
5. Evidenza in cartella della condivisione del progetto individualizzato tramite la firma dell'assistito	> 30% assistiti
6 Ultima prescrizione di terapia AP immodificata (cioè rinnovata senza alcuna modifica) da più di 3 anni	≤30% assistiti
7. Report regionale con i risultati annuali dei DSM-DP	Annuale

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Alabed S et al. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, CD000203.
- Appelbaum P. Advance directives for psychiatric treatment. Hospital and Community Psychiatry, 1991, 42: 983-984
- Bergman H et al. Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Health Technology Assessment, 2017,21: 1-218. DOI: 10.3310/hta21430
- Bergman H et al. Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, CD000459
- Breggin P. La sospensione degli psicofarmaci. Un manuale per i medici prescrittori, i terapeuti, i pazienti e le loro famiglie. Fioriti Editore, Roma, 2018.
- Brown S et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br J Psychiatry, 2010, 196: 116-121
- Bruins J et al. The effects of lifestyle interventions on (long-term) weight management, cardiometabolic risk and depressive symptoms in people with psychotic disorders: a meta-analysis. PLoS ONE, 2014, 9, e112276
- Buchanan RW et al. The 2009 Schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophrenia Bulletin, 2010, 36: 71-93
- Caemmerer J et al. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. Schizophrenia Research, 2012, 140: 159-168
- Campbell LA, Kisely SR. Advance treatment directives for people with severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, CD005963.
- Carbon M et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. World Psychiatry, 2018, 17: 330-340
- Correll CU et al. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry, 2018, 17: 149-160
- Crawford MJ et al. Assessment and treatment of physical health problems among people with schizophrenia: national cross-sectional study. Br J Psychiatry, 2014, 205: 473-477
- De Hert M et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness. Position statement from the European Psychiatric Association. European Psychiatry, 2009, 24: 412-424. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933809000170>)
- Dold M et al. Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophrenia Research, 2015, 166: 187-193
- Drake RE, Deegan PE. Shared decision making is an ethical imperative. Psychiatric Services, 2009, 60: 1007
- Ferrara M et al. Strategies to implement physical health monitoring in people affected by severe mental health illness: a literature review and introduction to the Italian adaptation of the positive cardiometabolic health algorithm. Journal of Psychopathology, 2015, 21: 269-280

Foley D, Morley K. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68: 609-616

Galletly C et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2016, 50: 410–472

Gardner-Sood P et al. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 2015, 45: 2619-2629

Gillard S, Holley J. Peer workers in mental health services: literature overview. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2014, 20: 286–292

Grassi G et al. Quando il pari vince. Esperienze di supporto tra pari a Reggio Emilia e Bologna. *Sestante*, 3: 36-39

Gupta S et al. Deprescribing antipsychotic medications in psychotic disorders: how and why? *Current Psychiatry Reviews*, 2018, 14: 26-32

Gupta S, Cahill JD. A prescription for “deprescribing” in psychiatry. *Psychiatric Services*, 2016, 67: 904-907

Haddad PM et al. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia; challenges and management strategies. *Patient Related Outcome Measures*, 2014, 5: 43-62

Harrow M, Jobe TH. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophrenia Bulletin*, 2013, 39: 962-965

Harrow M et al. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine*, 2014, 44: 3007-3016

Hasson-Ohayon I et al. A randomized controlled trial of the effectiveness of the Illness Management and Recovery Program. *Psychiatric Services*, 2007, 58:1461-1466.

Hayes JF et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. *Br J Psychiatry*, 2017, 211: 175-181

Hjorthøj C et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4: 295-301

Hirsch L et al. Second generation antipsychotic and metabolic side effects: Canadian population-based study. *BJPsych Open*, 2018, 4: 256-261

Ho BC et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68: 128–137

Icarus Project. Guida alla riduzione degli psicofarmaci (versione italiana) 2012. (<http://www.willhall.net/files/ComingOffPsychDrugsHarmReductGuide-Italian.pdf>)

Kane JM et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from NMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*, 2016, 173: 362-372

Kemp V, Henderson AR. Challenges faced by mental health peer support workers: peer support from the peer supporter’s point of view. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 2012, 35: 337-340

Kerkemeyer L et al. Effectiveness and cost-effectiveness of an integrated care program for schizophrenia: an analysis of routine data. *Eur Arch Psychiatry. Clin Neurosci*, 2018, 268: 611-619

Kotov R et al. Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: evidence from the Suffolk County Mental Health Project. *Am J Psychiatry*, 2017, 174: 1064-1074

Larsen-Barr M et al. Attempting to discontinue antipsychotic medication: withdrawal methods, relapse and success. *Psychiatry Research*, 2018, 270: 365-374

Lehman AF et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 1-56
(https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf)

Leucht S et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of systematic reviews*, 2012, CD008016.

Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2013, 382: 951-962

Leucht S et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry*, 2017, 174: 927-942

Magliano L, Piazza A. Lo stigma nei confronti delle persone con disturbi mentali gravi: implicazioni per la tutela della salute fisica e per il sistema sanitario. *Politiche Sanitarie*, 2018, 19: 23-31

Marder SR, Zito MF. Will I need to take these medications for the rest of my life? *World Psychiatry*, 2018, 17: 165-166

Moilanen J et al. Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication – A 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *European Psychiatry*, 2013, 28: 53-58

Moncrieff J. Antipsychotic maintenance treatment: time to rethink? *PLOS Medicine*, 2015, 1-7

Moncrieff J, Steingard S. A critical analysis of recent data on the long-term outcome of antipsychotic treatment. *Psychological Medicine*, 2019, 49: 750-753 (<https://doi.org/10.1017/S0033291718003811>)

Mueser KT et al. Illness Management and Recovery: A review of the research. *Psychiatric Services*, 2002, 53: 1272-1284.

Mueser KT et al. The Illness Management and Recovery Program: rationale, development, and preliminary findings. *Schizophrenia Bulletin*, 2006, 32 S1: S32-S43.

Murray R et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*, 2016, 209: 361-365

Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, Suppl 1: 83-96

National Institute of Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE CG178. 2014 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>)

Nordentoft M et al. Excess Mortality, Causes of Death and Life Expectancy in 270,770 Patients with Recent Onset of Mental Disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS ONE* 2013; 8: e55176. doi:10.1371/journal.pone.0055176

Ortiz-Orendain J et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, CD009005.

Piazza A et al. L'impiego dei farmaci antipsicotici nei Centri di Salute Mentale. Una valutazione condivisa tra professionisti, utenti e familiari. Sestante, 2018, 5: 28-31

Pope A et al. Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic medication: survey of methods used. Br J Psychiatry, 2010, 197: 67-72

Pringsheim T, Addington D. Canadian Schizophrenia Guidelines: Introduction and Guideline Development Process. Canadian J Psychiatry, 2017, 62: 586-593

Pringsheim T et al. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia. Canadian J Psychiatry, 2017, 62: 672-683

Remington G et al. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. Canadian J Psychiatry, 2017, 62: 604-616

Ruggeri M et al. Feasibility and effectiveness of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis: results from the cluster-randomized controlled GET UP Piano trial in a catchment area of 10 million inhabitants. Schizophrenia Bulletin, 2015, 41: 1192-1203

Rummel-Kluge C et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research, 2010, 225-233

Rummel-Kluge C et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side-effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophrenia Bulletin, 2012, 38:167-177

Saha S et al. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? Arch Gen Psychiatry, 2007, 64: 1123-1131

Salerno A et al. Wellness Self-Management: An adaptation of the Illness Management and Recovery Program in New York State. Psychiatric Services, 2011, 62:456-458.

Salyers MP et al. Implementing the Illness Management and Recovery Program for consumers with severe mental illness. Psychiatric Services, 2009, 60:483-490

Servizio Salute Mentale, Dipendenze Patologiche e Salute nelle Carceri. Linee di indirizzo per il trattamento dei Disturbi Gravi di Personalità. Regione Emilia-Romagna, 2013, Circolare 7 del 29.5.2013. (https://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/leggi/regionali/linee-guida/disturbi_gravi_personalita_lineee.pdf)

Servizio Assistenza Territoriale. Raccomandazioni regionali per la promozione della salute e del benessere nelle persone con esordio psicotico. Regione Emilia-Romagna, 2016, Circolare 2 dell'11.04.2016 (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/salute-mentale-e-dipendenze/documentazione>)

Shiers DE et al. Positive Cardiometabolic Health Resource: an intervention framework for patients with psychosis and schizophrenia. 2014 update. Royal College of Psychiatrists, London.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. SIGN publication 131, 2013 (<http://www.sign.ac.uk>)

Soares-Weiser K et al. Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1997, CD000204.

Soares-Weiser K et al. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011, CD000209.

Soares-Weiser K et al. Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, CD000208

Swanson JW et al. Psychiatric Advance Directives: An Alternative to Coercive Treatment? *Psychiatry*, 2000, 63: 160-172 DOI:10.1080/00332747.2000.11024908

Takeuchi H et al. One-year symptom trajectories in patients with stable schizophrenia maintained on antipsychotics versus placebo: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2017, 211: 137-143

Tammenmaa-Aho I et al. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, CD000207.

Tarricone I et al. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 2010, 40: 187-200

Tibaldi G, Piazza A. Uso appropriato degli psicofarmaci. Appropriatelyzza dei trattamenti con farmaci antipsicotici: less is more? Nuova Rassegna Studi Psichiatrici, 2017, Vol. XV (<http://www.nuovarassegnastudipsichiatrici.it/attachments/vol-15/NRSP-Vol.15-Uso-appropriato-degli-psicofarmaci.pdf>)

Tibaldi G. Il gioco vale la candela? Riconsiderare l'uso degli antipsicotici alla luce delle evidenze sugli esiti derivanti dal loro utilizzo a lungo termine. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 2016, 115: 43-63

Tiihonen J et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 2009, 374: 620-627

Torniainen M et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2015, 41: 656-663

Tosh G et al. Physical health care monitoring for people with serious mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, CD008298

Tse L et al. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13: 395-406

Wahlbeck K et al. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry*, 2011, 199: 453-458.

Weinmann S et al. Brain atrophy and antipsychotic medication – A systematic review. *European Psychiatry*, 2015, 30, S1, 65.

Wunderink L et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/ discontinuation or maintenance treatment strategy. Long-term follow-up of a 2-years randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70: 913-920

Zelle H et al. Advance directives in mental health care: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry*, 2015, 14: 278-280

APPENDICE - PERCORSO BIBLIOGRAFICO RAGIONATO

a) EFFICACIA DEGLI ANTIPSICOTICI NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI PSICOTICI

Hui CLM et al. Long term effects of discontinuation from AP maintenance following First Episode Psychosis. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5: 432-442

Kishimoto T et al. Long-Acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia Bulletin*, 2014, 40: 192–213

Kishimoto T et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44: 603–619

Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry*, 2008, 192: 161-163

National Institute of Clinical Excellence. Appendix A: summary of evidence from surveillance. 4-year surveillance – Psychosis and schizophrenia in adults (2014) NICE guideline CG178. 2017 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/appendix-a-summary-of-evidence-from-surveillance-pdf-4661271326>)

Thompson A et al. Maintenance antipsychotic treatment versus discontinuation strategies following remission from first episode psychosis: systematic review. *BJPsych Open*, 2018, 4: 215-225

Tiihonen J. Real-world effectiveness of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134: 371–373

Tiihonen J et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74: 686-693

Tiihonen J et al. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *AJP in advance*, 2018 (<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17091001>)

Whale R et al. Effectiveness of antipsychotics used in first-episode psychosis: a naturalistic cohort study. *BJPsych Open*, 2016, 2: 323-329

Zhao YJ et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open*, 2016, 2: 59-66

b) FATTORI DI RISCHIO, REAZIONI AVVERSE, MORBIDITÀ E MORTALITÀ

Belgamwar RB, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, CD006622

De Hert M et al. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophrenia Research*, 2010, 117: 68-74

Galletly C et al. Cardiometabolic risk factors in people with psychotic disorders: The second Australian national survey of psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2012, 46: 753–761.

Goff DC et al. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2017, 174: 840-849

Moncrieff J, Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychological Medicine*, 2010, 40: 1409-1422

Moncrieff J. Inconvenient truths about antipsychotics should not be swept under the carpet: a response to Goff et al., 2017 (<https://joannamoncrieff.com/2017/05/08/inconvenient-truths-about-antipsychotics-should-not-be-swept-under-the-carpet-a-response-to-goff-et-al/>)

Moncrieff J. Research on a 'drug-centred' approach to psychiatric drug treatment: assessing the impact of mental and behavioural alterations produced by psychiatric drugs. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2018, 27: 133-140

Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychological Medicine*, 2009, 39: 1763-1777

Schneider-Thoma J et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5:653-663.

Vermeulen J et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 2017, 47: 1-12

Sito di consultazione dei farmaci che allungano il tratto QT, CredibleMeds® AZCERT (<https://crediblemeds.org>)

c) APPROCCI E TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI PER I DISTURBI MENTALI GRAVI

Anthony WA. Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990s. *Psychosocial Rehabilitation Journal*, 1993, 16: 11-23

Anthony WA et al. *Riabilitazione psichiatrica*, Roma, CIC Internazionali, 2003

Bellack AS et al. *Social Skills Training per il trattamento della schizofrenia*, Torino: Centro Scientifico Editore, 2003

Bond GR et al. Generalizability of the Individual Placement and Support (IPS) model of supported employment outside the US. *World Psychiatry*, 2012, 11: 32–39

Burns AMN et al. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatric Services*, 2014, 65: 874-880

Carozza P. *La psichiatria di comunità tra scienza e soggettività*, Milano, Franco Angeli, 2010

Carozza P. *Dalla centralità dei servizi alla centralità della persona*, Milano, Franco Angeli, 2014

Chilvers R et al. Supported housing for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, CD000453

Crawford MJ et al. Group art therapy as an adjunctive treatment for people with schizophrenia: A randomized controlled trial (MATISSE). *Health Technology Assessment*, 2012, 16: 1–76.

Davidson L. *Living outside mental illness. Qualitative studies of recovery in schizophrenia*, New York: New York University Press, 2003

Davidson L et al. *Recovery from Severe Mental Illness*, vol. 1, Boston, Center of Psychiatric Rehabilitation, 2005

- Freeman AM et al. Open Dialogue: A Review of the Evidence. Psychiatric Services, 2018 (<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800236>)
- Harvey C, O'Hanlon B. Family psycho-education for people with schizophrenia and other psychotic disorders and their families. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2013, 47: 516–520
- Jauhar S et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. Br J Psychiatry, 2014, 204: 20-29
- Jones C et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012, CD008712.
- Leete, E. (1989). How I perceive and manage my mental illness. Schizophrenia Bulletin, 15, 197-200.
- Morrison AP et al. Antipsychotic drugs versus cognitive behavioural therapy versus a combination of both in people with psychosis: a randomized controlled pilot and feasibility study. Lancet Psychiatry, 2018, 5: 411-423
- Mueser KT. Is More Rigorous Research on “Open Dialogue” a Priority? Psychiatric Services, 2019,70:1 doi: 10.1176/appi.ps.70101
- Okpokoro U et al. Family intervention (brief) for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, CD009802
- Olson M et al. The key elements of dialogic practice in Open Dialogue. The University of Massachusetts Medical School. Worcester, MA. Traduzione italiana a cura di M. Macario et al. 2014 (<http://umassmed.edu/psychiatry/globalinitiatives/opendialogue/>)
- Pharoah F et al. Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, Issue 12, CD000088
- Ramsay CE et al. Life and treatment goals of individuals hospitalized for first-episode nonaffective psychosis. Psychiatry Research, 2011, 189: 344–348.
- Razzaque R, Stockmann T. An introduction to peer-supported open dialogue in mental healthcare. BJPsych Advances, 22: 348-356. doi:10.1192/apt.bp.115.015230
- Seikkula J et al. Treating psychosis by means of open dialogue. In S. Friedman, *The reflecting team in action: collaborative practice in family therapy*. 1995 New York, NY: The Guilford Press.
- Sin J, Norman I. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: a mixed-method systematic review. J Clin Psychiatry, 2013, 74: e1145-e1162. doi: 10.4088/JCP.12r08308
- Sin J et al. Psychoeducation for siblings of people with severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, CD010540
- Slade M et al. Partnering for Recovery in Mental Health: A Practical Guide to Person-centered Planning, Oxford, Wiley-Blackwell, 2014
- U.S. Department of Health and Human Service - S.A.M.H.S.A. Guiding principles and elements of recovery-oriented system of care: what do we know the research?, Rockville, Center for Mental Health Service, 2009
- U.S. Department of Health and Human Service - S.A.M.H.S.A. Illness Management and Recovery Evidence-Based Practices (EBP) KIT, Rockville: Center for Mental Health Service, 2009

U.S. Department of Health and Human Service - S.A.M.H.S.A. Recovery to practice. Frequently Asked Questions (FAQs), Rockville, Center for Mental Health Service, 2011

Van der Meer L, Wunderink C. Contemporary approaches in mental health rehabilitation. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2019, 28: 9–14. (<https://doi.org/10.1017/S2045796018000343>)

Xia J et al. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, CD002831

Zhao S et al. Psychoeducation (brief) for people with serious mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, CD010823

d) CONDIVISIONE DELLE SCELTE TERAPEUTICHE E SUPPORTO TRA PARI

Duncan E et al. Shared decision making interventions for people with mental health conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, CD007297

Pedley R et al. Qualitative systematic review of barriers and facilitators to patient-involved antipsychotic prescribing. *BJPsych Open*, 2018, 4: 5-14

Pitt V et al. Consumer-providers of care for adult clients of statutory mental health services. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, CD004807

Puschner B et al. Clinical decision making and outcome in routine care for people with severe mental illness (CEDAR): study protocol. *BMC Psychiatry*, 2010, 10: 90

Shepherd A et al. Consultant psychiatrists' experiences of and attitudes towards shared decision making in antipsychotic prescribing, a qualitative study. *BMC Psychiatry*, 2014, 14: 127

Slade M. Implementing shared decision making in routine mental health care. *World Psychiatry*, 2017, 16: 146–53

Trachtenberg M et al. Peer support in mental health care: Is it good value for money? *Centre for Mental Health*, 2013 (<http://s.iriss.org.uk/1VUlc8L>)

e) INTERVENTI PER TUTELARE LA SALUTE FISICA

Happell B et al. Filling the gaps and finding our way: family carers navigating the healthcare system to access physical health services for the people they care for. *Journal of Clinical Nursing*, 2017, 26: 1917-1926

Holt R et al. Structured lifestyle education for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first-episode psychosis (STEPWISE): randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2019, 214: 63-73

Lawns S et al. Exploring the Potential for Family Carers to Support People With Mental Illness to Stop Smoking. *Journal of Dual Diagnosis*, 13: 52-59

Mishu MP et al. Factors associated with regular physical activity participation among people with severe mental ill health. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2018 (<https://doi.org/10.1007/s00127-018-1639-2>)

Naslund JA et al. Lifestyle interventions for weight loss among overweight and obese adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2017, 47: 83–102

Onwumere J et al. Physical Health Problems in Psychosis: Is It Time to Consider the Views of Family Carers? *Frontiers in Psychiatry*. 2018, 9: 668. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00668

Osborn D et al. Clinical and cost-effectiveness of an intervention for reducing cholesterol and cardiovascular risk for people with severe mental illness in primary care: a cluster randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5: 145-154

Schroeder SA. Smoking cessation should be an integral part of serious mental illness treatment. *World Psychiatry*, 2016, 15: 175-176.

Speyer H et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry*, 2016, 15: 155-65

Stroup TS et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from Olanzapine, Quetiapine, or Risperidone to Aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry*, 2011, 168: 947-956

Vancampfort D et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 2017, 16: 308-315

Vancampfort D et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*, 2019, 18: 53-66

f) LINEE GUIDA E INDICATORI NAZIONALI

Conferenza Unificata Stato-Regioni. Definizione dei percorsi di cura da attivare nei Dipartimenti Salute Mentale per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i disturbi di personalità. 2014. (http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2461)

Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) Gli interventi precoci nella schizofrenia. 2009. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_714_allegato.pdf)