



Sistema nazionale
per le linee guida

LINEA GUIDA

DOCUMENTO 14
ottobre 2007

Gli interventi precoci nella schizofrenia



Nota per gli utilizzatori

Le linee guida rappresentano uno strumento che consente un rapido trasferimento delle conoscenze, elaborate dalla ricerca biomedica, nella pratica clinica quotidiana. Si tratta di raccomandazioni di comportamento, messe a punto mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, che possono essere utilizzate come strumento per medici e amministratori sanitari per migliorare la qualità dell'assistenza e razionalizzare l'utilizzo delle risorse.

Le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica del singolo medico e di tutte le circostanze di contesto. Le linee guida rappresentano una sintesi delle migliori conoscenze disponibili e possono rappresentare uno strumento di aggiornamento e formazione per il medico. Spetta dunque alla competenza e all'esperienza del singolo professionista decidere in che misura i comportamenti raccomandati dalle linee guida, pur rispondendo a standard qualitativi definiti sulla base delle più aggiornate prove scientifiche, si applichino al caso clinico particolare.

SNLG 14

Gli interventi precoci
nella schizofrenia

LINEA GUIDA

Data di pubblicazione: ottobre 2007
Data di aggiornamento: dicembre 2009

Redazione
Elisa Buson, Zadig, Milano

Impaginazione
Giovanna Smiriglia

La presente linea guida è stata realizzata con il finanziamento della Direzione generale della programmazione del Ministero della salute.

Presentazione

E' recente la presa di coscienza del reale impatto sanitario e sociale delle malattie mentali, di cui la schizofrenia rappresenta un capitolo centrale, anche se per fortuna non il più diffuso. Se infatti le sindromi depressive, secondo le recenti stime dell'Organizzazione mondiale della sanità, sono fra i disturbi più comuni nella popolazione, la schizofrenia è una malattia meno frequente ma certo non rara: si stima che in Italia interessi attualmente circa 150.000 persone.

Alle manifestazioni insolite e disabilitanti della schizofrenia si aggiunge, per sovrammercato, lo stigma sociale che da sempre accompagna le psicosi: quel clima di paura, diffidenza e pregiudizio del tutto ingiustificati, che accentua l'esclusione e la sofferenza delle persone malate e delle loro famiglie, pesantemente coinvolte e afflitte dalla malattia.

E' per questo che il Ministero della salute pone particolare impegno nel superamento delle discriminazioni che ancora oggi caratterizzano i disturbi mentali, nella consapevolezza che questi disturbi si possano sempre curare, e che la cura cominci da una corretta informazione e da interventi appropriati.

E' particolarmente attesa quindi questa linea guida nazionale che concentra la sua attenzione sugli interventi precoci nella schizofrenia. Molte regioni e realtà locali, infatti, hanno avviato sperimentazioni e programmi di intervento precoce che in questa linea guida possono quindi trovare una fonte importante di puntualizzazione scientifica e organizzativa, per rendere tali interventi più consapevoli ed efficaci.

Filippo Palumbo
direttore generale alla programmazione
del Ministero della salute

Enrico Garaci
presidente Istituto superiore di sanità

PANEL MULTIDISCIPLINARE

Corrado Barbui, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

Salvatore Cappello, ASL Latina, Centro di Salute Mentale, Aprilia

Giovanni de Girolamo, Agenzia Sanitaria Regionale, Assessorato alla Salute, Regione Emilia Romagna, Bologna

Salvatore De Masi, Dipartimento di Prevenzione, Azienda USL6 Livorno

Anna Meneghelli, Dipartimento di Salute Mentale, Azienda Ospedaliera, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Giovanni Neri, Dipartimento di Salute Mentale, Azienda USL di Modena

Angelo Picardi, Reparto di Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Letizia Sampaolo, Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, Roma

GRUPPO DI STESURA DEL DOCUMENTO

Salvatore De Masi

Letizia Sampaolo

Salvatore Cappello

Angelo Picardi

Giovanni de Girolamo

Anna Meneghelli

COLLABORATORI

Andrea Alpi, Dipartimento di Salute Mentale, Azienda Ospedaliera, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Silvia Grignani, Dipartimento di Salute Mentale, Azienda Ospedaliera, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Rosaria Rosanna Cammarano, Settore Documentazione, Istituto Superiore di Sanità, Roma

GRUPPO DI FORMAZIONE PER L'ESTRAZIONE DATI

Enea Spada, Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Elena Tosti, Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, Roma

REFEREE

Mario Maj, Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN

Vincenzo Pastore, Associazione Cure Palliative di Livorno, Onlus, A.C.P.

Michele Procacci, Centro Salute Mentale UOC XIX DSM ASL Roma E

Mirella Ruggeri, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

Michele Tansella, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

Paolo Brambilla, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona; Cattedra di Psichiatria, Dipartimento di Patologia e Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Udine

SOCIETÀ SCIENTIFICHE, ASSOCIAZIONI E FORUM CONSULTATI

Associazione Italiana di Analisi e Modificazione del Comportamento e Terapia Comportamentale e Cognitiva (AIAMC)

Associazione Italiana Interventi Precoci nelle Psicosi (AIPP)

Associazione per la Riforma dell'Assistenza Psichiatrica (ARAP)

Associazione di famigliari e volontari per l'aiuto e l'informazione nel disagio mentale (ASVAP)

Associazione pazienti Difesa degli Ammalati Psichiatrici Gravi (DiAPsiGra)

Associazione Pazienti Unione Nazionale delle Associazioni per la Salute Mentale (UNASAM)

Associazione Ricerche sulla Schizofrenia (ARS)

Associazione Unitaria Psicologi Italiani (AUPI)

Fondazione Italiana per lo studio della Schizofrenia Forum per la salute mentale

Società Italiana di Epidemiologia Psichiatrica (SIEP)

Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINPF)

Società Italiana di Psichiatria (SIP)

Società Italiana di Psicopatologia (SOPSI)

Società Italiana di Riabilitazione Psicosociale (SIRP)

Società Italiana di Terapia Comportamentale e Cognitiva (SITCC)

Psichiatria Democratica

Prove di tipo**LIVELLI DI PROVA**

- | | |
|------------|---|
| I | Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati. |
| II | Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato. |
| III | Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi. |
| IV | Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi. |
| V | Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo. |
| VI | Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida. |

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- | | |
|----------|--|
| A | L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II. |
| B | Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata. |
| C | Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento. |
| D | L'esecuzione della procedura non è raccomandata. |
| E | Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura. |

Indice

Riassunto	Pag.	9
Introduzione	»	11
Epidemiologia della schizofrenia	»	11
Metodi	»	14
Costituzione del gruppo di lavoro e identificazione dei quesiti clinici	»	14
Ricerche di letteratura	»	14
Linee guida	»	15
Linee guida: criteri di selezione	»	15
Linee guida: valutazione metodologica	»	15
Revisioni sistematiche e documenti primari	»	16
Altre ricerche	»	16
Criteri di selezione e strumenti per la valutazione metodologica	»	16
Estrazione dei dati, sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni	»	16
Principi di buona pratica clinica	»	17
Revisione esterna	»	17
Aggiornamento, implementazione, monitoraggio e valutazione	»	17
Interventi precoci in soggetti a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia	»	19
Quesito A1: è utile identificare le persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?	»	20
Quesito A2: quali strumenti sono efficaci per l'individuazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?	»	22
Quesito A3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?	»	25
Quesito A4: qual è il ruolo dei trattamenti psicologici (psicoterapeutico, psicoeducativo, familiare, psicosociale) nelle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?	»	26
Quesito A5: qual è la configurazione ottimale dei servizi destinati all'individuazione e trattamento delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia (in termini di strutture, personale e modalità di intervento)?	»	28

Interventi precoci in soggetti al primo episodio psicotico	»	31
Quesito B1: qual è l'efficacia di interventi strutturati di diagnosi tempestiva e trattamento precoce di persone al primo episodio psicotico? Quali sono gli effetti della durata della psicosi non trattata (DUP) nel periodo che segue il primo episodio psicotico?	»	32
Quesito B2: quali sono gli strumenti per identificare le persone al primo episodio psicotico?	»	36
Quesito B3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone al primo episodio psicotico?	»	41
Quesito B4: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nel periodo che segue il primo episodio psicotico?	»	44
Quesito B5: qual è il ruolo dei trattamenti psicologici (psicoterapeutico, psicoeducativo, familiare e psicosociale) nel periodo che segue il primo episodio psicotico?	»	46
Quesito B6: qual è la configurazione ottimale dei servizi destinati all'identificazione e al trattamento delle persone al primo episodio psicotico e/o nel periodo che segue il primo episodio psicotico (in termini di strutture, personale e modalità di intervento)?	»	49
Appendici	»	53
Appendice 1: indicatori per la valutazione degli interventi precoci per la schizofrenia nei dipartimenti di salute mentale italiani	»	54
Appendice 2: le esperienze italiane	»	69

Riassunto

La schizofrenia può essere considerata il disturbo mentale più grave e invalidante per diverse ragioni: per la disabilità che comporta, per lo stigma che colpisce chi ne è affetto, per le difficoltà talora enormi che pone alle famiglie dei pazienti e ai servizi assistenziali.

Responsabile dell'1,1% del totale di anni di vita persi a causa della disabilità e dell'2,8% di anni vissuti in condizioni di disabilità, questo disturbo colpisce con una prevalenza nella vita pari al 4 per 1.000. Si può stimare che, solo in Italia, 245.000 persone sono o sono state affette da disturbi di tipo schizofrenico.

Oggi, il tema degli interventi precoci nella schizofrenia si trova al centro di un ampio dibattito. Sebbene sia opinione diffusa che una diagnosi precoce della malattia consenta di migliorarne la prognosi, mancano indicazioni precise in proposito.

Questa linea guida, realizzata da un gruppo di lavoro multidisciplinare sulla base delle prove disponibili in letteratura, vuole essere un contributo nel percorso di chiarificazione reso necessario dalla rilevanza della malattia e dalla presenza di ambiguità nella stessa pratica clinica. Vuole inoltre essere di supporto a tutte le categorie professionali impegnate nell'assistenza a questi pazienti.

Nella creazione della linea guida si è fatta una distinzione tra soggetti a rischio di schizofrenia e soggetti al primo episodio psicotico.

Per i primi, l'efficacia degli interventi è stata studiata assumendo come obiettivo la modifica del decorso della malattia o la prevenzione della sua insorgenza. La letteratura sull'argomento è molto ridotta, quindi non è stato possibile pervenire a chiare ed esplicite raccomandazioni in materia, nonostante la grande attenzione sull'argomento.

Per quanto riguarda i soggetti al primo episodio psicotico, invece, l'efficacia degli interventi è stata valutata ponendo come obiettivo la modifica del decorso di malattia e/o il miglioramento della sua prognosi. Le esperienze in questo ambito sono senz'altro più numerose e più strutturate, anche se non sempre conclusive. Molte delle dimostrazioni di efficacia sono indirette ed esposte per vari motivi a distorsioni (*bias*), anche se esiste una certa coerenza nei risultati della letteratura e una discreta mole di strumenti in grado di garantire diagnosi accurate e tempestive con il minimo di invasività. Tali interventi sono quindi raccomandati, ricordando l'importanza di disporre di centri dedicati e di garantire la molteplicità e l'integrazione tra i vari trattamenti.

In particolare:

- sono raccomandati programmi strutturati di identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio di schizofrenia (l'efficacia è presumibilmente mediata dalla riduzione della durata della psicosi non trattata e dalla qualità dei trattamenti che i centri dedicati sono in grado di erogare);
- si raccomanda l'impiego delle scale di valutazione, sufficientemente accurate nel for-

mulare una diagnosi di schizofrenia, per l'identificazione precoce di soggetti al primo episodio di schizofrenia;

→ si raccomanda l'uso delle tecniche di *imaging* (MRI, TC) come supporto alla diagnosi per l'identificazione dei soggetti al primo episodio psicotico;

→ si raccomanda la terapia farmacologica per il paziente schizofrenico nel periodo che segue l'esordio psicotico, vista la sua efficacia nel ridurre le ricadute;

→ sono raccomandati trattamenti di tipo psicoeducativo familiare indirizzati a singoli nuclei familiari e il *training* di competenza sociale nel periodo che segue il primo episodio psicotico;

→ si raccomanda il ricorso alla terapia cognitivo comportamentale in sinergia con altre strategie terapeutiche;

→ sono raccomandati il regime di Trattamento assertivo di comunità (Assertive Community Treatment, ACT) e le caratteristiche di multidisciplinarietà, domiciliazione e flessibilità, quali elementi indispensabili a un buon funzionamento di servizi dedicati all'identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio schizofrenico.

Il sistema di indicatori messo a punto dalla Società italiana di epidemiologia psichiatrica, presentato in appendice 1, rende misurabile il grado di applicazione delle raccomandazioni contenute in questa linea guida. Ha inoltre l'intento di favorire una valutazione sulle prassi attuate nei Servizi di salute mentale italiani e di attivare in ogni specifico Servizio una riflessione sui propri punti di forza e criticità.

Introduzione

La schizofrenia può essere un disturbo fortemente invalidante, capace di limitare l'autonomia di chi ne soffre sia nelle relazioni sociali che nello svolgimento delle normali attività quotidiane.

Inoltre, la famiglia del paziente è di solito estremamente coinvolta dalla malattia e si trova ad affrontare un gravoso carico di ansia e preoccupazione, frequentemente associato allo stigma che tale condizione tuttora comporta.

Sebbene oggi sia opinione diffusa che una diagnosi precoce della malattia consenta di migliorarne la prognosi, mancano indicazioni precise in proposito. Alcune esperienze hanno mostrato che la riduzione della durata della psicosi non trattata (DUP) è correlata a un decorso di malattia più benigno, mentre da più parti si invoca la necessità di studiare i prodromi della malattia e di individuarne i fattori di rischio.

In realtà i risultati delle diverse ricerche condotte sino a oggi sono in parte contraddittori, e le stesse conoscenze sulla storia naturale della malattia, in particolare di quella non trattata attraverso prolungate istituzionalizzazioni (come di solito avveniva in passato), sono limitate. Non è ben chiaro, inoltre, in che misura sia perseguibile l'obiettivo delle auspiccate attività di prevenzione, la cui efficacia è stata testata utilizzando *outcome* molto diversi tra loro e spesso di dubbia rilevanza.

Esiste quindi una diffusa incertezza nel *corpus* delle conoscenze in materia di interventi precoci nella schizofrenia.

Questa linea guida vuole essere un contributo nel percorso di chiarificazione, reso necessario dalla rilevanza della malattia e dalla presenza di aree di ambiguità nella stessa pratica clinica. Vuole inoltre essere di supporto a tutte le categorie professionali impegnate nell'assistenza a questi pazienti a rischio o al primo esordio di malattia, promuovendo un'alleanza terapeutica multiforme che renda possibile il formarsi di una rete assistenziale efficiente ed efficace.

Epidemiologia della schizofrenia

La schizofrenia può essere legittimamente considerata il disturbo mentale più grave per molte ragioni: per la disabilità a essa associata, per lo stigma che colpisce chi ne è affetto, per le difficoltà talora enormi che pone ai servizi assistenziali e alle famiglie dei pazienti colpiti. Essa rappresenta, quindi, un grave problema di sanità pubblica e costituisce, da Kraepelin in poi, il vero paradigma della teoria e della pratica psichiatrica. Un ampio progetto internazionale promosso dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha accertato che la schizofrenia è responsabile dell'1,1% del totale di anni di vita persi a causa della disabilità (DALYs, Disability Adjusted Life Years) e dell'2,8% complessivo di anni vissuti in condizioni di disabilità.³

Le principali ricerche condotte sino a oggi in diversi contesti socio-culturali, a cominciare dagli studi dell'OMS, hanno dimostrato che la schizofrenia è un disturbo universale, che si riscontra tanto nei paesi e nelle aree più industrializzate, quanto nei paesi in via di sviluppo e nelle aree a dominante struttura rurale. Un'ampia revisione sistematica degli studi di incidenza (N=55) (ossia il numero di nuovi casi per anno), condotti in 33 paesi e in differenti contesti socio-ambientali, ha messo in luce un tasso mediano (10%-90% quantile) di incidenza pari a 15,2 (7,7-43,0) per 100.000 abitanti.² Il tasso di incidenza è significativamente più elevato nel sesso maschile che in quello femminile, con un rapporto (valore mediano) maschi/femmine pari a 1,40. L'incidenza è altresì significativamente più elevata tra gli immigrati rispetto alle popolazioni native, con un rapporto (valore mediano) immigrati/locali pari a ben 4,6; è anche più elevata tra le persone nate in aree urbane, con un rischio proporzionalmente maggiore quanto più ampia è l'area urbana di nascita.

Per quanto riguarda la prevalenza del disturbo, gli autori di un'altra recente revisione sistematica (che ha incluso 20 studi per la stima della prevalenza nel corso della vita) hanno calcolato una stima mediana (10%-90% quantile) della prevalenza nella vita pari a 4,0 (1,6-12,1) per 1.000;⁵ tale stima è molto simile a quella riscontrata da Warner e de Girolamo in un'esaustiva analisi⁶ di 106 studi di prevalenza della schizofrenia realizzati in 27 paesi, condotti su un totale di 132 differenti campioni di popolazione. In Italia quindi, con una popolazione adulta (di età superiore a 18 anni) pari a 49 milioni di individui, si può stimare che circa 245.000 persone sono o sono state affette, in un qualche momento della loro vita, da un disturbo di tipo schizofrenico.

L'età media di comparsa del disturbo è compresa tra i 15 ed i 35 anni; tuttavia, i tre più importanti studi di coorte realizzati sino a oggi hanno riscontrato un valore mediano dell'età di insorgenza pari a 22 o 23 anni.¹ Nel sesso femminile l'esordio della malattia si manifesta di solito con un ritardo medio di 3-4 anni rispetto al sesso maschile; i tassi di prevalenza nella vita sono però sostanzialmente simili nei due sessi, così come tra aree urbane, rurali e miste. Oltre a un'età di esordio più precoce, nei maschi il disturbo tende anche a presentare un decorso più grave, con maggiori sintomi negativi, minori probabilità di guarigione e un esito complessivamente peggiore.⁴

La schizofrenia è una malattia multifattoriale, e il fattore di rischio più importante è la familiarità per il disturbo. Mentre il rischio nel corso della vita per la popolazione generale è appena inferiore all'1%, per i parenti di primo grado di un malato questo valore arriva al 6,5%, e sale oltre il 40% in caso di gemelli monozigoti. E' verosimile che esistano molti fattori genetici di rischio, ciascuno dei quali ha un effetto di ampiezza ridotta ed è relativamente comune nella popolazione generale; è verosimile anche che i pazienti ereditino parecchi fattori genetici di rischio, i quali interagiscono tra loro e con l'ambiente per produrre il disturbo schizofrenico una volta che venga superata una soglia critica.

Bibliografia

1. Kessler RC, Amminger GP et al. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20(4): 359-64.
2. McGrath J, Saha S et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 28: 2-13.
3. Murray CJ, Lopez AD et al. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994; 72(3): 495-509.
4. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ* 2007; 335(7610): 91-5.
5. Saha S, Chant D et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2(5): e141.
6. Warner R, de Girolamo G. Schizophrenia. *Epidemiology of Mental Disorders and Psychosocial Problems Vol. III*. World Health Organization, 1995.

Metodi

Costituzione del gruppo di lavoro e identificazione dei quesiti clinici

Il gruppo di lavoro multidisciplinare che ha realizzato questa linea guida comprende clinici rappresentanti delle principali discipline coinvolte nella diagnosi e trattamento precoce della schizofrenia, nonché esperti di EBM (medicina basata sulle prove di efficacia) e di metodologia di sviluppo di linee guida.

Il *panel* si è incontrato più volte fra settembre 2004 e maggio 2007 per predisporre la stesura della linea guida.

Le società scientifiche nazionali coinvolte sono state contattate in fase di stesura del documento. I documenti di lavoro intermedi, ovvero le schede di estrazione dei dati e le tabelle di sintesi, sono disponibili per consultazione sul sito www.pnlg.it.

In primo luogo, il gruppo di lavoro ha identificato i quesiti clinici e, in coerenza con questi, i criteri di inclusione e di esclusione degli studi e le parole chiave per costruire la strategia di ricerca necessaria per la consultazione delle basi di dati biomediche stabilite.

Ricerche di letteratura

Basi di dati consultate

PubMed	Embase
BIOSIS	British Nursing Index
Cinahl	Pascal
PsychInfo	Social Science Citation Index
Science Citation Index	

Range temporale: gennaio 2000 - giugno 2006

Per ciascun quesito sono state formulate strategie di ricerca, diversificate a seconda del tema trattato. La strategia completa di tutte le ricerche eseguite è disponibile sul sito www.pnlg.it.

Come filtro di ricerca principale è stato utilizzato il seguente:

1. (*Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features OR psychotic disorder*)
2. (*schizophreniform disorder* [tiab] OR psychotic disorder* [tiab] OR psychotic symptom* [tiab] OR schizotypal disorder* [tiab] OR “pre schizotypy” [tiab] OR schizotypy [tiab]*)

3. (“early prodrom* state” [tiab] OR “prodrom* phase” [tiab] OR “prior onset” [tiab] OR “early symptom*” [tiab] OR “early stage*” [tiab] OR “prodrom* patient*” [tiab] OR “early phase” [tiab] OR “early intervention*” [tiab] OR “critical period” [tiab] OR “untreated psychosis” [tiab]) OR
4. (“early course” [tiab] OR “prodrom* psychosis” [tiab] OR “early course” [tiab] OR “early schizophrenia like disorder*” [tiab] OR prepsychotic [tiab] OR latent [tiab] OR “early detection” [tiab] OR “high risk” [tiab] OR “ultra risk” [tiab]) OR
5. (“prevent* onset” [tiab] OR “delay* onset” [tiab] OR “risk mental state” [tiab] OR “criteria prodromal symptom*” [tiab] OR cops [tiab] OR “scale prodromal symptom*” [tiab] OR sops [tiab] OR “european prediction psychosis study” [tiab])
6. (prodrom* [ti] OR early [ti] OR risk [ti] OR critical [ti] OR untreated [ti])

(1 AND 6) OR (2 AND (3 OR 4 OR 5))

Linee guida

Nel marzo 2005 sono stati interrogati i principali siti di linee guida per verificare l'esistenza di eventuali documenti di interesse. Nella strategia di ricerca utilizzata non sono stati adottati filtri particolari se non quello principale, né limiti di tempo. In questo modo sono state identificate tre linee guida sul trattamento della schizofrenia: *Psychosocial interventions in the management of schizophrenia*, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 1998), *Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care*, National Institute for health and Clinical Excellence (NICE, 2002) e *American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia* (APA, 1997 aggiornato al 2004). Nessuno di questi documenti, però, ha come obiettivo primario la diagnosi e il trattamento precoce della schizofrenia.

Linee guida. Criteri di selezione

Sono state selezionate la linea guida NICE e la linea guida APA in quanto, pur non essendo focalizzate esattamente sul tema da affrontare, erano più recenti e contenevano spunti di interesse soprattutto circa il trattamento e la gestione della fase prodromica e del primo episodio psicotico.

Linee guida. Valutazione metodologica

Le linee guida selezionate sono state ottenute con il testo integrale e sottoposte a verifica di qualità metodologica ed estrazione dei dati per gli argomenti in esse trattati, ritenuti appropriati e utili per il tema della presente linea guida.

Revisioni sistematiche e documenti primari

Nell'ottobre 2005 è stata avviata l'esecuzione delle strategie di ricerca diversificate per ciascun quesito stabilito dal *panel*. Ravvisando la difficoltà di reperire revisioni sistematiche e documenti primari che trattassero esattamente il tema degli interventi precoci in schizofrenia, si è deciso di non limitare la ricerca solo a questo tipo di studi. Pertanto l'esito della consultazione fatta ha fornito materiale di qualunque tipo che è stato successivamente selezionato e valutato, sia dal punto di vista metodologico che di quello della pertinenza.

Altre ricerche

Gruppi di ricerca e singoli ricercatori sono stati contattati per ottenere informazioni su eventuali studi o progetti in corso e non ancora pubblicati, e per valutare e integrare l'elenco degli studi già identificati. Gli stessi componenti del *panel* hanno segnalato materiale bibliografico interessante non emerso dalle bibliografie ottenute dalla consultazione delle basi di dati. La bibliografia segnalata è stata inclusa se giudicata pertinente e se pubblicata nello stesso *range* temporale adottato per la ricerca primaria.

Criteri di selezione e strumenti per la valutazione metodologica

La ricerca eseguita *on line* ha originato 2.159 titoli e *abstract*, dai quali sono stati selezionati 374 titoli ritenuti pertinenti e quindi richiesti con il testo integrale. Sottoposti a ulteriore selezione, di essi solo 212 studi sono stati effettivamente utilizzati per l'estrazione dei dati. Ulteriori articoli sono stati reperiti in base alle segnalazioni del *panel*. Alla valutazione finale di tipo metodologico e di aderenza al tema della linea guida, si è deciso di includere solo 144 documenti.

La valutazione e l'estrazione dei dati di ogni singolo studio sono state eseguite con il supporto delle *checklist* metodologiche del National Institute for health and Clinical Excellence, NICE.

Estrazione dei dati, sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

Considerata la quantità degli studi esistenti sulla diagnosi e sugli interventi precoci nella schizofrenia e la difficile delimitazione dei confini dei quesiti di ricerca stabiliti, è stato deciso che l'approccio alla ricerca della letteratura fosse orientato più alla sensibilità che alla specificità, mirando a includere il maggior numero di studi possibile. Pertanto, i criteri di valutazione metodologica non sono stati orientati all'esclusione degli studi più deboli, quanto piuttosto alla loro corretta valutazione.

Le prove derivanti dai singoli studi sono state sintetizzate in apposite tabelle, specifiche per singolo quesito e per tipologia di studio. Le tabelle di sintesi adottate sono quelle predisposte da NICE o, in mancanza di tabelle appropriate, sviluppate dal *panel* a seconda del caso.

Il metodo di *grading* delle prove adottato è quello descritto nel *Manuale metodologico PNLG*¹ (http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf), che prevede sei livelli di prova (I-VI) e cinque gradi di raccomandazione (A-E) (vedi pagina 5).

L'attribuzione del livello di prova ha tenuto conto del disegno degli studi e delle valutazioni metodologiche che sono state discusse all'interno del *panel* per l'attribuzione della forza delle raccomandazioni.

Principi di buona pratica clinica

Nella gerarchia delle prove attualmente in uso, le opinioni degli esperti sono considerate come livello non elevato al quale si ricorre in assenza di prove sperimentali o per quesiti particolari. Formulare raccomandazioni sulla base dell'esperienza derivante dalla migliore pratica clinica, in aree dove la sperimentazione non è effettuabile, può peraltro risultare molto utile.^{1, 2} Questa tipologia di principi è stata adottata nella presente linea guida e viene segnalata con il seguente acronimo: BPC (Buona pratica clinica raccomandata).

Revisione esterna

Il documento definito dal gruppo di lavoro è stato inviato a esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del documento, nonché la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni. Il gruppo dei revisori è composto da cinque psichiatri e uno psichiatra-psicoterapeuta.

Aggiornamento, implementazione, monitoraggio e valutazione

Un aggiornamento della linea guida è previsto entro il 2009.

Verranno adottate tecniche multiple di diffusione del documento e di implementazione attiva, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell'iniziativa sui media e articoli sulla stampa divulgativa;
- invii postali agli assessorati alla sanità di regioni e province autonome, ASL, ospedali, medici specialisti e medici di medicina generale, *opinion leader*;
- pubblicazioni su siti internet (SNLG, ASP, società scientifiche, agenzie sanitarie, altro);
- pubblicazioni scientifiche;
- corsi di formazione ECM;

- promozione dell'adozione formale negli ospedali italiani;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali;
- adattamento della linea guida alle realtà locali, attraverso la promozione di percorsi clinici integrati a livello aziendale, con attenzione posta al superamento delle eventuali barriere all'implementazione.

Per monitorare la diffusione della linea guida su base nazionale verranno registrate tutte le iniziative di diffusione del documento.

Quali indicatori di *audit*, utili per monitoraggio dell'adozione locale della linea guida a livello aziendale, distrettuale e ospedaliero, si rimanda all'appendice I.

Bibliografia

1. Programma nazionale per le linee guida. Istituto Superiore di Sanità. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Zadig, 2002.
2. SIGN. A guideline developers' handbook. Pubblicato nel 2001 e aggiornato nel 2004. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html.

**Interventi precoci
in soggetti a rischio
o in fase prodromica
di schizofrenia**

Quesito A1: è utile identificare le persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

- **Totale studi reperiti: 290**
- **Totale studi selezionati: 59**
- **Totale estratti: 24**

Studi inclusi: 2 linee guida
1 revisione della letteratura
1 trial clinico randomizzato controllato – RCT

Definire l'utilità dell'identificare persone a rischio o in fase prodromica di schizofrenia, significa chiarire gli effetti prodotti da interventi di identificazione e trattamento precoci sull'incidenza, sul decorso e sulla prognosi del disturbo. Si tratta, in altre parole, di dimostrare che la messa in opera di tali interventi è in grado di prevenire la transizione alla psicosi conclamata o di influenzare positivamente il decorso del disturbo. Il *follow-up* minimo necessario alla dimostrazione di efficacia, inoltre, dovrebbe essere commisurato alle conoscenze esistenti in materia di storia naturale della malattia, al fine di evitare distorsioni da anticipazione diagnostica (*lead time bias*).

Le linee guida canadesi e australiane dedicate al trattamento della schizofrenia^{1,2} (segnalate da un *referee* perché non emerse dalla ricerca bibliografica) forniscono, in una speciale sezione, moderate raccomandazioni al monitoraggio dei soggetti ad alto rischio (*ultra-high-risk mental state*).

Una revisione della letteratura³ ha valutato degli studi di prevenzione primaria della schizofrenia.

I tre inclusi nella revisione (l'esperienza condotta tra il 1984 e il 1988 a Buckinghamshire, Gran Bretagna, lo studio Personal Assessment and Crisis Evaluation Service – PACE, messo a punto a Melbourne, e il Bonn Early Recognition Study) hanno indagato la transizione da fase prodromica a psicosi conclamata, senza ottenere risultati degni di nota, anche a causa dei numerosi problemi metodologici (durata del *follow-up*, uso di controlli storici, definizione di fase prodromica).

Suggerimenti indirette circa la possibilità di ridurre l'insorgenza di psicosi in soggetti a rischio di malattia, mediante l'impiego di Terapia cognitivo comportamentale (Cognitive Behavioural Therapy, CBT), provengono da esperienze⁴ basate su piccole numerosità e brevi periodi di *follow-up*.

Allo stato attuale non esistono in letteratura studi conclusivi che dimostrino l'efficacia degli interventi di identificazione di soggetti a rischio o in fase prodromica in termini di prevenzione dell'insorgenza di malattia o di miglioramento dell'evoluzione clinica della stessa.

La carenza di prove in quest'area sollecita la conduzione di studi di *follow-up* miranti alla valutazione diretta di efficacia o al perfezionamento delle conoscenze della storia naturale della malattia.

Raccomandazione

I/C

Il livello delle conoscenze attuali non garantisce la forza sufficiente per raccomandare gli interventi di identificazione di soggetti a rischio o in fase prodromica al fine di prevenire l'insorgenza di malattia o di migliorare l'evoluzione clinica della stessa.

Bibliografia

1. Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines. Treatment of Schizophrenia. Can J Psychiatry 2005; 50 (13 Suppl. 1).
2. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders, 2004.
3. Larsen TK, Friis S et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. Acta Psychiatr Scand 2001; 103: 323-34.
4. Morrison AP, French P et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. Br J Psychiatry 2004; 185: 291-7.

Quesito A2: quali strumenti sono efficaci per l'individuazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

- **Totale studi reperiti:** 290
- **Totale studi selezionati:** 58
- **Totale estratti:** 22

Studi inclusi: 22 studi di coorte

L'opportunità di implementare strutture e attività dedicate all'identificazione e al trattamento dei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia passa attraverso la dimostrazione della disponibilità di test validi per la diagnosi. In altre parole, è importante conoscere la predittività dei criteri diagnostici al fine di minimizzare la quota di falsi positivi (cioè soggetti erroneamente trattati) che inevitabilmente emergono in caso di ricerca attiva dei soggetti a rischio o in fase prodromica.

Sono disponibili test clinici (come interviste e scale di misurazione) che, indipendentemente dalla validità, hanno il pregio della buona accettabilità e della facilità di somministrazione. Ci sono poi altri test, basati su tecniche di *imaging*, che richiedono talvolta l'impiego di tecnologie molto sofisticate, scarsamente accettabili e senz'altro più costose.

L'intervista semi-strutturata Comprehensive Assessment of at Risk Mental State (CAARMS) sviluppata a Melbourne,¹ la Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) sviluppata a Yale^{2, 3} e l'associata Scale of Prodromal Symptoms (SOPS) hanno mostrato scarse ed eterogenee predittività (dal 17 al 50%) di psicosi conclamata a partire da stati mentali a rischio, dopo periodi di *follow-up* di durata compresa tra i 6 e i 26 mesi.^{3, 4, 5, 6, 7}

La Scala di Bonn sui "sintomi di base" ha mostrato discrete predittività in soggetti in fase prodromica.^{8, 9} Allo stesso modo le scale di Chapman per l'aberrazione percettiva, l'ideazione magica e soprattutto l'anedonia sociale hanno mostrato buona predittività per l'esordio di schizofrenia o disturbo dello spettro schizofrenico in persone in presunta fase prodromica.^{9, 10, 11, 12}

Alti punteggi al Structural Interview for Schizotypy (SIS) e al Rust Inventory of Schizotypal Cognitions (RISC) sono risultati associati al successivo esordio di schizofrenia¹³ in soggetti ad alto rischio genetico (ovvero con almeno due parenti malati).

Va notato che nessuna metodologia di identificazione ha mostrato una specificità elevata, a eccezione di un alto *cut-off* alla SIPS associato però a sensibilità non elevata.⁵

In persone con stato mentale a rischio, alcuni studi hanno documentato un'associazione tra differenti dimensioni di certe aree cerebrali (ippocampo, ipofisi, corteccia temporale mediale e laterale destra, frontale inferiore destra, cingolata anteriore e poste-

riore bilateralmente) e il successivo esordio di una psicosi,^{14, 15, 16} mentre in uno studio non è stata riscontrata un'associazione con la morfologia della corteccia cingolata anteriore.¹⁷ Differenze nelle dimensioni della corteccia cerebellare e temporale sinistra sono risultate associate al successivo esordio della schizofrenia in persone con alto rischio genetico.¹⁸

Altre associazioni sono state osservate tra riduzione della memoria immediata, della capacità di identificare gli odori, della memoria di lavoro spaziale^{19, 20, 21} e un successivo esordio psicotico in persone a rischio, mentre non è stata riscontrata un'associazione con l'attenzione prolungata.²²

Una ridotta memoria verbale è risultata associata al successivo esordio della schizofrenia in persone con alto rischio genetico.¹³

Sulla base delle prove disponibili, si può affermare che non si è attualmente in grado di identificare con sufficiente precisione quali soggetti considerati a rischio manifesteranno effettivamente schizofrenia, o un disturbo psicotico in genere.

Raccomandazione

III/C

A causa dell'eterogeneità clinica del fenomeno, non è possibile identificare con sufficiente precisione quali tra i soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia svilupperanno psicosi conclamate. L'impiego delle scale di valutazione e delle tecniche di *imaging* non è raccomandato in regime di *screening*.

Bibliografia

1. Yung AR, Yuen HP et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 964-71.
2. Miller TJ, McGlashan TH et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 863-5.
3. Miller TJ, McGlashan TH et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003; 29: 703-15.
4. Morrison AP, Bentall RP et al. Randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals. Study design and interim analysis of transition rate and psychological risk factors. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43: 78-84.
5. Lencz T, Smith CW et al. The assessment of "prodromal schizophrenia": unresolved issues and future directions. *Schizophr Bull* 2003; 29: 717-28.

6. Yung AR, Phillips LJ et al. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004; 67: 131-42.
7. Mason O, Startup M et al. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophr Res* 2004; 71: 227-37.
8. Klosterkotter J, Hellmich M et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158-64.
9. Hambrecht M, Lammertink M et al. Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43: 30-7.
10. Chapman LJ, Chapman JP et al. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 1994; 103: 171-83.
11. Kwapil TR. Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 558-65.
12. Gooding DC, Tallent KA et al. Clinical status of at-risk individuals 5 years later: further validation of the psychometric high-risk strategy. *J Abnorm Psychol* 2005; 114: 170-5.
13. Johnstone EC, Ebmeier Kpet al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 18-25.
14. Phillips LJ, Velakoulis Det al. Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophr Res* 2002; 58: 145-58.
15. Garner B, Pariante CM et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 417-23.
16. Pantelis C, Velakoulis D et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281-8.
17. Yucel M, Wood SJ et al. Morphology of the anterior cingulate cortex in young men at ultra-high risk of developing a psychotic illness. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 518-24.
18. Job DE, Whalley HC et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage* 2005; 25: 1023-30.
19. Wood SJ, Pantelis C et al. Proffitt T, Phillips LJ, Stuart GW, Buchanan JA, Mahony K, Brewer W, Smith DJ, McGorry PD. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol Med* 2003; 33: 1239-47.
20. Brewer WJ, Francey SM et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 71-8.
21. Brewer WJ, Wood SJ et al. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1790-4.
22. Francey SM, Jackson HJ et al. Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis. *Schizophr Res* 2005; 79: 127-36.

Quesito A3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

- **Totale studi reperiti:** 251
- **Totale studi selezionati:** 14
- **Totale estratti:** 3

Studi inclusi: 3 trial clinici randomizzati controllati – RCT

Mancano dati che corroborino l'impiego dei farmaci nei soggetti asintomatici a rischio di schizofrenia.

Esistono prove di efficacia del trattamento con antipsicotici atipici in pazienti in fase prodromica. Queste si fondano su studi con campioni di dimensioni ridotte, con limiti metodologici e basati su *follow-up* troppo brevi.^{1, 2, 3}

Non esistono prove sufficienti a raccomandare l'impiego dei trattamenti farmacologici preventivi nei soggetti in fase di rischio o in fase prodromica.

Raccomandazione

I/C

L'impiego dei trattamenti farmacologici nei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia, al fine di prevenire l'insorgenza di malattia o di migliorare l'evoluzione clinica della stessa, è controverso.

Bibliografia

1. Woods SW, Breier A et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 453-64.
2. McGorry PD, Yung AR et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921-8.
3. McGlashan TH, Zipursky RB et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 790-9.

Quesito A4: qual è il ruolo dei trattamenti psicologici (psicoterapeutico, psicoeducativo, familiare, psicosociale) nelle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

- **Totale studi reperiti:** 117
- **Totale studi selezionati:** 41
- **Totale estratti:** 25

Studi inclusi: 3 trial clinici randomizzati controllati – RCT

Tre RCT hanno indagato il ruolo della terapia cognitivo comportamentale nei soggetti a rischio o in fase prodromica di malattia.^{1, 2, 3}

Tale terapia si è rivelata efficace nel ridurre i sintomi, migliorare le abilità sociali, riconoscere i pensieri disfunzionali, abbassare i livelli di ansia e di depressione spesso correlati al disagio vissuto in fase prodromica. Una sola esperienza,³ basata su 60 pazienti e 12 mesi di *follow-up*, ha mostrato l'efficacia della terapia cognitivo comportamentale nel ridurre l'insorgenza di psicosi in soggetti a rischio di malattia.

Non si dispone di prove sufficienti sul ruolo della terapia cognitivo comportamentale nel ridurre il tasso di transizione da fase di rischio o prodromica a malattia conclamata, o nel migliorare il decorso della malattia.

Raccomandazione

I/B

L'impiego dei trattamenti psicologici specifici (terapia cognitivo comportamentale) nei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia è raccomandato al fine di ridurre i sintomi, migliorare le abilità sociali, riconoscere i pensieri disfunzionali, abbassare i livelli di ansia e di depressione spesso correlati al disagio vissuto in fase prodromica. Tuttavia non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'impiego di terapie psicologiche specifiche nei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia per prevenire l'insorgenza di malattia o migliorare l'evoluzione clinica della stessa.

Bibliografia

1. Morrison AP, Bentall RP et al. Randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43: 78-84.

2. Mc Gorry PD, Yung AR et al. Randomized controlled trial of intervention designed to reduce the risk of progression to first episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptom. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921-9.
3. Morrison AP, French P et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 291-7.

Quesito A5: qual è la configurazione ottimale dei servizi destinati all'identificazione e trattamento delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia (in termini di strutture, personale e modalità di intervento)?

- **Totale studi reperiti:** 194
- **Totale studi selezionati:** 24
- **Totale estratti:** 10

Studi inclusi: 10 studi osservazionali

Gli studi selezionati offrono descrizioni dettagliate di esperienze concluse o in corso di sei programmi di intervento dedicati a soggetti in fase di rischio psicotico.

Il programma multimodale Prevention and Early intervention Programme for Psychoses (PEPP) in Ontario, Canada,¹ nasce nel 1997 e prevede l'integrazione tra trattamenti medici e psicosociali, e una stretta collaborazione tra le agenzie di collocamento presenti sul territorio, le istituzioni, le scuole e le associazioni generiche. Pur rivolgendosi a persone all'esordio psicotico, questo programma effettua soprattutto campagne informative sul territorio e collaborazioni con gli operatori sanitari per la gestione del rischio. Il programma australiano Buckingham Integrated Mental Health Care Project² si fonda su una forte collaborazione tra medici di base, servizi di salute mentale e diverse strutture pubbliche territoriali come scuole, tribunali, reparti prenatali e gruppi culturali, adattando le modalità di azione secondo le diverse origini culturali delle persone integrate nel programma.

Il programma Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE)³ è attuato in una clinica fondata nel 1994 a Melbourne, Australia, mediante attività di informazione-formazione circa i processi di transizione dalla fase pre-psicotica alla psicosi. E' rivolto alla comunità e alle strutture sanitarie, in particolare ai giovani a rischio.

Il programma Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC)⁴ è più specifico per la fase di esordio psicotico che per quella a rischio, e si rivolge a tutta la comunità per gli aspetti di prevenzione. Tale programma è sorto dalla convinzione degli autori che, pur essendo la prevenzione primaria al di là delle conoscenze attuali, esista un'associazione positiva tra la riduzione della durata della psicosi non trattata (DUP, *Duration of Untreated Psychosis*) e una prognosi favorevole, e che l'intervento precoce mediante un trattamento ottimizzato di supporto possa ridurre il tasso di transizione a psicosi conclamata e il conseguente impatto secondario della malattia mentale.

Il programma Early Psychosis Intervention Programme (EPIP),⁵ iniziato nel 2001 a Singapore, si caratterizza per un'intensa attività di prevenzione e di informazione rivolta alla popolazione. Non è diretto esclusivamente a persone a rischio, ma anche a chi è in

fase più avanzata di malattia. Valuta inoltre l'utilità di affiancare il trattamento di supporto psicologico con un trattamento con antipsicotici a basso dosaggio.

L'Outreach And Support In South London (OASIS)⁶ è un intenso programma di informazione in molteplici forme, avviato nel sud di Londra attraverso la creazione di una fitta rete di collaborazione tra i servizi sociali di base. Esso si rivolge esclusivamente a persone in fase prodromica e ammette la partecipazione al programma secondo precisi criteri di inclusione. Nasce come intervento sperimentale della durata di 30 mesi.

Il programma Prevention through Risk Identification, Management and Education (PRIME),⁷ della Yale Medicine School, è inteso esclusivamente per persone a rischio, e pone a confronto pazienti a cui sono stati somministrati simultaneamente trattamenti farmacologici e psicosociali con pazienti che hanno ricevuto il solo supporto psicosociale.

Il programma Recognition And Prevention Program (RAP) di New York¹⁰ è iniziato nel 1998 ed è stato realizzato per individuare eventuali correlazioni tra segni prodromici di psicosi e deficit neurocognitivi, e per indagare sull'efficacia di diversi tipi di intervento in fase di rischio.

Tra le esperienze finora descritte che forniscono dettagli al riguardo, quasi tutte concordano nel ritenere ottimale una configurazione dei servizi di identificazione e trattamento delle persone a rischio o in fase prodromica di schizofrenia che comprenda attività informative e formative sugli elementi distintivi dei disturbi mentali. Come destinatari i medici di base, gli operatori dei servizi sanitari del territorio,^{1, 2, 5, 6, 7, 9} la popolazione^{1, 2} e le istituzioni.² Le modalità di intervento dovrebbero garantire specificità, personalizzazione e flessibilità dei trattamenti, e prevedere la creazione di *setting* di trattamento *user-friendly*, assicurando la separazione di tali strutture dai tradizionali centri di salute mentale.^{3, 5, 9}

Raccomandazione

VI/B

E' raccomandabile che un servizio destinato all'identificazione e trattamento di soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia presenti caratteristiche come specificità, personalizzazione e flessibilità degli interventi, collocazione geografica autonoma dai centri di salute mentale, oltre che attività informative e formative indirizzate ai medici di base, agli operatori di servizi sanitari del territorio, alla popolazione e alle istituzioni.

Bibliografia

1. Malla A, Norman R et al. A canadian programme for early intervention in non affective psychotic disorders. Aust N Z J Psychiatry 2003; 37: 407-413.

2. Falloon IRH. General practice recruitment for people at risk of schizophrenia: the Buckingham experience. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 Suppl.: s131-6.
3. Mc Gorry PD, Yung AR et al. The “close in” or ultra high risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull* 2003; 29(4): 771-90.
4. Mc Gorry PD, Killackey EJ. Early intervention in psychosis: a new evidence based paradigm. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2002; 11(4): 237-47.
5. Chong SA, Lee C et al. A risk reduction approach for schizophrenia: the early psychosis intervention programme. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(5): 630-5.
6. Broome MR, Wooley JB et al. Outreach and support in south London oasis: implementation of a clinical service for prodromal psychosis and at risk mental state. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 372-8.
7. Miller TJ, McGlashan TH. Early identification and intervention in psychotic illness. *Conn Med* 2000; 64(6): 339-41.
8. Singh SP, Fisher HL. Early intervention in psychosis: obstacle and opportunities. *Advan Psychiatr Treat* 2005; 11: 71-8.
9. Heinssen RK, Perkins DO et al. Informed consent in early psychosis research: National institute of mental health workshop, November 15, 2000. *Schizophr Bull* 2001; 27(4): 571-83.
10. Cornblatt BA. The New York high risk project to the hillside recognition and prevention – RAP program. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2002; 114: 956-66.

**Interventi precoci
in soggetti al primo
episodio psicotico**

Quesito B1: qual è l'efficacia di interventi strutturati di diagnosi tempestiva e trattamento precoce di persone al primo episodio psicotico? Quali sono gli effetti della durata della psicosi non trattata (DUP) nel periodo che segue il primo episodio psicotico?

- **Totale studi reperiti: 402**
- **Totale studi selezionati: 55**
- **Totale estratti: 28**

Studi inclusi:

- 1 studio prospettico
- 1 revisione sistematica
- 11 studi osservazionali
- 3 metanalisi
- 1 trial randomizzato controllato – RCT

Definire l'utilità dell'identificare i pazienti al primo episodio psicotico significa mostrare gli effetti prodotti da interventi di identificazione e trattamento precoci sulla storia naturale della malattia e, in ultima analisi, sulla prognosi.

I pochi studi disponibili indagano gli effetti di interventi precoci su alcuni *outcome* ritenuti indicatori di prognosi, oppure testano la capacità degli interventi precoci di ridurre la Durata della psicosi non trattata (DUP), che risulterebbe correlata a un'evoluzione di malattia più benevola e forse a una migliore prognosi.

Uno studio prospettico su 53 pazienti, con un *follow-up* di 2 anni,¹ ha valutato l'efficacia degli interventi precoci nel ridurre i sintomi negativi (appiattimento affettivo, algia e abulia) e nel migliorare le performance cognitive.

Una revisione sistematica ha valutato due studi di prevenzione secondaria.² Nell'ambito del programma Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC), condotto a Melbourne, sono stati confrontati gli esiti di pazienti inclusi nel programma stesso e di un gruppo di controlli storici a distanza di un anno dalla diagnosi. Il programma ha prodotto due pubblicazioni (nel 1996 e nel 1999) e in entrambi i casi la DUP media e mediana nei due gruppi non ha mostrato differenze significative. Durante il primo anno di *follow-up*, i pazienti inclusi nel programma EPPIC sperimentarono meno ricoveri, migliore qualità di vita (*Quality of Life Score*) e ridotta frequenza di sintomi negativi. E' interessante notare che tali benefici furono più marcati nel sottogruppo di pazienti con DUP pari a 1-6 mesi.

L'apparente contraddizione tra DUP simili ed esiti migliori nei pazienti inclusi nel programma è spiegata dagli autori invocando la migliore qualità dei trattamenti cui presumibilmente sarebbero stati sottoposti i pazienti inclusi in un programma strutturato. I

risultati comunque sembrano suggerire un'interazione tra DUP e trattamenti, dal momento che gli effetti dei trattamenti furono potenziati dalla presenza di DUP brevi. Il progetto Early Treatment and Intervention of Psychosis (TIPS), condotto in Norvegia, ha invece consentito il confronto di pazienti di un'area geografica (Rogaland) arruolati prima e dopo l'implementazione dell'attività di identificazione precoce basata su numerosi interventi integrati. L'identificazione precoce ha ridotto la DUP rispetto ai controlli storici e ha generato un abbassamento dell'età media dei pazienti e una meno severa psicopatologia al momento della diagnosi. E' interessante notare che il rapporto schizofrenia/disturbi schizofreniformi è risultato molto più basso tra i soggetti identificati precocemente rispetto ai controlli.

Gli interventi testati all'interno del progetto TIPS consistevano in una strategia integrata, comprendente la sensibilizzazione della popolazione generale, della scuola e dei medici di medicina generale, e l'istituzione di un *team* di esperti (Early Detection Team) con il compito di identificare i soggetti all'esordio psicotico.³ Dopo 3 mesi di *follow-up*,⁴ gli autori hanno registrato un accorciamento della DUP tra i soggetti identificati precocemente rispetto a controlli geografici, e un miglioramento clinico generale e del funzionamento sociale, misurati con scala Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) e Global Assessment of Functioning Scale (GAF).

Lo studio canadese Prevention and Early intervention in Psychosis Programme (PEPP),⁵ invece, non è riuscito a dimostrare una riduzione della DUP, e ha evidenziato una maggiore gravità sintomatologica tra i soggetti identificati precocemente rispetto ai controlli storici. Tale apparente incongruenza è spiegata dagli autori invocando la troppo breve durata del programma, che avrebbe comportato il reclutamento di numerosi casi prevalenti e di casi sfuggiti alla diagnosi routinaria, con conseguente allungamento della DUP. La sovradiagnosi ipotizzata dagli autori non è comunque emersa da differenze significative dei tassi di identificazione nei due gruppi messi a confronto.

Il rapporto fra la Durata della psicosi non trattata (DUP) e le sue caratteristiche cliniche è cruciale nella dimostrazione di efficacia degli interventi precoci, essendo ragionevole aspettarsi dall'implementazione di programmi dedicati un'anticipazione diagnostica della malattia e una conseguente riduzione della DUP.

Una metanalisi⁶ caratterizza la DUP come variabile prognostica indipendente e associata, se di breve durata, a una migliore risposta al trattamento farmacologico e a una minore severità dei sintomi negativi. Non sono emerse correlazioni significative fra DUP e sintomatologia positiva, ovvero deliri, allucinazioni e funzioni neurocognitive.

Da un'altra metanalisi⁷ emerge una modesta correlazione fra DUP ed esiti, non immediatamente osservabile ma evidente con il passare del tempo (*follow-up* di 6-12 mesi).

Una metanalisi pubblicata sul *British Journal of Psychiatry*⁸ rileva un'associazione fra DUP e remissione dei sintomi positivi, ma non un rapporto causale. Non ci sono dati che confermino una relazione fra DUP ed effetti neurotossici, ovvero che confermino

l'ipotesi che una DUP più lunga produca lesioni organiche al cervello. Dai risultati emersi da un trial randomizzato e controllato,⁹ non si rilevano correlazioni significative fra DUP e funzioni cognitive misurate dopo l'esordio.

Alcuni studi evidenziano correlazioni fra DUP e sintomatologia positiva^{10, 11} e fra DUP e sintomatologia negativa,¹² al contrario di altri che non hanno evidenziato alcuna correlazione.¹³

Prove emergono sul fatto che una DUP di breve durata sarebbe correlata a una migliore gestione dei deliri, ma non delle allucinazioni,¹⁴ e a minori tempi di risposta al trattamento farmacologico.¹⁵ Una maggiore durata della DUP sarebbe collegata a esiti peggiori¹⁰ e a più bassa qualità della vita.¹¹ Maggiori livelli di qualità della vita sono emersi solo dopo interventi molto precoci e con DUP inferiore a 3 mesi.¹⁶

Non emergono dati concordi sulla correlazione della DUP con qualità della vita e funzionamento sociale e globale.^{17, 10, 15, 13}

Esistono prove di efficacia di programmi strutturati di identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio di schizofrenia. L'efficacia, consistente in un miglioramento del decorso della malattia, è presumibilmente mediata dalla riduzione della DUP e dalla qualità dei trattamenti che i centri dedicati sono in grado di erogare.

Sono auspicabili ulteriori studi miranti a indagare l'efficacia degli interventi di identificazione precoce, ponendo attenzione ai tipi di interventi testati, alla durata del *follow-up*, agli *outcome* valutati, evitando l'utilizzo di *outcome* surrogati (cioè *outcome* che si suppone siano indicatori degli obiettivi cui ambisce l'intervento, per esempio morbosità come indicatore di mortalità, brevità della DUP come indicatore di miglior prognosi, eccetera), il cui rapporto con quelli reali è controverso. A complicare le strategie di valutazione c'è poi l'esistenza di numerosi casi che, per diversi motivi, sfuggono alla diagnosi routinaria e risultano invece identificati allorquando si implementano interventi di identificazione precoce. E' opportuno che gli interventi testati siano sottoposti a verifica sperimentale a distanza di tempo dalla loro implementazione, al fine di evitare la diluizione della DUP e il peggioramento degli esiti nel braccio sperimentale, prodotti dall'inclusione di casi prevalenti.

Raccomandazione

I/B

Sono raccomandati programmi strutturati di identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio di schizofrenia. L'efficacia, consistente in un miglioramento del decorso della malattia, è presumibilmente mediata dalla riduzione della DUP e dalla qualità dei trattamenti che i centri dedicati sono in grado di erogare.

Bibliografia

1. Schuepbach D, Hill SK et al. Early treatment induces improvement of negative symptoms predicts cognitive functioning in treatment naive first episode schizophrenia: a 2 years follow up. *Schizophr Bull* 2004; 30(4): 837-48.
2. Larsen TK, Friis S et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 323-34.
3. Johannessen JO, McGlashan TH et al. Early detection strategies for untreated first episode psychosis. *Schizophr Res* 2001; 51(1): 36-46.
4. Johannessen JO, Larsen TK et al. Pathways to care for first episode psychosis in an early detection healthcare sector. *Br J Psychiatry* 2005; 187(48): 24-8.
5. Malla A, Norman R et al. A community intervention for early intervention of first episode psychosis. Impact on duration of untreated psychosis and patient characteristics. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40: 337-44.
6. Perkins DO, Gu H et al. Relationship between DUP and outcome in first episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1785-804.
7. Marshall M, Lewis S et al. Association between DUP and outcome in cohorts of first episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 975-83.
8. Norman RMG, Lewis SW et al. DUP and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 19-23.
9. Rishovd Rund B, Melle I et al. Neurocognitive dysfunction in first episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 466-72.
10. Uçok A, Polat A et al. DUP may predict acute treatment response in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 163-8.
11. Addington J, Van Mastrigt S et al. DUP: impact on 2-year outcome. *Psychol Med* 2004; 34: 277-84.
12. Oosthuizen P, Emsley RA et al. DUP and outcome in first episode psychosis. Perspective from a developing country. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 214-9.
13. Pek E, Mythily S et al. Clinical and social correlates of dup in first episode psychosis patients. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 24-6.
14. Gunduz-Bruce H, McMeniman M et al. Duration of untreated psychosis and time to treatment response for delusions and hallucinations. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1966-9.
15. Chow DHF, Law BTT et al. Duration of Untreated Psychosis and clinical outcome 1 year after first episode psychosis. *Hong Kong J Psychiatry* 2005; 15: 4-8.
16. Harris M, Henry LP et al. The relationship between DUP and outcome: an eight year prospective study. *Schizophr Res* 2005; 79: 85-93.
17. Melle I, Haahr U et al. Reducing the duration of untreated first episode psychosis – effects on baseline social functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 469-73.

Quesito B2: quali sono gli strumenti per identificare le persone al primo episodio psicotico?

- **Totale studi reperiti: 234**
- **Totale studi selezionati: 60**
- **Totale estratti: 54**

Studi inclusi:

- 1 metanalisi
- 1 studio diagnostico
- 3 studi prospettici
- 46 studi osservazionali
- 1 *expert review*

L'opportunità di implementare strutture e attività dedicate all'identificazione e al trattamento precoci dei soggetti schizofrenici passa attraverso la dimostrazione di disponibilità di test validi per la diagnosi. In altre parole, è importante conoscere la predittività dei criteri diagnostici al fine di minimizzare la quota di falsi positivi (cioè soggetti erroneamente identificati/trattati) che inevitabilmente emergono in caso di ricerca attiva dei pazienti al primo episodio. Nel caso specifico, oltre alla validità dei criteri diagnostici, sarebbe opportuno dimostrare la stabilità della diagnosi di psicosi nel corso del tempo, cioè indagare la frequenza con la quale le diagnosi di schizofrenia fatte all'esordio di malattia sono confermate a distanza di tempo.

Tre studi diagnostici,^{1, 2, 3} basati rispettivamente su 24, 48 e 18 mesi di *follow-up*, hanno mostrato una buona accuratezza diagnostica della Structured Clinical Interview for DSM IV – SCID e una buona stabilità della diagnosi di schizofrenia.

In uno studio prospettico di piccole dimensioni, basato su 6 mesi di *follow-up*, la SCID è stata utilizzata per la diagnosi iniziale, e con un modello di regressione sono stati calcolati gli *odds* di conferma diagnostica per ciascun *item* indagato con alcune scale (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS, Scales for Assessment of Negative Symptoms - SANS, Scales for Assessment of Positive Symptoms - SAPS, Hamilton Depression Rating Scale - HDRS). Alti livelli di anedonia e allucinazioni sembrano predire la conferma di schizofrenia per soggetti al primo episodio psicotico dopo 6 mesi di *follow-up*.⁴

Alterazioni morfologiche cerebrali, evidenziabili con tecniche di risonanza magnetica, sono risultate associate a primi episodi di malattia. Aumentato volume dei ventricoli laterali destro e sinistro e del terzo ventricolo, e ridotto volume dell'ippocampo destro e sinistro sono stati osservati in soggetti al primo episodio in una metanalisi di studi *cross sectional*.⁵

Utilizzando tecniche di risonanza magnetica nucleare⁶⁻³² e di tomografia assiale computerizzata,³³ numerosi studi osservazionali hanno mostrato ipofrontalità, riduzione del volu-

me dell'ippocampo, della corteccia, del cervelletto e altre alterazioni morfologiche cerebrali tra i soggetti al primo episodio rispetto ai controlli. Anche alterazioni elettroencefalografiche³⁴ e disturbi dei riflessi³⁵ sono stati evidenziati in soggetti al primo episodio psicotico. Una *expert review*³⁶ ha indagato le funzioni cognitive di pazienti all'esordio psicotico, identificando limiti nell'apprendimento verbale, nella memoria, nell'attenzione e nella velocità psicomotoria.

Utilizzando strumenti come WAIS, Iowa Gambling Task e Trail Making Test, sono risultate compromesse le funzioni cognitive generali³⁷ e specifiche dell'area prefrontale,³⁸ oltre che alcune funzioni neuropsicologiche quali memoria, attenzione, velocità psicomotoria, abilità spaziali (indagate con la scala PANSS e il California Verbal Learning Test – CVLT)³⁹⁻⁴² e abilità olfattive valutate con lo Smell Identification Test.⁴³

In pazienti valutati con diversi strumenti diagnostici (Neurological Evaluation Scale, SCAN, Hidelberg Scale, SCID, PANSS, eccetera), la presenza di segni neurologici sfumati (Neurological Soft Signs, NSS) è risultata associata al primo episodio^{44, 45} e ben correlata con l'evoluzione di malattia.⁴⁶

Altre esperienze⁴⁷⁻⁵² non sono riuscite a dimostrare alterazioni morfologiche, metaboliche e cognitive specifiche per pazienti schizofrenici al primo episodio.

Le scale di valutazione sono, tra gli strumenti indagati, le sole in grado di assicurare una discreta accuratezza diagnostica, mentre gli strumenti che indagano la funzionalità cognitiva e la presenza di NSS, pur essendo in grado di identificare segni associati all'esordio psicotico, non sono dotati di accuratezza diagnostica dimostrata.

Allo stesso modo le tecniche di *imaging* (MRI e TC), pur rilevando numerosi segni morfologici “tipici” dell'esordio psicotico, non sono utilizzabili a fini diagnostici, sia per la mancanza di prove in materia di accuratezza diagnostica, sia per la scarsa praticabilità e accettabilità delle tecniche.

Raccomandazioni

III/B

L'accuratezza diagnostica mostrata dalle scale di valutazione nel formulare una diagnosi di schizofrenia consente di raccomandare l'impiego di queste ultime per l'identificazione precoce di soggetti al primo episodio di schizofrenia.

III/C

Le tecniche di *imaging* si sono rivelate in grado di identificare alterazioni morfologiche cerebrali variamente associate all'esordio psicotico. Tali tecniche (MRI e TC) possono essere utilizzate per l'identificazione di soggetti al primo episodio psicotico, come supporto alla diagnosi (per esempio alla diagnosi differenziale), ma non come test diagnostici di primo livello in regime di *screening*.

Bibliografia

1. Rufino A, Uchida RR et al. Stability of diagnosis of first episode psychosis made in emergency setting. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27(3): 189-93.
2. Whitty P, Clarke M et al. Diagnostic stability four years after a first episode of psychosis. *Psychiatr Serv* 2005; 56(9): 1084-8.
3. Schimmelmann BG, Conus P et al. Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1239-46 .
4. Gelber EI, Kohler CG et al. Symptom and demographic profiles in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 67: 185-94.
5. Vita A, De Peri L et al. Brain morphology in first episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* 2006; 82: 75-88.
6. Molina V, Sanz J et al. Hypofrontality in men with first episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 203-8.
7. Wood SJ, Velakoulis D et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52: 37-46.
8. Whitworth AB, Kemmler G et al. Longitudinal volumetric MRI study in first and multiple episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2005; 140(3): 225-37.
9. Prasad KM, Patel AR et al. The entorhinal cortex in first episode psychotic disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1612-9.
10. Velakoulis D, Wood SJ et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 139-49.
11. Withford TJ, Farrow TF et al. Grey matter deficits and symptom profile in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 139(3): 229-38.
12. Narr KL, Bilder RM et al. Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 2005; 15: 708-19.
13. Narr KL, Toga AW et al. Cortical thinning in cingulate and occipital cortices in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 32-40.
14. Szeszko P, Goldberg E et al. Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic naïve patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2190-7.
15. Prasad KMR, Patel AR et al. The entorhinal cortex in first episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1612-9.
16. Narr KL, Thompson PM et al. Regional specificity of hippocampal volume reductions in first episode schizophrenia. *NeuroImage* 2004; 21: 1563-75.
17. McCarley RW, Salisbury DF et al. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal p300 amplitude in first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 321-31.
18. Wiegand LC, Warfield SK et al. An in vivo mri study of prefrontal cortical complexity in first episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 65-70.
19. Lieberman J, Chakos M et al. Longitudinal Study of Brain Morphology in first episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 487-99.

20. Fannon D, Chitnis X et al. Features of structural brain abnormality detected in first episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1829-34.
21. MacDonald AW III, Carter CS et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 475-84.
22. Lee CU, Shenton ME et al. Fusiform Gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 775-81.
23. Kasai K, Shenton ME et al. Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1069-77.
24. Prasad KMR, Rohm BR et al. Parahippocampal gyrus in first episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 651-8.
25. Hirayasu Y, Tanaka S et al. Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 2001; 11: 374-81.
26. Job DE, Whalley HC et al. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002; 17: 880-9.
27. Hirayasu Y, McCarley RW et al. Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 692-9.
28. Harris JM, Yates S et al. Gyrfication in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 141-7.
29. Farrow T, Whitford TJ et al. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 713-23.
30. Narr KL, Bilder RM et al. Abnormal Gyral Complexity in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 859-67.
31. Bagary MS, Symms MR et al. Gray and white matter brain abnormalities in first episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 779-88.
32. Bottmer C, Bachmann S et al. Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 140(3): 239-50.
33. Molina V, Sanz J et al. Dorsolateral prefrontal and superior temporal volume deficits in first episode psychosis that evolve into schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 106-11.
34. Malla AK, Mittal C et al. Computed tomography of the brain morphology of patients with first episode schizophrenic psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(5): 350-8.
35. Symond MB, Harris AW et al. Gamma synchrony in first episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *Am J Psychiatry* 2005; 162: 459-65.
36. Taiminen T, Jääskeläinen S et al. Habituation of the blink reflex in first episode schizophrenia, psychotic depression and non psychotic depression. *Schizophr Res* 2000; 44: 69-79.
37. Townsend LA, Norman RM. Course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Expert Rev Neurother* 2004; 4(1): 61-8.
38. Fitzgerald D, Lucas S et al. Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38: 501-10.

39. Rodriguez Sanchez JM, Crespo-Facorro B et al. Prefrontal cognitive functions in stabilized first episode patients with schizofrenia spectrum disorder: a dissociation between dorsolateral and orbitofrontal functioning. *Schizophr Res* 2005; 77: 279-88.
40. Riley EM, McGovern D et al. Neuropsychological functioning in first episode psychosis – evidence of specific deficits. *Schizophr Res* 2000; 43: 47-55.
41. Nuyen J, Sitskoorn MM et al. Verbal memory in first episode schizofrenia: heterogeneity in performance? *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11(2): 152-62.
42. Edwards J, Pattison PE et al. Facial effect and affective prosody recognition in first episode schizofrenia. *Schizophr Res* 2001; 48: 235-53.
43. Ho BC, Alicata D et al. Untreated Initial Psychosis: relation to cognitive deficit and brain morphology in first episode schizofrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 142-8.
44. Brewer WJ, Pantelis C et al. Stability of olfactory identification deficits in neuroleptic-naive patients with first episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(1): 107-15.
45. Dazzan P, Morgan KD et al. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychosis study. *Brain* 2004; 127: 143-53.
46. Boks MPM, Liddle PF et al. Neurological soft signs discriminating mood disorder from first episode schizofrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 29-35.
47. Bachmann S, Bottmer C et al. Neurological soft signs in first-episode schizofrenia: a follow up study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2337-43.
48. Moreno D, Burdalo M et al. Structural neuroimaging in adolescents with a first psychotic episode. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(11): 1151-7.
49. Lubman DI, Velakoulis D et al. Incidental radiological findings on brain magnetic resonance imaging in first episode psychosis and chronic schizofrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 331-6.
50. Wood Stephen J, Berger G et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high risk individuals. *Schizophr Bull* 2003; 29(4): 831-43.
51. Preuss UW, Zetzsche T et al. Thalamic volume in first episode and chronic schizofrenic subjects: a volumetric mri study. *Schizophr Res* 2005; 73: 91-101.
52. van der Gaag, Wolthaus J et al. School performance in secondary education shows no decline before the onset of a first episode of psychosis in schizofrenia. *Journal of mental health* 2003; 12(6): 585-93.
53. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry* 2002; 181(43): 50-7.

Quesito B3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone al primo episodio psicotico?

- **Totale studi reperiti: 144**
- **Totale studi selezionati: 42**
- **Totale estratti: 28**

Studi inclusi: 3 linee guida
4 trial clinici randomizzati controllati – RCT
6 studi osservazionali
3 studi retrospettivi/prospettivi

Numerosi studi indagano l'efficacia dei farmaci antipsicotici nei soggetti all'esordio di malattia, e gran parte delle esperienze riguardano confronti tra antipsicotici tipici e atipici.

Non emerge una sostanziale differenza fra antipsicotici tipici e atipici (risperidone, olanzapina, quietapina, amisulpride, aripripazolo) quanto all'efficacia, ma vi è un profilo differente negli effetti collaterali favorevole agli atipici per quanto riguarda i sintomi extrapiramidali.^{1,2}

Da alcuni studi clinici controllati e randomizzati con soggetti *first-episode* è emerso, a fronte di un limitato vantaggio in termini di efficacia, un minore rischio di induzione di sintomi extrapiramidali dell'olanzapina rispetto all'aloiperidolo³ e del risperidone rispetto all'aloiperidolo.⁴

Minime differenze sono state riscontrate per quanto riguarda il miglioramento delle funzioni cognitive,⁵ in particolar modo nel confronto tra olanzapina e aloiperidolo a basse dosi.⁶

A fronte di un migliore profilo di tollerabilità per i sintomi extrapiramidali, emerge un rischio maggiore di aumento di peso in particolare dell'olanzapina rispetto all'aloiperidolo,⁷ e una migliore *compliance* al trattamento nei soggetti trattati con olanzapina rispetto a soggetti trattati con aloiperidolo.⁸

Da un confronto tra aloiperidolo ad alte e a basse dosi emerge un'efficacia equivalente, con un maggior vantaggio dell'uso di basse dosi per i sintomi negativi e dal punto di vista della tollerabilità.⁹

Uno studio retrospettivo di confronto fra risperidone e olanzapina non ha dimostrato alcuna differenza significativa nella remissione dei sintomi positivi, ma una significativa presenza di sintomi extrapiramidali nel gruppo risperidone e un significativo aumento di peso nel gruppo olanzapina.¹⁰ Due studi prospettivi hanno invece confrontato i trattamenti con olanzapina, risperidone e antipsicotici tipici¹¹ e il trattamento con olanza-

pina e antipsicotici convenzionali.¹² Miglioramenti significativi sono stati registrati per tutti i trattamenti, con effetti extrapiramidali meno frequenti e maggior aumento di peso nel gruppo dell'olanzapina. La migliore *compliance* allo studio si è osservata nel braccio degli antipsicotici tipici.

Non è emersa alcuna differenza significativa di miglioramento clinico fra l'utilizzo di risperidone ad alte dosi (4 mg) e quello a basse dosi (2 mg), a fronte di minori effetti collaterali per il gruppo a basse dosi.¹³

Per i pazienti resistenti ad almeno due trattamenti consecutivi di antipsicotici è indicato l'utilizzo di clozapina, ancor più se è presente rischio di suicidio.¹

Gli effetti collaterali più comuni dei farmaci tipici sono quindi di tipo extrapiramidale (parkinsonismo, distonie, acatisia, discinesia tardiva), con un rischio di provocare discinesia tardiva persistente del 5% per anno di trattamento. Gli antipsicotici atipici, invece, sono responsabili soprattutto di effetti collaterali di tipo metabolico (aumento di peso, iperglicemia, diabete), endocrinologico (elevazione della prolattina e conseguenti disfunzioni nella sfera sessuale) e cardiologico (ipotensione ortostatica e prolungamento del tratto QT).

Non esistono prove di maggiore efficacia dei farmaci atipici rispetto a quelli tipici per i soggetti all'esordio o in fase acuta di schizofrenia, anche se alcune linee guida internazionali sul trattamento della schizofrenia¹⁴⁻¹⁶ raccomandano di considerare l'uso degli antipsicotici atipici come trattamento di prima scelta. L'efficacia di trattamenti farmacologici rispetto ad altri tipi di trattamenti non è testata.

Raccomandazione

I/A

E' raccomandato il trattamento farmacologico dei soggetti al primo episodio di schizofrenia. L'alternativa tra farmaci di prima e seconda generazione (atipici) deve essere valutata caso per caso, in considerazione della minore incidenza di sintomi extrapiramidali e del maggior rischio di effetti metabolici che possono emergere a seguito dell'uso di farmaci atipici.

Bibliografia

1. Bredford D, Perkins DO et al. Pharmacological Management of first-episode Schizophrenia and related nonaffective psychoses. *Drugs* 2003; 63(21): 2265-83.
2. Robinson DG, Woerner MG et al. Pharmacological Treatment for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31(3): 705-22.
3. Lieberman JF, HGDH Study Group. Comparative Efficacy and safety of atypical and con-

- ventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1396-404.
4. Schooler N, Eearly Psychosis Global Working Group. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5): 947-53.
 5. Keefe RSE, HGDH Research Group. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drug on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 985-95.
 6. Keefe RSE, HGDH Research Group. Long Term Neurocognitive effect of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2006, 59: 97-105.
 7. Zipursky R, HGDH Study group. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapina or haloperidol. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 537-43.
 8. Perkins DO, HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode. *Schizophr Res* 2006; 83: 53-63.
 9. Osthuizen P, Emsley R et al. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 125-31.
 10. Lambert M, Conus P et al. Comparison of olanzapine and risperidone in 367 first-episode patients with non affective or affective psychosis: results of an open retrospective medical record study. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 206-13.
 11. Montes JM, Ciudad A et al. Safety, effectiveness and quality of life of olanzapine in first episode schizophrenia: a naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 667-74.
 12. Bobes J, Gibert J et al. Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first-episode schizophrenic inpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 473-81.
 13. Merlo MC, Hofer H et al. Risperidone, 2 mg/day vs 4mg/day, in First Episode, acutely psychotic patients: Treatment efficacy and effect on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 885-91.
 14. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders, 2004.
 15. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. Clinical guideline no. 1, December 2002.
 16. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Second edition, 2004.

Quesito B4: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nel periodo che segue il primo episodio psicotico?

- **Totale studi reperiti:** 56
- **Totale studi selezionati:** 8
- **Totale estratti:** 6

Studi inclusi: 1 trial clinico controllato non randomizzato – RCT
 1 revisione sistematica
 1 studio longitudinale
 3 linee guida

Alcuni studi sperimentali controllati con placebo della durata di massimo 2 anni, analizzati da una revisione sistematica,¹ dimostrano l'efficacia dei trattamenti farmacologici di mantenimento. I tassi di ricaduta confrontando placebo e trattamento farmacologico (41 vs 0%, 62 vs 46%, 57 vs 0%, 64 vs 43%) variano a causa delle differenti definizioni di ricaduta e del tipo di disegno dello studio.

Il tasso di ricaduta fra soggetti che interrompono il trattamento farmacologico è più alto di 5 volte.¹

Nella revisione pubblicata su *Drugs* nel 2003,² il rischio di ricaduta è stimato dal 40 al 50% nel primo anno dalla sospensione del trattamento, e raggiunge la quasi totalità entro 5 anni.

Lo studio comparso su *Schizophrenia Research*,³ con un *follow-up* di 2 anni, compara tre strategie di mantenimento: il trattamento di mantenimento continuo, l'intervento basato sui prodromi di ricaduta e l'intervento sulla crisi. I tassi di ricaduta del trattamento di mantenimento continuo sono molto simili a quelli dell'intervento sui prodromi (rispettivamente 25% e 21%), ed entrambi più bassi che nel caso dell'intervento sulla crisi (60%). Mentre per il trattamento di mantenimento non sono state riscontrate differenze fra il primo e il secondo anno, per il trattamento basato sui prodromi è stato riscontrato un aumento delle ricadute nel corso del secondo anno (42%).

Dunque, questa strategia di trattamento efficace nel primo anno sembra perdere i suoi vantaggi nel secondo anno.

Diverse linee guida raccomandano una terapia di mantenimento di almeno 1 o 2 anni dopo il primo episodio psicotico, che andrà poi sospesa gradualmente.^{4, 5, 6}

Esistono prove circa l'utilità della terapia farmacologica di mantenimento nel breve e nel medio periodo dalla remissione dei sintomi, finalizzata alla riduzione delle ricadute. Ulteriori studi sono necessari per chiarire in che misura essa influisca sulla prognosi a lungo termine della malattia.

Raccomandazione

I/A

La terapia farmacologica del paziente schizofrenico nel periodo che segue l'esordio psicotico è efficace nel ridurre le ricadute. L'impiego dei farmaci in questa specifica fase della patologia è raccomandato, mentre sono necessari ulteriori studi per verificare l'impatto di tale terapia sulla prognosi a lungo termine.

Bibliografia

1. Robinson DG, Woerner MG et al. Pharmacological Treatment for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31(3): 704-22.
2. Bredford D, Perkins D et al. Pharmacological Management of first-episode Schizophrenia and related non affective psychoses. *Drugs* 2003; 63(21): 2265-83.
3. Gaebel W, Jänner M et al. First vs multiple episode schizophrenia: two year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 2002; 53: 145-59.
4. Lehman AF, Lieberman JA et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. APA, 2004.
5. Lehman AF, Steinwachs DM. Schizophrenia patient outcomes research team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998; 24: 1-10.
6. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines Treatment of Schizophrenia, 2005.

Quesito B5: qual è il ruolo dei trattamenti psicologici (psicoterapeutico, psicoeducativo, familiare e psicosociale) nel periodo che segue il primo episodio psicotico?

- **Totale studi reperiti:** 73
- **Totale studi selezionati:** 8
- **Totale estratti:** 8

Studi inclusi:

- 3 trial controllato randomizzato
- 1 trial controllato non randomizzato
- 1 studio longitudinale
- 2 metanalisi
- 1 linea guida

Lo studio danese randomizzato OPUS trial¹ ha confrontato un trattamento integrato, basato su terapia farmacologica antipsicotica affiancata da *social skill training* e trattamento familiare psicoeducativo in un regime di Trattamento assertivo di comunità (Assertive Community Treatment, ACT), e un trattamento standard con terapia farmacologica antipsicotica.

Dopo un anno di terapia è emersa un'efficacia del trattamento integrato rispetto al trattamento standard rilevata con i punteggi alla scala SAPS e SANS nella dimensione psicotica (OR=0,35, IC 95% 0,2-0,6, p=0,001) e nella dimensione negativa (OR=0,49, IC 95% 0,3-0,8, p=0,002). Inoltre, per il trattamento integrato si è riscontrata una percentuale di pazienti significativamente più bassa con punteggio minore di trenta alla scala GAF, e una minore percentuale di "senza casa" e di "senza lavoro". Infine, un vantaggio per il trattamento integrato si è rilevato anche nella misura globale definita dagli autori "*any poor outcome*" (OR=0,50, IC 95% 0,3-0,8, p=0,001).

Due studi randomizzati inglesi, non inclusi dalla strategia di ricerca ma segnalati da un membro del *panel*, hanno testato l'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale (CBT) rispetto ai trattamenti routinari nei soggetti all'esordio psicotico.

Il primo,² basato su 309 pazienti ospedalizzati, ha mostrato l'efficacia della Terapia cognitivo comportamentale (CBT), dopo 18 mesi di *follow-up*, nel ridurre i sintomi (secondo la Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS), ma non le ricadute e né le re-ospedalizzazioni. Il secondo,³ basato su soli 21 pazienti e 6 mesi di *follow-up*, ha fornito invece risultati non conclusivi e mostrato grandi variabilità individuali relativamente agli effetti della CBT su pazienti all'esordio di malattia.

Uno studio australiano non randomizzato, volto a dimostrare maggiori vantaggi nel gruppo di soggetti *first-episode* trattati con terapia cognitiva (Cognitively Oriented

Psychotherapy for Early psychosis - COPE) rispetto a soggetti non trattati, ha invece mancato il suo scopo.⁴

Un studio olandese, basato su soggetti con recente insorgenza psicotica,⁵ si proponeva di valutare l'efficacia della terapia familiare nel ridurre le “emozioni espresse” dopo un intervento di circa un anno e durante un *follow-up* di 8 anni. Questo ha dimostrato un'efficacia fino alla 34^a settimana di trattamento e solamente sull'“ipercoinvolgimento emotivo”, ma non sulle altre “emozioni espresse”.

Una meta analisi di trial randomizzati⁶ (non selezionata dai criteri di ricerca adottati per la stesura del presente documento ma segnalata dai membri del *panel*) ha mostrato l'efficacia degli interventi sulla famiglia (soprattutto quelli indirizzati a singoli nuclei familiari) nel ridurre le ricadute e i successivi ricoveri di pazienti schizofrenici e nel migliorare la *compliance* al trattamento farmacologico rispetto a tutti gli altri trattamenti. La CBT, invece, è risultata in grado di migliorare le misure dello stato mentale e di ridurre il tasso dei persi al *follow-up*.

Gli stessi autori in una ulteriore meta-analisi⁷ commentano l'assenza di benefici (in termini di ricadute, *compliance* al trattamento, qualità di vita e funzionamento sociale) per soggetti schizofrenici sottoposti a trattamenti sociali e cognitivi.

Le linee guida dell'American Psychiatric Association⁸ includono, tra i trattamenti consigliati nella fase di stabilizzazione della schizofrenia, quelli psicoeducativi familiari, il *training* di competenza sociale e la CBT.

Raccomandazioni

I/A

Sono raccomandati trattamenti di tipo psicoeducativo familiare indirizzati a singoli nuclei familiari e il *training* di competenza sociale nel periodo che segue il primo episodio psicotico.

I/B

Esistono prove di efficacia della CBT che consentono di raccomandare tale terapia in sinergia con altre strategie terapeutiche.

Bibliografia

1. Petersen L, Nordentoft M et al. OPUS trial, Improving I-year outcome in first episode psychosis. Br J Psychiatry 2005; 187(148): 98-103.
2. Tarrrier N, Lewis S et al. Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia. Br J Psychiatry 2004; 184: 231-9.

3. Jolley S, Garety P et al. Cognitive therapy in early psychosis: a pilot randomized controlled trial. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2003; 31: 473-8.
4. Jackson E, McGorry P et al. A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy. *Psychol Med* 2005; 35: 1295-306.
5. Lenior ME, Dingemans PM et al. The course of parental expressed emotion and psychotic episodes after family intervention in recent onset schizophrenia. A longitudinal study. *Schizophr Res* 2002; 57: 183-90.
6. Pilling S, Bebbington P et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-Analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002; 32: 763-82.
7. Pilling S, Bebbington P et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-Analysis of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002; 32: 783-91.
8. Lehman AF, Lieberman JA et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *APA*, 2004.

Quesito B6: qual è la configurazione ottimale dei servizi destinati all'identificazione e al trattamento delle persone al primo episodio psicotico e/o nel periodo che segue il primo episodio psicotico (in termini di strutture, personale e modalità di intervento)?

- **Totale studi reperiti: 113**
- **Totale studi selezionati: 14**
- **Totale estratti: 13**

Studi inclusi:

- 1 linea guida
- 2 trial clinici controllati randomizzati – RCT
- 6 studi prospettici/retrospettivi
- 4 dissertazioni, editoriali, panoramiche

Numerose esperienze internazionali, in particolare scandinave (TIPS, Swedish Parachute Project),^{1, 2, 3, 4, 5} australiane (EPPIC, SAFE),^{3, 6} olandesi,⁷ britanniche (EIS, FIRST),^{3, 9} canadesi (EPP, PDC, PEPP),^{3, 8, 11, 12} tedesche¹⁰ e italiane,¹¹ sottolineano l'importanza di interventi precoci rivolti a soggetti al primo episodio psicotico, ma permettono soltanto indirettamente di delineare la configurazione ottimale dei servizi in termini di strutture, personale e modalità di intervento.

Studi randomizzati controllati danesi^{1, 2} e studi prospettici^{4, 5, 8, 13} attribuiscono l'efficacia dei trattamenti integrati all'assetto del servizio dedicato agli interventi precoci. Aspetti relativi all'organizzazione (*team* multidisciplinare, domiciliazione dei trattamenti, disponibilità degli operatori, personalizzazione del piano di crisi, gestione integrata dei casi con *case-manager*) e alle modalità di approccio (basse dosi di neurolettici atipici, interventi psicoeducativi, *training* di abilità sociale, possibilità di *training* individuale, trattamento psicoeducativo di gruppo per le famiglie) sono considerati fondamentali per garantire l'efficacia degli interventi precoci.

Anche altri studi non sperimentali si occupano indirettamente della configurazione ottimale dei servizi. Essi prestano attenzione ad aspetti come la diffusione e il consolidamento di programmi di intervento precoce,⁶ i criteri di soddisfazione espressi da pazienti e famiglie relativi alle cure prestate nel caso di un primo episodio psicotico,^{7, 9} le modalità con cui le persone al primo episodio psicotico vanno alla ricerca d'aiuto, i ritardi nel loro percorso di avvicinamento ai servizi psichiatrici¹⁰ e l'intervallo di tempo tra l'esordio dei sintomi psicotici e l'inizio di un trattamento adeguato.¹²

Le linee guida elaborate all'interno del progetto IRIS (Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia), facente capo al National Health Service (NHS) inglese, riportano invece indicazioni relative alla gestione dei soggetti al primo episodio psicotico. Si trat-

ta comunque di raccomandazioni (ricavate da opinioni di esperti e non da una valutazione sistematica della letteratura scientifica) che mirano a fornire informazioni utili alla gestione dei soggetti al primo episodio psicotico in termini di diagnosi, terapia e configurazione dei servizi.¹⁴

Infine l'OPUS trial,¹ studio danese randomizzato, ha confrontato un trattamento standard con terapia farmacologica antipsicotica con un trattamento integrato, basato su terapia farmacologica antipsicotica affiancata da *social skill training* e trattamento familiare psicoeducativo in un regime di Trattamento assertivo di comunità (ACT). Dopo un anno di terapia, è emersa un'efficacia del trattamento integrato rispetto al trattamento standard (riduzione della percentuale di pazienti con punteggio inferiore a 30 alla scala GAF e minore percentuale di “senza casa” e di “senza lavoro” nel gruppo dei sottoposti a regime di ACT).

Dalla valutazione della letteratura disponibile emerge quindi l'importanza del contesto (l'esistenza di un *team* specializzato nell'intervento precoce all'interno di un servizio non dedicato può essere efficace in contesti rurali o estesi), della corretta ed esaustiva informazione ai pazienti, della flessibilità dei servizi, della domiciliazione dei trattamenti e della diffusione di informazioni finalizzata a una migliore capacità di identificare i segnali di esordio sia da parte della popolazione generale che da parte degli operatori sanitari.

Esistono alcune prove di efficacia di una determinata configurazione dei servizi destinati all'identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio psicotico. Il regime di ACT e le caratteristiche di multidisciplinarietà, domiciliazione e flessibilità sono raccomandati quali elementi indispensabili per un buon funzionamento dei servizi dedicati.

Raccomandazione

II/B

Sono raccomandati il regime di Trattamento assertivo di comunità (ACT) e le caratteristiche di multidisciplinarietà, domiciliazione e flessibilità, quali elementi indispensabili a un buon funzionamento di servizi dedicati all'identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio schizofrenico.

Bibliografia

1. Petersen L, Nordentoft M et al. Improving 1 – year outcome in first episode psychosis. OPUS trial-1. Br J Psychiatry 2005; 187(48): 98-103.
2. Petersen L, Jeppesen P et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. BMJ 2005; 331(7517): 602-5.

3. Edwards J, Harris MG et al. Developing services for first-episode psychosis and the critical period. *Br J Psychiatry* 2004; 187(48): 91-7.
4. Cullberg J, Levander S et al. One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(4): 276-85.
5. Johannessen JO, Larsen TK et al. Pathways to care for first-episode psychosis in an early detection healthcare. Sector: Part Of The Scandinavian TIPS STUDY. *Br J Psychiatry* 2005; 48: 24-8.
6. Kearney OR, Garland G et al. Factors predicting program fidelity and delivery of an early intervention program for “first episode” psychosis in rural Australia. *AeJAMH* 2004; 3(2).
7. de Haan L, van Raaij B et al. Preferences for treatment during first psychotic episode. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 83-9.
8. Archie S, Wilson JH et al. Psychotic disorders clinic and first-episode psychosis: a program evaluation. *Can J Psychiatry* 2005; 50(1): 46-51.
9. O’Toole MS, Ohlsen RI et al. Treating first episode psychosis-the service users’ perspective: a focus group evaluation. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2004; 11(3): 319-26.
10. Fuchs J, Steinert T. Patients with a first episode of schizophrenia spectrum psychosis and their pathways to psychiatric hospital care in south Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39(5): 375-80.
11. Cocchi A, Meneghelli A. L’intervento precoce tra pratica e ricerca. Manuale per il trattamento delle psicosi all’esordio. Centro Scientifico Editore, 2004.
12. Norman RM, Malla AK et al. Understanding delay in treatment for first-episode psychosis. *Psychol Med* 2004; 34(2): 255-66.
13. Malla AK, Norman RM et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 458-63.
14. Birchwood M et al. Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia – IRIS. Clinical Guidelines. www.iris-initiative.org.uk/index.shtml.

Appendici

Appendice 1: indicatori per la valutazione degli interventi precoci per la schizofrenia nei dipartimenti di salute mentale italiani*

Introduzione

Questo sistema di indicatori è mirato a rendere misurabile il grado di applicazione della linea guida *Gli Interventi precoci nella schizofrenia*. E' stato messo a punto dalla Società italiana di epidemiologia psichiatrica (SIEP) e si basa sull'esperienza acquisita nell'ambito del progetto SIEP "Valutazione dell'appropriatezza e dell'applicazione delle linee guida NICE per la schizofrenia nei Dipartimenti di salute mentale italiani", coordinato da Domenico Semisa (vicepresidente SIEP), Mirella Ruggeri (presidente SIEP) e Antonio Lora (tesoriere SIEP), da cui sono stati tratti numerosi fra gli indicatori qui presentati. A tale progetto hanno partecipato 20 Dipartimenti di salute mentale italiani; per ulteriori informazioni si veda la pagina dedicata al progetto nel sito www.siep.it.

Gli indicatori proposti consentono un processo di autovalutazione mirato a fornire una misurazione del grado di effettiva applicazione nello specifico servizio di ciascuna raccomandazione, come misurata dal relativo indicatore. I risultati dell'autovalutazione consentiranno di individuare i punti di forza e di criticità del servizio e favoriranno una discussione sulle cause delle criticità.

Desideriamo specificare 2 aspetti:

→ siamo consapevoli che ogni linea guida è un prodotto basato sullo stato dell'arte al momento della pubblicazione, e che le raccomandazioni debbono essere riviste periodicamente sulla base delle nuove conoscenze (come già programmato per la linea guida in questione). Questo processo dovrà comportare anche un aggiornamento degli indicatori proposti. Desideriamo tuttavia rilevare che la misurazione delle pratiche che viene attuata dal sistema di indicatori qui riportato ha anche un valore autonomo rispetto alla linea guida: essa, infatti, consente una descrizione degli interventi precoci per la schizofrenia messi in atto nei Dipartimenti di salute mentale che attueranno l'autovalutazione per varie finalità.

→ Gli indicatori proposti rappresentano una versione iniziale che, sebbene in gran parte già testata nell'ambito del più ampio progetto SIEP sopraccitato, dovrà essere rivista e modificata in futuro sulla base dei *feedback* provenienti da coloro che attueranno l'autovalutazione.

* a cura di Domenico Semisa (vice presidente SIEP), Antonio Lora (tesoriere SIEP) e Mirella Ruggeri (presidente SIEP).

Per corrispondenza: Mirella Ruggeri, Sezione di psichiatria e psicologia clinica, Dipartimento di medicina e sanità pubblica, Università di Verona, Ospedale Policlinico, 37134 Verona. Tel. +39-(0)45 812.4441. Fax +39-(0)45 585.871.

Gli indicatori

Vengono proposti due *set* di indicatori:

1. gli indicatori per le raccomandazioni riferite a interventi di provata efficacia o inefficacia;
2. gli indicatori per le raccomandazioni riferite a interventi sulla cui efficacia non sono ancora disponibili prove sufficienti.

Il periodo di valutazione per tutti gli indicatori è l'anno solare precedente a quello in corso; in caso di diverso periodo di osservazione questo è specificato nell'indicatore.

Per le definizioni delle tipologie di strutture e dei tipi di interventi si rimanda al documento "Il sistema informativo nazionale per la salute mentale", approvato dalla conferenza fra stato, regioni e province autonome nella seduta dell'11 ottobre 2001.

I dati contrassegnati da (#) sono presenti più volte nella lista degli indicatori come denominatore: è necessario mantenere lo stesso valore del dato nei diversi indicatori (per esempio, se il numero di utenti in carico al DSM, dipartimento di salute mentale, è quaranta, questo valore deve rimanere inalterato tutte le volte che viene richiesto come numeratore o denominatore il numero di utenti del DSM).

Lo schema generale per ciascun indicatore è il seguente:

<i>RACCOMANDAZIONE</i>	<i>Raccomandazione NICE da cui è derivato con livello di evidenza</i>
INDICATORE	Numero e denominazione dell'indicatore
MISURA	Può essere quantitativa (es: percentuale) o qualitativa (es: SI'-NO)
NUMERATORE	Nel caso di percentuale
DENOMINATORE	Nel caso di percentuale
FONTE	Descrive la fonte informativa
NOTE	Sono inserite in questa area definizioni operative e indicazioni per il calcolo dell'indicatore

Nel caso non fosse possibile dare un valore all'indicatore, utilizzare:

- **non applicabile** = **NA** (indicatore non applicabile nel contesto di riferimento, con motivazione);
- **non rilevato** = **NR** (non possibile raccogliere le informazioni).

Le fonti di dati

Le fonti informative utilizzate nella raccolta degli indicatori sono:

- **sistema informativo del DSM**, per raccogliere dati riguardanti gli utenti in tratta-

mento e le tipologie di interventi (per esempio numero di contatti, numero di utenti che ricevono un determinato trattamento, eccetera);

- **direzione del DSM** per rilevare, per esempio, l'esistenza di procedure e linee guida;
- **ricerche specifiche effettuate su cartelle cliniche del CSM (Centro di salute mentale) e/o del SPDC (Servizio psichiatrico diagnosi e cura)** per rilevare alcune tematiche, non analizzabili in altro modo e se non vi sono dati già esistenti. Alla pagina web www.pnlg.it/LG/019 vengono riportate le istruzioni dettagliate su come effettuare tali ricerche per ciascuno degli indicatori;
- **focus group**, la principale fonte informativa sul grado di adeguatezza delle pratiche rispetto alle raccomandazioni. Vengono consigliate due tipologie di *focus group*:

1. **focus group multidisciplinare**, caratterizzato dalla partecipazione di tutte le figure professionali insieme con i rappresentanti degli utenti e dei familiari;
2. **focus group specialistico**, caratterizzato dalla presenza di una sola figura professionale (per esempio, *focus group* relativi a indicatori incentrati sui trattamenti farmacologici, che dovrebbero essere composti da psichiatri).

Alla pagina web www.pnlg.it/LG/019 vengono riportate le istruzioni dettagliate su come organizzare ed effettuare i *focus group*.

Gli autori desiderano ringraziare il gruppo di consulenti del Progetto SIEP sulla “Valutazione dell’appropriatezza e dell’applicazione delle linee guida NICE per la schizofrenia nei Dipartimenti di salute mentale italiani” costituito da: Fabrizio Asioli, Andrea Balbi, Giuseppe Carrà, Massimo Casacchia, Giuseppe Corlito, Walter Di Munzio, Arcadio Erlicher, Alessandra Marinoni, Maurizio Miceli, Carla Moranti, Pierluigi Morosini per i commenti al set di indicatori relativi al progetto sopracitato, su cui si basa questo lavoro e da cui sono stati tratti alcuni degli indicatori qui riportati.

Esprimono anche la propria gratitudine ai referenti dei 20 Servizi di salute mentale italiani che hanno accettato di partecipare attivamente a tale progetto.

Desiderano, inoltre, ringraziare Giuseppe Carrà, Francesco Barale e Alessandra Marinoni per aver messo a disposizione, ancor prima della pubblicazione, l’edizione italiana delle linee guida NICE per la schizofrenia da essi curata (*Schizofrenia. Linee guida cliniche complete per gli interventi fondamentali nella medicina di base e specialistica*, Il Pensiero Scientifico Editore, 2004), senza la quale molte delle attività SIEP in questo ambito non sarebbero state possibili.

Gli autori sono grati, ancora, ad Angelo Cocchi, Fabrizio Starace, Maurizio Bacigalupi, Massimo Casacchia, Giuseppe Corlito, Giovanni Neri, Giuseppe Tibaldi (membri del Consiglio direttivo SIEP dal novembre 2003 all’ottobre 2007) per aver favorito l’avvio del progetto SIEP sulle linee guida e per averne messo a punto la cornice concettuale di riferimento.

Desiderano infine ringraziare Angelo Picardi per l’attenta lettura e i commenti alla versione avanzata del manoscritto.

1. Indicatori per le raccomandazioni riferite a interventi di provata efficacia/inefficacia

Quesito A5: qual è la configurazione ottimale dei servizi destinati all'identificazione e trattamento delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia (in termini di strutture, personale e modalità di intervento)?

RACCOMANDAZIONE	<i>E' raccomandabile che un servizio destinato all'identificazione e trattamento di soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia presenti caratteristiche come specificità, personalizzazione e flessibilità degli interventi, collocazione geografica autonoma dai centri di salute mentale, oltre che attività informative e formative indirizzate ai medici di base, agli operatori di servizi sanitari del territorio, alla popolazione e alle istituzioni.</i> VI/B
INDICATORE	A5.1 Attività informative e formative, indirizzate ai medici di base, agli operatori di servizi sanitari del territorio, alla popolazione e alle istituzioni.
MISURA	Punteggio: 0 = nessuna attività informativa e formativa indirizzata ai medici di base, o agli operatori di servizi sanitari del territorio, o agli insegnanti e agli studenti o più in generale alla popolazione; 1 = nessuna attività, ma inserimento di tali iniziative nella programmazione per il prossimo anno; 2 = alcune attività specifiche, ma non sistematiche e non ancora inserite nelle attività programmate del DSM; 3 = attività informative frequenti ma non ancora inserite nella programmazione del DSM; 4 = attività informative stabili e continuative inserite nella programmazione del DSM e con personale specifico.
FONTE	• Direzione DSM o <i>focus group</i> multidisciplinare.

N.B. L'aggiunta del simbolo * alla numerazione degli indicatori fa riferimento al fatto che tale indicatore è stato tratto dal sistema di indicatori del progetto SIEP "Valutazione dell'appropriatezza e dell'applicazione delle linee guida NICE per la schizofrenia nei Dipartimenti di salute mentale italiani" (Semisa, Lora e Ruggeri, per il Gruppo SIEP linee guida, pubblicazione in preparazione).

Quesito B1: qual è l'efficacia di interventi strutturati di diagnosi tempestiva e trattamento precoce di persone al primo episodio psicotico? Quali sono gli effetti del periodo di psicosi non trattata (Duration of Untreated Psychosis, DUP) nel periodo che segue il primo episodio psicotico?

RACCOMANDAZIONE	<i>Sono raccomandati programmi strutturati di identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio di schizofrenia. L'efficacia, consistente in un miglioramento del decorso della malattia, è presumibilmente mediata dalla riduzione della DUP e dalla qualità dei trattamenti che i centri dedicati sono in grado di erogare.</i> I/B
INDICATORE	B1.1* Servizi o iniziative del DSM per il trattamento precoce degli esordi.
MISURA	Punteggio: 0 = nessuna attività per l'individuazione e l'effettuazione di un trattamento precoce specifico degli esordi schizofrenici; 1 = nessuna attività, ma inserimento di tali iniziative nella programmazione per il prossimo anno; 2 = alcune attività specifiche, ma non sistematiche e non ancora inserite nella <i>routine</i> clinica; 3 = attività rivolte a utenti nell'ultimo anno, inserite nella <i>routine</i> clinica e programmate dal DSM, con presenza di personale dedicato; assenza di strutture specifiche; 4 = presenza di strutture specifiche per il trattamento precoce degli esordi schizofrenici.
FONTE	• Direzione DSM o <i>focus group</i> multidisciplinare.
NOTE	La presenza all'interno del DSM di strutture specifiche per il trattamento precoce degli esordi schizofrenici è provata dall'esistenza di una sede fisica destinata a tale attività e di personale dedicato per un numero definito di tempo-lavoro al trattamento di utenti giovani all'esordio schizofrenico.

INDICATORE	B1.2* Procedure per l'accoglienza e linee guida per il trattamento di utenti all'esordio.
MISURA	Punteggio: 0 = non vi sono nel DSM né procedure scritte per l'accoglienza né linee guida per il trattamento di utenti all'esordio; 1 = il DSM dispone di procedure scritte per l'accoglienza e/o di linee guida per il trattamento di utenti all'esordio, ma sono generiche; 2 = vi sono nel DSM procedure scritte dettagliate per l'accoglienza, ma mancano le linee guida per il trattamento di utenti all'esordio o queste sono generiche; 3 = vi sono nel DSM procedure scritte dettagliate per l'accoglienza e linee guida dettagliate per il trattamento di utenti all'esordio; non sono ben definiti ruoli e responsabilità (non vi è un percorso assistenziale scritto); 4 = lo stesso di 3, ma in più sono definiti chiaramente ruoli e responsabilità (vi è un percorso assistenziale scritto).
FONTE	• Direzione DSM.

INDICATORE	B1.3* Pratiche per il trattamento di utenti all'esordio.
MISURA	Punteggio relativo allo svolgimento di attività differenziate da parte degli operatori del DSM, specifiche per il trattamento di utenti all'esordio nel DSM: 0 = in nessun caso; 1 = nel 25% dei casi o meno; 2 = nel 26-50% dei casi; 3 = nel 51-75% dei casi; 4 = in più del 75% dei casi.
FONTE	• <i>Focus group</i> multidisciplinare.

Quesito B2: quali sono gli strumenti per identificare le persone al primo episodio psicotico?

RACCOMANDAZIONE	<i>L'accuratezza diagnostica mostrata dalle scale di valutazione nel formulare una diagnosi di schizofrenia consente di raccomandare l'impiego di queste ultime per l'identificazione precoce di soggetti al primo episodio di schizofrenia.</i> III/B
INDICATORE	B2.1 Utilizzo di scale di valutazione per l'identificazione delle persone al primo episodio psicotico.
MISURA	Punteggio: 0 = nessun utilizzo di scale di valutazione per l'identificazione delle persone al primo episodio psicotico; 1 = utilizzo in meno del 26% dei casi; 2 = utilizzo nel 26%-50% dei casi; 3 = utilizzo nel 51%-75% dei casi; 4 = utilizzo in più del 75% dei casi.
FONTE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Focus group</i> multidisciplinare; • cartelle cliniche.

INDICATORE	B2.2 Utilizzo di tecniche di visualizzazione cerebrale (MRI e TC) per l'identificazione delle persone al primo episodio psicotico.
MISURA	Punteggio: 0 = nessun utilizzo di tecniche di visualizzazione cerebrale (MRI e TC) per l'identificazione delle persone al primo episodio psicotico; 1 = utilizzo in meno del 26% dei casi; 2 = utilizzo nel 26%-50% dei casi; 3 = utilizzo nel 51%-75% dei casi; 4 = utilizzo in più del 75% dei casi.
FONTE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Focus group</i> multidisciplinare; • cartelle cliniche.

Quesito B3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone al primo episodio psicotico?

RACCOMANDAZIONE	<i>E' raccomandato il trattamento farmacologico dei soggetti al primo episodio di schizofrenia. L'alternativa tra farmaci di prima e seconda generazione (atipici) deve essere valutata caso per caso, in considerazione della minore incidenza di sintomi extrapiramidali e del maggior rischio di effetti metabolici che possono emergere a seguito dell'uso di farmaci atipici.</i> I/A
INDICATORE	B3.1* Linee guida per il trattamento farmacologico degli utenti all'esordio.
MISURA	Punteggio: 0 = non sono state adottate dal DSM linee guida specifiche su questo tema; 1 = non sono state adottate dal DSM linee guida specifiche su questo tema, ma esiste il progetto di adottarle; 2 = le linee guida adottate dal DSM sono generiche e contengono solo una parte delle raccomandazioni; 3 = le linee guida adottate dal DSM contengono almeno una delle due raccomandazioni; 4 = le linee guida adottate dal DSM contengono tutte e due le raccomandazioni.
FONTE	• Direzione DSM.
NOTA	Si rileva che, poiché sono stati tenuti in considerazione dati maggiormente aggiornati, il contenuto di questa raccomandazione differisce in parte dalla raccomandazione NICE. L'indicatore è una versione modificata di quello utilizzato nel progetto SIEP-linee guida.

INDICATORE	B3.2* Trattamento iniziale con antipsicotici tipici e atipici.
MISURA	Percentuale.
NUMERATORE	a) Numero di utenti che, inviati per la prima volta in SPDC o CSM nell'anno precedente per un esordio schizofrenico, sono trattati all'inizio con un antipsicotico tipico per via orale; b) numero di utenti che, inviati per la prima volta in SPDC o CSM nell'anno precedente per un esordio schizofrenico, sono trattati all'inizio con un antipsicotico atipico per via orale.
DENOMINATORE	Numero di utenti inviati per la prima volta in SPDC o CSM nell'anno precedente per un esordio schizofrenico. (#)
FONTE	• Sistema informativo DSM; • cartelle cliniche CSM e SPDC.
NOTA	Si rileva che, poiché sono stati tenuti in considerazione dati maggiormente aggiornati, il contenuto di questa raccomandazione differisce in parte dalla raccomandazione NICE. L'indicatore scelto è una versione modificata di quello utilizzato nel progetto SIEP-linee guida.

Quesito B4: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nel periodo che segue il primo episodio psicotico?

RACCOMANDAZIONE	<p><i>La terapia farmacologica del paziente schizofrenico, nel periodo che segue l'esordio psicotico, è efficace nel ridurre le ricadute. L'impiego dei farmaci in questa specifica fase della patologia è raccomandato, mentre sono necessari ulteriori studi per verificare l'impatto di tale terapia sulla prognosi a lungo termine.</i></p> <p>I/A</p>
INDICATORE	<p>B4.1*</p> <p>Linee guida per il trattamento farmacologico di mantenimento.</p>
MISURA	<p>Punteggio di linee guida scritte sul trattamento di mantenimento con farmaci antipsicotici a seconda che contengano o meno i seguenti elementi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • raccomandano di non sospendere il trattamento prima che sia passato un anno da un episodio acuto; • raccomandano di procedere all'eventuale sospensione con gradualità e attenzione a segni e sintomi di ricaduta; • raccomandano di seguire, per almeno due anni dopo l'ultimo episodio acuto, gli utenti in cui siano stati sospesi gli antipsicotici. <p>0 = Non sono state adottate dal DSM linee guida specifiche su questo tema; 1 = non sono state adottate dal DSM linee guida specifiche su questo tema, ma esiste il progetto di adottarle; 2 = le linee guida adottate dal DSM sono generiche e contengono solo una parte delle raccomandazioni; 3 = le linee guida adottate dal DSM contengono la maggioranza delle raccomandazioni; 4 = le linee guida adottate dal DSM contengono la quasi totalità delle raccomandazioni.</p>
FONTE	<ul style="list-style-type: none"> • Direzione DSM.

INDICATORE	<p>B4.2*</p> <p>Pratiche nel trattamento farmacologico di mantenimento.</p>
MISURA	<p>Punteggio a seconda della frequenza di applicazione delle raccomandazioni sul trattamento farmacologico di mantenimento.</p> <p>a) Durata per 1 anno del trattamento di mantenimento con antipsicotici dopo la crisi: 0 = in nessun caso o in pochissimi casi (meno del 10%); 1 = nel 10%-25% dei casi; 2 = nel 26%-50% dei casi; 3 = nel 51%-75% dei casi; 4 = in più del 75% dei casi.</p> <p>b) Nel caso in cui si decida la sospensione del farmaco, questa avviene in modo graduale: 0 = in nessun caso o in pochissimi casi (meno del 10%); 1 = nel 10%-25% dei casi; 2 = nel 26%-50% dei casi; 3 = nel 51%-75% dei casi; 4 = in più del 75% dei casi.</p> <p>c) Monitoraggio della sintomatologia dopo la sospensione del farmaco: 0 = in nessuno o pochissimi casi (meno del 10%); 1 = nel 10%-25% dei casi; 2 = nel 26%-50% dei casi; 3 = nel 51% -75% dei casi; 4 = in più del 75% dei casi.</p>
FONTE	<ul style="list-style-type: none"> • Focus group specialistico.

Quesito B5: qual è il ruolo dei trattamenti psicologici (psicoterapeutico, psicoeducativo, familiare e psicosociale) nel periodo che segue il primo episodio psicotico?

RACCOMANDAZIONE	<i>Esistono prove di efficacia della psicoterapia cognitivo comportamentale (CBT) che consentono di raccomandare tale terapia con finalità in sinergia con altre strategie terapeutiche.</i> I/B
INDICATORE	B5.1* Competenze del DSM nella psicoterapia cognitivo comportamentale delle psicosi.
MISURA	Percentuale per figura professionale (psichiatri, psicologi, assistenti sociali, infermieri).
NUMERATORE	Numero di operatori in grado di effettuare la psicoterapia cognitivo comportamentale nelle psicosi per figura professionale.
DENOMINATORE	Numero di operatori in servizio al 31/12 per figura professionale.
FONTE	• Direzione DSM.
NOTE	La psicoterapia cognitivo comportamentale è un intervento psicologico concepito per consentire alle persone di stabilire dei legami tra i pensieri, i sentimenti o le azioni e i loro sintomi attuali o pregressi, e di rivalutare le proprie percezioni, convinzioni o ragionamenti relativi ai sintomi bersaglio. L'intervento dovrebbe prevedere almeno uno dei seguenti aspetti: • monitoraggio di pensieri, emozioni e comportamenti rispetto ai sintomi; • aiuto a sviluppare altre strategie di <i>coping</i> per i sintomi bersaglio; • riduzione dello stress.

INDICATORE	B5.2* Utenti in trattamento con terapia cognitivo comportamentale.
MISURA	Percentuale.
NUMERATORE	Numero di utenti che hanno ricevuto psicoterapia cognitivo comportamentale nell'anno precedente, suddivisi per numero di interventi ricevuti nell'anno (0, 1-3, 4-10, >10).
DENOMINATORE	Numero di utenti in carico al DSM nell'anno precedente. (#)
FONTE	• Cartelle CSM; • sistema informativo DSM.
NOTE	Un utente è definito in trattamento se ha ricevuto nel corso dell'anno almeno tre sedute di terapia cognitivo comportamentale.

INDICATORE	B5.3* Linee guida sulla psicoterapia cognitivo comportamentale nelle psicosi.
MISURA	Punteggio di linee guida scritte a seconda che contengano o meno i seguenti elementi: • raccomandano la terapia cognitivo comportamentale per gli utenti con disturbi schizofrenici; • consigliano la psicoterapia cognitivo comportamentale per i sintomi psicotici persistenti; • raccomandano la psicoterapia cognitivo comportamentale per utenti con scarsa adesione al trattamento; • raccomandano di proseguire la terapia per almeno sei mesi e 10 sedute. 0 = Non sono state adottate dal DSM linee guida specifiche su questo tema; 1 = non sono state adottate dal DSM linee guida specifiche su questo tema, ma esiste il progetto di adottarle; 2 = le linee guida adottate dal DSM sono generiche e contengono solo una parte delle raccomandazioni; 3 = le linee guida adottate dal DSM contengono la maggioranza delle raccomandazioni; 4 = le linee guida adottate dal DSM contengono la quasi totalità delle raccomandazioni.
FONTE	• Direzione DSM.



▶▶	RACCOMANDAZIONE	Sono raccomandati trattamenti indirizzati a singoli nuclei familiari e alcuni trattamenti psico-sociali nel periodo che segue il primo episodio psicotico. I/A
	INDICATORE	B5.4* Competenze nel DSM per interventi familiari di tipo psicoeducativo.
	MISURA	Percentuale.
	NUMERATORE	Numero di operatori in grado di effettuare interventi familiari di tipo psicoeducativo per figura professionale (psichiatri, psicologi, assistenti sociali, infermieri).
	DENOMINATORE	Numero di operatori in servizio al 31/12 per figura professionale.
	FONTE	• Direzione DSM.
	INDICATORE	B5.5* Intensità degli interventi psicoeducativi familiari.
	MISURA	Percentuale.
	NUMERATORE	Numero di utenti i cui familiari hanno ricevuto interventi psicoeducativi nell'anno precedente, suddivisi per numero di interventi psicoeducativi ricevuti nell'anno (1-3; 4-10; >10).
	DENOMINATORE	Numero di utenti in carico al DSM che vivono con familiari (genitori, fratelli, <i>partner</i> o figli). (#)
	FONTE	• Sistema informativo DSM.
	NOTE	<p>Gli interventi psicoeducativi con i familiari per la singola famiglia o per più famiglie presuppongono l'utilizzo di una tecnica specifica e la relativa formazione degli operatori. Hanno generalmente lo scopo di informare, secondo programmi definiti, i familiari sulla natura, il decorso e il trattamento del disturbo psichiatrico dell'utente. Attraverso un addestramento secondo metodi strutturati, mirano a migliorare la capacità di comunicazione all'interno della famiglia e ad aumentare la sua abilità nell'affrontare i problemi e nel fronteggiare lo stress.</p> <p>Gli interventi psicoeducativi possono essere rivolti sia alla singola famiglia che a gruppi di famiglie, con o senza la presenza degli utenti.</p> <p>I gruppi di familiari si riuniscono, secondo modalità e periodicità prestabilite, per discutere i problemi che la convivenza con un utente psichiatrico comporta e le modalità migliori per affrontarli. Le modalità di conduzione di questi gruppi possono ispirarsi a tecniche differenti da quella psicoeducativa.</p> <p>Include: interventi informativi e psicoeducativi sia sulla singola famiglia, che con gruppi di familiari; interventi su gruppi di familiari non a carattere psicoeducativo.</p> <p>Esclude: interventi non strutturati con i familiari (colloquio con i familiari), psicoterapie familiari (psicoterapia familiare), psicoterapia di gruppo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il numeratore, per quanto riguarda gli interventi alla famiglia, è dato dal numero di nuclei familiari interessati da tale attività; se a un gruppo partecipano più appartenenti alla stessa famiglia, questi vengono contati una sola volta. • Il denominatore è formato dal numero di utenti che hanno avuto almeno un contatto nell'anno con il DSM e che vivono con familiari (genitori, fratelli, <i>partner</i> o figli).

Quesito B6: qual è la configurazione ottimale dei servizi destinati all'identificazione e al trattamento delle persone al primo episodio psicotico e/o nel periodo che segue il primo episodio psicotico (in termini di strutture, personale e modalità di intervento)?

RACCOMANDAZIONE	<i>Sono raccomandati il regime di Trattamento assertivo di comunità (ACT) e le caratteristiche di multidisciplinarietà, domiciliazione e flessibilità, quali elementi indispensabili a un buon funzionamento di servizi dedicati all'identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio schizofrenico.</i> II/B
INDICATORE	B6.1 Continuità terapeutica nel trattamento precoce di soggetti al primo episodio schizofrenico.
MISURA	Percentuale.
NUMERATORE	Numero di utenti che nell'anno precedente hanno ricevuto almeno un contatto ogni 90 giorni nei 365 giorni seguenti il primo contatto.
DENOMINATORE	Numero di utenti in trattamento. (#)
FONTE	• Sistema informativo DSM.

INDICATORE	B6.2 Attività domiciliare nel trattamento precoce di soggetti al primo episodio schizofrenico.
MISURA	Percentuale.
NUMERATORE	Numero di utenti che nell'anno precedente hanno ricevuto almeno tre visite al domicilio.
DENOMINATORE	Numero di utenti in trattamento. (#)
FONTE	• Sistema informativo DSM.

INDICATORE	B6.3 Multidisciplinarietà nel trattamento precoce di soggetti al primo episodio schizofrenico.
MISURA	Percentuale.
NUMERATORE	<ul style="list-style-type: none"> • Numero di utenti che hanno ricevuto in CSM interventi solo da psichiatri. • Numero di utenti che hanno ricevuto in CSM interventi solo da psicologi. • Numero di utenti che hanno ricevuto in CSM interventi sia da psichiatri che psicologi. • Numero di utenti che hanno ricevuto in CSM interventi sia da psichiatri e/o psicologi che da altre figure professionali (infermieri, educatori, assistenti sociali).
DENOMINATORE	Numero di utenti in trattamento. (#)
FONTE	• Sistema informativo DSM.



▶▶ INDICATORE	B6. 4 Pratiche del DSM nel trattamento precoce di soggetti al primo episodio schizofrenico.
MISURA	<p>Punteggio.</p> <p>a) Pazienti con una percentuale di interventi a domicilio o comunque nella sede abituale di vita, pari a:</p> <p>0 = nessuno; 1 = meno del 10%; 2 = 11-24%; 3 = 25-49%; 4 = 50% e più.</p> <p>b) Pazienti che ricevono interventi non solo da psichiatri:</p> <p>0 = nessuno; 1 = meno del 10%; 2 = 11-24%; 3 = 25-49%; 4 = 50% e più.</p>
FONTE	• <i>Focus group</i> multidisciplinare.

2. Indicatori per le raccomandazioni riferite a interventi sulla cui efficacia non sono ancora disponibili prove sufficienti

Quesito A1: è utile identificare le persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

RACCOMANDAZIONE	<p><i>Le attuali conoscenze non consentono di raccomandare gli interventi di identificazione di soggetti a rischio o in fase prodromica al fine di prevenire l'insorgenza di malattia o di migliorare l'evoluzione clinica della stessa.</i></p> <p>I/C</p>
INDICATORE	<p>A1.1</p> <p>Servizi o iniziative del DSM per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia.</p>
MISURA	<p>Punteggio:</p> <p>0 = nessuna attività per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia;</p> <p>1 = nessuna attività, ma inserimento di tali iniziative nella programmazione per il prossimo anno;</p> <p>2 = alcune attività specifiche, ma non sistematiche e non ancora inserite nelle attività programmate del DSM;</p> <p>3 = attività rivolte a persone a rischio nell'ultimo anno, inserite sistematicamente nella <i>routine</i> clinica e programmate dal DSM; assenza di strutture specifiche o <i>team</i> con personale dedicato;</p> <p>4 = presenza di strutture specifiche o <i>team</i> con personale dedicato per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia.</p>
FONTE	<p>• <i>Focus group</i> multidisciplinare.</p>
NOTE	<p>La presenza all'interno del DSM di strutture specifiche per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia è provata dall'esistenza di una sede fisica destinata a tale attività e di personale dedicato per un numero definito di tempo-lavoro al trattamento di utenti giovani all'esordio schizofrenico.</p>

Quesito A2: quali strumenti sono efficaci per l'individuazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

RACCOMANDAZIONE	<i>A causa dell'eterogeneità clinica del fenomeno, non è possibile identificare con sufficiente precisione quali tra i soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia svilupperanno psicosi conclamate. L'impiego delle scale di valutazione e delle tecniche di visualizzazione cerebrale non è raccomandato in regime di screening.</i> III/C
INDICATORE	A2.1 Utilizzo di scale di valutazione per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia.
MISURA	Punteggio: 0 = nessun utilizzo di scale di valutazione in attività per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia; 1 = sono state utilizzate scale di valutazione in attività routinarie o in iniziative specifiche per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia; NA = non esistono attività per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia.
FONTE	• <i>Focus group</i> multidisciplinare.

Quesito A3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

RACCOMANDAZIONE	<i>L'impiego dei trattamenti farmacologici nei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia, al fine di prevenire l'insorgenza di malattia o di migliorare l'evoluzione clinica della stessa, è controverso.</i> I/C
INDICATORE	A 3.1 Utilizzo di trattamenti farmacologici nelle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia.
MISURA	Punteggio: 0 = nessun utilizzo di trattamenti farmacologici nelle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia; 1 = utilizzo in meno del 26% dei casi; 2 = utilizzo nel 26%-50% dei casi; 3 = utilizzo nel 51%-75% dei casi; 4 = utilizzo in più del 75% dei casi; NA = non esistono attività per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia.
FONTE	• <i>Focus group</i> multidisciplinare; • cartelle cliniche.

Quesito A4: qual è il ruolo dei trattamenti psicologici (psicoterapeutico, psicoeducativo, familiare, psicosociale) nelle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?

RACCOMANDAZIONE	<p><i>L'impiego dei trattamenti psicologici specifici (psicoterapia cognitivo comportamentale) nei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia è raccomandato al fine di ridurre i sintomi, migliorare le abilità sociali, riconoscere i pensieri disfunzionali, abbassare i livelli di ansia e di depressione spesso correlati al disagio vissuto in fase prodromica. Tuttavia non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'impiego di terapie psicologiche specifiche nei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia per prevenire l'insorgenza di malattia o migliorare l'evoluzione clinica della stessa.</i></p> <p>I/B</p>
INDICATORE	<p>A4.1 Utilizzo di trattamenti psicologici specifici (psicoterapia cognitivo comportamentale) nelle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia.</p>
MISURA	<p>Punteggio: 0 = nessun utilizzo di trattamenti psicologici specifici (CBT) nelle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia; 1 = utilizzo in meno del 26% dei casi; 2 = utilizzo nel 26%-50% dei casi; 3 = utilizzo nel 51%-75% dei casi; 4 = utilizzo in più del 75% dei casi; NA = non esistono attività per l'identificazione delle persone a rischio e/o in fase prodromica della schizofrenia.</p>
FONTE	<ul style="list-style-type: none"> • Focus group multidisciplinare; • cartelle cliniche.

Appendice 2: le esperienze italiane

1. “Programma 2000”. Questa prima esperienza di individuazione e intervento precoce è stata avviata all’inizio del 1999 presso il Dipartimento di salute mentale dell’Ospedale Niguarda Ca’ Granda di Milano. Ha contribuito in modo determinante all’informazione e diffusione dell’orientamento “*early psychosis*” con pubblicazioni, eventi informativi, corsi di formazione, partecipazione e organizzazione di convegni e creazione della società scientifica AIPP (Associazione italiana per l’intervento precoce nelle psicosi), collegata alla IEPA (International Early Psychosis Association).

Il “Programma 2000” si è configurato, sin dall’avvio, come un’iniziativa di intervento/ricerca, sviluppando l’attività clinica sulla base delle prove scientifiche, e l’attività di ricerca in sintonia con quanto avveniva nella comunità scientifica internazionale. Nel “Programma 2000” sono stati valutati, con un *assessment* multimodale, 247 giovani con le loro famiglie, e 144 di essi sono stati presi in carico nel programma specifico e multidimensionale: i risultati, ai diversi *follow-up*, vengono periodicamente pubblicati.

2. Piano regionale salute mentale della Lombardia (DGR del 17.5.2004). Nel punto 3.2 “Modelli di intervento per rispondere a bisogni con rilevanza sociale”, dedica un capitolo a “L’intervento precoce nelle psicosi”, precisando che “il Progetto di individuazione e intervento precoce nelle psicosi viene formulato dal DSM, presentato e approvato nella sede dell’organismo di coordinamento della ASL di appartenenza. Nella definizione del progetto, il DSM individua al proprio interno una ‘équipe funzionale’ dedicata. Le procedure, ivi incluse quelle valutative, e gli obiettivi del programma, devono avvenire nel rispetto delle specificità locali e delle autonomie aziendali”. Tra i progetti innovativi finanziati dal Piano, tre sono dedicati al tema e hanno determinato l’avvio nell’anno 2006 di attività presso i DSM di Vimercate (Desio, Sesto San Giovanni e Vimercate), di Legnano (Legnano e Magenta) e, in ambito privato, da parte di un’impresa per la collaborazione e la sussidiarietà di Milano, la ICOS.

3. “Progetti sperimentali per la salute mentale” della regione Toscana. Nel 2007 la regione Toscana, nell’ambito dei “Progetti sperimentali per la salute mentale”, ha riconosciuto e finanziato quattro iniziative (USL di Grosseto, Firenze, Massa e Siena) aventi per obiettivo la realizzazione di attività di intervento/ricerca nell’area degli esordi psicotici.

4. “L’individuazione e l’intervento precoce nelle psicosi. Un approccio preventivo alla schizofrenia”. Alla fine del 2006 il Ministero della salute, Centro per il controllo delle malattie (CCM), ha approvato questo progetto biennale (iniziato nel marzo 2007) volto all’im-

plementazione e alla valutazione di esperienze cliniche. Coordinato dall'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano (Programma 2000), coinvolge i Dipartimenti di salute mentale dell'ASL 7 di Catanzaro, dell'ASL 1 di Salerno, dell'USL Roma D e dell'USL 9 di Grosseto.

5. "L'individuazione e il trattamento precoce delle psicosi: esiti clinici e implicazioni economiche per i Servizi di salute mentale". Nel 2006 questa ricerca è stata assegnata alla regione Lombardia e affidata all'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano (capofila), con la partecipazione delle aziende ospedaliere Ospedale Civile di Legnano, Ospedale Civile di Vimercate, Ospedale Salvini di Garbagnate Milanese e dell'Istituto Superiore di Sanità.

Obiettivi principali della ricerca (avviata nell'autunno 2006) sono: 1. implementazione di un programma di individuazione e intervento precoce nelle patologie mentali gravi attraverso: i) un'opera di informazione e sensibilizzazione della popolazione, delle scuole, dei MMG e delle principali agenzie giovanili sul territorio; ii) un trattamento precoce e mirato dei casi identificati con un modello che prevede la presa in carico con progetto individualizzato di trattamento; 2) valutazione del programma implementato dal punto di vista degli esiti clinici (sintomatologia, giornate di ospedalizzazione), sociali (disabilità sociale, carico familiare) e dell'impatto socioeconomico (costi, soddisfazione dell'utenza).

6. Il progetto Picos. Il "Psychosis Incident Cohort Outcome Study" è un progetto promosso dalla Sezione di psichiatria e psicologia clinica dell'Università di Verona, coordinato da Mirella Ruggeri, Antonio Lasalvia e Michele Tansella, avviato nel 2004 e finanziato dalla regione Veneto e da altre istituzioni. E' uno studio multicentrico sull'esito dei nuovi casi di psicosi che giungono all'attenzione dei Servizi di salute mentale della regione Veneto, a coprire un territorio di circa 4 milioni di abitanti. Esso include valutazioni clinico-epidemiologiche, genetiche e di *brain imaging*.

Si avvale della collaborazione dell'Institute of Psychiatry di Londra e ha tra gli obiettivi principali quello di sviluppare un modello predittivo sull'esito delle psicosi all'esordio e di individuare il ruolo relativo dei fattori biologici, psicologici e ambientali.

7. In occasione del primo congresso nazionale dell'AIPP (Milano, 26 novembre 2006) sono state presentate, oltre a quelle precedentemente riportate, alcune esperienze avviate, in fase di avvio o ancora in fase di progettazione (elencate in ordine alfabetico per sede di realizzazione, vedi riquadro a pagina 71).

8. Il "Programma 2000" ha avviato tre principali filoni di ricerca su esiti, costi ed efficacia e, nell'ambito di una collaborazione con l'Istituto centrale federale per la salute

mentale di Mannheim, per la validazione degli strumenti ERIRAos volti all'individuazione dei fattori di rischio psicotico.

Sono inoltre in atto, nell'ambito di una "pratica clinica strutturata", ricerche sui deficit neurocognitivi e sugli indicatori soggettivi della qualità della vita.

La Fondazione CeRPS (Salerno) e il DSM dell'ASL Salerno 1 hanno effettuato un'indagine sulla prevedibilità della crisi psichiatrica, rivolgendo l'attenzione agli esordi psicotici.

Un'indagine sul parere dei medici e degli psichiatri (esperti e non di intervento precoce) sull'intervento nella fase prepsicotica è stata condotta da operatori dell'Università di Modena e Reggio Emilia, in collaborazione con l'Università di Melbourne.

Località	Progetto
Andria	Programma di individuazione e intervento precoce nelle psicosi (avviato nel 2005) presso il CSM di Andria (DSM ASL BAT/1-regione Puglia).
Bari	Progetto "Nessun Dorma" (Università degli studi di Bari e AUSL Bari 3), volto alla costruzione di un percorso di collaborazione tra pubblico, privato, università e territorio, allo studio sulla suscettibilità alla schizofrenia e alla valutazione degli interventi precoci.
Bologna	Esperienza attivata nel settembre 2003 che prevede, nell'ambito di una specifica attività di intervento precoce, la collaborazione tra l'èquipe dedicata multidisciplinare e i medici di medicina generale presso il CSM 'Borgo-Reno', a direzione universitaria.
Como	Modello di <i>screening</i> e di intervento riguardante la popolazione con stati mentali a rischio e all'esordio psicotico, realizzato in via sperimentale dal 2002 al 2004 nel DSM dell'Ospedale Sant'Anna.
Genova	Nell'ASL 3 (in collaborazione con l'ASL di Savona) uno studio di esito ancora in corso, effettuato con il "Programma 2000", ha determinato in un CSM genovese lo sviluppo di una specifica attività di lavoro.
L'Aquila	Progetto SMILE (Servizio di monitoraggio e intervento precoce per la lotta agli esordi della sofferenza mentale e psicologica dei giovani) attivato nel 2006 presso il Servizio psichiatrico universitario di diagnosi e cura.
Roma	Oltre a quanto sopra riportato per il DSM Roma D (che ha già in corso una attività, preesistente al progetto CCM), avvio nel DSM Roma E, in collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza", di una ricerca/intervento sull'individuazione degli stati mentali ad alto rischio e il trattamento ottimale degli esordi psicotici. Per quanto riguarda l'area della città di Roma, è attiva un'esperienza a gestione universitaria, con specifici aspetti ospedalieri, presso il Policlinico Tor Vergata.

Questo documento è consultabile anche nel sito internet <http://www.pnlg.it>.
In esso è consultabile anche la versione semplificata della linea guida per la cittadinanza.

Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- *produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;*
- *renderle facilmente accessibili;*
- *seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;*
- *valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.*

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti di indirizzo all'implementazione e documenti di indirizzo alla valutazione dei servizi.