



PSICOSI ESORDIO E COMORBIDITA'

PROPOSTA DI PDTA



Sommario

CAPITOLO 1	4
1 - DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO	4
1.1 IL COMMITTENTE	4
1.2 IL GRUPPO DI LAVORO	4
1.3 STESURA E REVISIONE DEL DOCUMENTO	4
1.4 ABBREVIAZIONI USATE	5
1.5 DESTINATARI	6
CAPITOLO 2	7
2 - PREMESSA: L'IMPORTANZA DI ADOTTARE UN PDTA PER LA PSICOSI IN ESORDIO E COMORBIDITÀ	7
2.1 OBIETTIVI E PUNTI FOCALI DEL PDTA	8
Gli obiettivi più specifici di questo PDTA sono:	8
2.2 CRITICITÀ	9
3 - METODOLOGIA UTILIZZATA NELLA COSTRUZIONE DEL PDTA	11
3.1 LG e altri EBM DI RIFERIMENTO	11
4 - EPIDEMIOLOGIA DELLE PSICOSI IN COMORBIDITÀ	13
4.1 SOSTANZE PSICOATTIVE E PSICOSI: EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE	13
5 - PSICOSI E COMORBIDITÀ: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO	18
5.1 SOSTANZE D'ABUSO E PSICOSI: POSSIBILI MECCANISMI NEUROBIOLOGICI	18
5.2 CANNABIS E PSICOSI: POSSIBILI MECCANISMI PATOGENETICI E NEUROBIOLOGICI	19
5.3 LA DIAGNOSI DI ESORDIO PSICOTICO	23
Inquadramento clinico-strumentale	24
5.4 VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO LEGATI ALL'USO DI SOSTANZE: LA DIAGNOSI DI COMORBIDITÀ	24
	28
5.5 IL RUOLO DEL FARMACISTA TERRITORIALE PER LA COMPLIANCE E LO SCREENING	31
6 - STANDARD DI TRATTAMENTO	33
6.1 STANDARD DI TRATTAMENTO: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	34
Comorbidità tra psicosi e disturbi associati al consumo di alcol	35
Comorbidità tra psicosi e dipendenza da oppiacei	35
Trattamento farmacologico dei DUS	37
6.2 TRATTAMENTI PSICOLOGICO-CLINICI E PSICOTERAPEUTICI EVIDENCE BASE	38
6.3 STANDARD DI TRATTAMENTO: LA RIABILITAZIONE	39
7 - IL SETTING DELL'URGENZA E IL RISCHIO CLINICO	44
8 - FASI DEL PERCORSO DEL PAZIENTE	48



8.1 Modelli clinico-organizzativi e tipologie del percorso	48
8.2 Fase di accertamento diagnostico	49
8.3 Fase operativa nella collaborazione tra i servizi	49
<i>Ricovero in Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura di paziente con comorbidità.....</i>	<i>50</i>
<i>Il ricovero in SPDC di pazienti in comorbidità può quindi ricoprire importanti funzioni:.....</i>	<i>50</i>
<i>Percorsi in Strutture Residenziali e/o Semiresidenziali.....</i>	<i>51</i>
8.4 Azioni e linee di intervento per una buona collaborazione tra i servizi	51
9 - INDICATORI: DI PROCESSO – D’APPROPRIATEZZA – DI ESITO MONITORAGGIO E FOLLOW UP	53
PRESA IN CARICO PRECOCE	53
FASE ACUTA.....	53
TRATTAMENTI CONTINUATIVI E A LUNGO TERMINE.....	53
10 - DIAGRAMMA DI FLUSSO	55
.....	55
ALLEGATI.....	57
1. All 1 - ICD 10 Disturbi psichici e comportamentali da uso di sostanze psicoattive	57
2. All 2 - DSM V - Disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction.....	57
3. All 3 - Relative neurotransmitter receptor affinities for antipsychotics.....	57
4. All 4 - interazioni farmacologiche con metadone e buprenorfina	57
5. All 5 - LG OMS salute fisica negli adulti con gravi disturbi mentali	57
6. All 6 - Tabella antipsicotici-disassuefazione.....	57
7. All 7 - Flow-chart v.1	57



CAPITOLO 1

1 - DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO

1.1 IL COMMITTENTE

PSI.VE Società Italiana di Psichiatria – Sezione Veneta

Con il patrocinio di SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici

1.2 IL GRUPPO DI LAVORO

BAGGIO ALEXANDRA	Psicologa Psicoterapeuta UOC Psichiatria 1, Centro di Salute Mentale, DSM ULSS 6 Euganea Padova - Associazione Italiana di Analisi e modificazione del comportamento e terapia comportamentale e cognitiva AIAMC	alexandra.baggio@aulss6.veneto.it
BANO FRANCESCA	Farmacista, direttore UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 6 Euganea Padova	francesca.bano@aulss6.veneto.it
BANON DAVIDE	Psichiatra, Dirigente Medico U.O.C Servizio per le Dipendenze, Distretto del Veneziano, C.S. ULSS3 Serenissima - Psicoanalista S.P.I., Prof. A.C. Dip. Sviluppo e Socializzazione Università degli Studi di Padova, direttivo PSIVE	davide.banon@aulss3.veneto.it
BENETAZZO MORENA	Psichiatra, Dirigente Medico UOC Psichiatria 1, Centro di Salute Mentale, Dipartimento di Salute Mentale AULSS 6 Euganea Padova	morena.benetazzo@aulss6.veneto.it
BERTIN IDA	Psichiatra, Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Psichiatria 3 – Distretto Padova Sud, ULSS 6 Euganea Padova – direttivo PSIVE	ida.bertin@aulss6.veneto.it
DE RENOCHE GUIDO	Neuropsichiatra Infantile, Direttore UOC Infanzia Adolescenza Famiglia e C. Distretto Padova Bacchiglione AULSS 6 Euganea Padova - Direttivo Regionale SINPIA	guido.derenocche@aulss6.veneto.it
DE ROSSI MORENO	Psichiatra, Direttore Dipartimento Salute Mentale AULSS 3 Serenissima, direttivo PSIVE	Moreno.DeRossi@aulss3.veneto.it
LASALVIA ANTONIO	Psichiatra, Professore Associato; Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona; Coordinatore Società Italiana di Psichiatria Sezione Veneta (PsiVe)	antonio.lasalvia@univr.it
LOLLI VINCENZO	Direttore Farmacia Ospedale di Adria AULSS 5 Polesana	vincenzo.lolli@aulss5.veneto.it
MARROCCHELLA RAFFAELLA	MMG, Vicepresidente S.I.M.G. Verona	rmarrocchellammg@gmail.com
POMPEI FRANCESCO	Psichiatra, Centro di Salute Mentale - U.O.C. Psichiatria 1 Dipartimento Salute Mentale AULSS 6 Euganea Padova	francesco.pompei@aulss6.veneto.it
SACCON DIEGO	Psichiatra, Direttore UOC Servizio per le Dipendenze AULSS 4 Veneto Orientale, direttivo PSIVE	diego.saccon@aulss4.veneto.it

1.3 STESURA E REVISIONE DEL DOCUMENTO

Data prima stesura: Dicembre 2019

revisione 1: 20 novembre 2020



1.4 ABBREVIAZIONI USATE

CBD CANNABIDILOLO
CBT COGNITIVE-BEHAVIOUR THERAPY
CM MODIFICA CLINICA
CSM CENTRO SALUTE MENTALE
DCS DISTURBI CORRELATI ALLE SOSTANZE
DD DIPARTIMENTO DIPENDENZE
DIMIS DISTURBI MENTALI INDOTTI DA SOSTANZE
DM DISTURBO MENTALE
DMG DISTURBO MENTALE GRAVE
DSM DIPARTIMENTO SALUTE MENTALE
DUP DURATION OF UNTREATED PSYCHOSIS
DUS DISTURBI DA USO DI SOSTANZE
GAF GLOBAL ASSESSMENT OF FUNCTIONIN
HONOS HEALTH OF THE NATION OUTCOME SCALES
ICD INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES
ICF CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE DEL FUNZIONAMENTO, DELLA DISABILITÀ E DELLA SALUTE
MI MOTIVATIONAL INTERVIEWING
NPIA NEUROPSICHIATRIA INFANZIA E ADOLESCENZA
NPS NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE
PDTA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
PS PRONTO SOCCORSO
PSIVE SEZIONE VENETA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PSICHIATRIA
Q.I. QUOZIENTE DI INTELLIGENZA
RCT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
SERD SERVIZI PUBBLICI PER LE DIPENDENZE PATOLOGICHE
SIL SERVIZI INSERIMENTO LAVORATIVO
S.N.A.P. SISTEMA NAZIONALE DI ALLERTA PRECOCE
SPDC SERVIZIO PSICHIATRICO DI DIAGNOSI E CURA
SSRI INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA
THC DELTA-9-TETRAIDROCANNABINOLO



TSO TRATTAMENTO SANITARIO OBBLIGATORIO
WHODAS WORLD HEALTH ORGANIZATION DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE

1.5 DESTINATARI

Il documento è rivolto prioritariamente a:

- A) Operatori dei DSM, DD, NPJA
- B) Medici di Medicina Generale delle Aziende ULSS della Regione Veneto
- C) Psicologi, Psichiatri, Neuropsichiatri Infantili delle Aziende ULSS della Regione Veneto
- D) Medici dei P.S. e altri Specialisti delle Aziende ULSS della Regione Veneto
- E) Medici Specialisti Neuropsichiatri Infantili delle Aziende ULSS della Regione Veneto
- F) Farmacisti della Regione Veneto
- G) I pazienti ed i loro familiari



CAPITOLO 2

2 - PREMESSA: L'IMPORTANZA DI ADOTTARE UN PDTA PER LA PSICOSI IN ESORDIO E COMORBIDITÀ

La locuzione doppia diagnosi è prevalentemente utilizzata in letteratura per indicare una condizione clinica in cui una diagnosi di disturbo psicotico è associata a una di disturbo correlato alle sostanze. Si tratta tuttavia di una definizione che non tiene conto della complessità dinamica con cui i due fenomeni si fondono nella realtà dell'individuo e che risente di una separatezza concettuale «generatrice di errori sul piano valutativo e, conseguentemente, sul piano terapeutico»¹. Rispetto allo sviluppo di dipendenza patologica, attualmente si ritiene che individui con vulnerabilità genetica esposti a stress cronico o sofferenti di un'altra condizione psichiatrica in comorbilità, così come quelli che hanno usato droghe nella prima adolescenza, siano a più alto rischio di passare a un comportamento automatico e compulsivo nell'uso di sostanze quale quello che caratterizza l'addiction².

Preferiamo dunque il termine **comorbilità**, considerando nel contempo che le ipotesi dell'*automedicazione*, della *slantizzazione* e dell'*induzione* possano avere dei rapporti di causalità circolare, anziché lineare e separata.

Anche in soggetti senza importanti predisposizioni, l'uso di determinate sostanze in grandi quantità per tempi lunghi, porta allo sviluppo di disturbi psichici. In soggetti con vulnerabilità, biologiche o psicotraumatologiche, anche ridotte quantità di alcune sostanze possono sviluppare disturbi gravi. Le sostanze d'abuso hanno in questo senso un ruolo contemporaneamente di marker di difficoltà nello sviluppo della personalità e di acceleratori dei processi psicopatologici⁽³⁻⁴⁾; i fenomeni non sono pertanto distinti, ma interconnessi.

Che si tratti di un caso o dell'altro, il circolo vizioso che si crea arresta l'evoluzione dello sviluppo personale e concorre al mantenimento di entrambi i fenomeni richiedendo valutazione e presa in carico adeguate e tempestive. La comorbilità così come la durata della psicosi non trattata, la non risposta o resistenza al trattamento farmacologico e la non aderenza al trattamento sono dei predittori sfavorevoli nella prognosi delle psicosi. Nonostante spesso abbia l'apparenza di un evento improvviso, la manifestazione di un disturbo psicotico è generalmente preceduta da una serie di segnali riconoscibili che possono essere raggruppati in sintomi affettivi (umore depresso, insicurezza, ansia) e sintomi negativi (perdita di energia, difficoltà di pensare e concentrarsi, ritiro sociale), seguiti da alterazioni comportamentali (quali aggressività, ritiro sociale ecc.) e infine da sintomi positivi (deliri, allucinazioni, disorganizzazione del pensiero). Le modificazioni affettive, cognitive, comportamentali e percettive appena descritte, visto il range di popolazione che per lo più interessano (entro i 35 anni), sono spesso imputate a fattori personologici legati alla crisi evolutiva adolescenziale e giovane/adulta o a fattori sociali (disoccupazione, mancanza di stimoli appropriati ecc) o a eventi stressanti (separazioni, insuccessi ecc) e, di conseguenza, sottovalutate, con evidente ritardo nell'impostazione di percorsi di cura farmacologici e psicoterapici appropriati. Il periodo di tempo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e l'inizio del trattamento è definito Duration of untreated psychosis (Dup), ovvero durata della psicosi non trattata, categoria introdotta da Wyatt nel 1991 per sensibilizzare i servizi sanitari all'importanza di diagnosi e interventi precoci⁵. Il ritardo nel trattamento può infatti accrescere il rischio di frequenti ricadute e di cronicizzazione della sintomatologia, favorendo la comparsa di più marcata sintomatologia comportamentale (fra cui ricordiamo l'alta incidenza di agiti auto/etero lesivi) e la compromissione del funzionamento sociale e probabilmente anche di quello biologico che possono fuorviare nella valutazione. Dal momento che il quadro clinico di un soggetto a rischio di sviluppare psicosi è spesso offuscato, più che reso evidente, da abuso di sostanze e da condotte ascrivibili alla cosiddetta "età difficile", è fondamentale che valutazione e presa in carico siano gestite da equipe multidisciplinari in grado di replicare sul piano degli interventi la complessità rilevata sul



piano diagnostico. L'impostazione di Percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) che forniscano alla persona competenze complementari e trasversali a un tempo, può restituire all'individuo una risposta adeguata al bisogno espresso dall'utente e dal suo ambiente di vita (familiare e sociale), alle sue difficoltà e alle espressioni cliniche del disagio nella sua interezza. La collaborazione sistematica di psichiatri (del DSM e DD), neuropsichiatri infantili, psicologi, medici di medicina generale, farmacisti e servizi sociali deve dunque essere finalizzata alla prevenzione secondaria del soggetto a rischio di sviluppare psicosi e impegnarsi al rispetto degli obiettivi del PDTA.

2.1 OBIETTIVI E PUNTI FOCALI DEL PDTA

L'obiettivo principale di un qualsiasi PDTA è incrementare la qualità dell'assistenza attraverso un continuum, migliorando gli outcome del paziente *risk-adjusted*, vale a dire adattandolo in base ai rischi generali e specifici, promuovendo la sicurezza dei pazienti, aumentando la soddisfazione dell'utenza e ottimizzando l'uso delle risorse. Un PDTA è quindi un intervento complesso, mirato alla condivisione dei processi decisionali e dell'organizzazione dell'assistenza e utilizzato per pianificare e seguire in modo sistematico un programma di assistenza centrato sul paziente. Tali obiettivi sono particolarmente importanti e necessari per i pazienti in comorbidità data la complessità intrinseca del quadro da trattare, da numerosi punti di vista.

Gli obiettivi più specifici di questo PDTA sono:

- Favorire il riconoscimento dei soggetti ad alto rischio di sviluppare psicosi o al primo manifestarsi dell'esordio psicotico in comorbidità attraverso l'identificazione dei criteri di rischio, diagnostici e prognostici condivisi;
- Ridurre il tempo intercorrente tra esordio psicotico in comorbidità e inizio di un trattamento privilegiando una diagnosi e un approccio precoci;
- Valorizzare gli interventi integrati superando una visione frammentata e segmentata per competenze, istituzioni o professionalità al fine anche di ridurre la variabilità dei trattamenti;
- Finalizzare gli interventi al recupero clinico, personale e sociale, alla *recovery* e all'*empowerment* dell'individuo;
- Formare servizi scolastici, sociali e sanitari al tempestivo riconoscimento di un soggetto a rischio di sviluppare psicosi in comorbidità;
- Ridurre il doppio stigma: personale e sociale, che grava sulla malattia mentale e sull'uso di sostanze, per estirpare vissuti di colpa e di isolamento da parte del soggetto e di esclusione e disapprovazione colpevolizzante da parte della società;
- Aumentare la *compliance* del paziente nei confronti di un intervento personalizzato, coerente e condiviso e basato su evidenze scientifiche;
- Facilitare le comunicazioni tra i membri del team e i pazienti, le loro famiglie e altri *stakeholders*;
- Coordinare il processo di assistenza tramite un approccio integrato tra servizi coinvolti, coordinando i ruoli e l'attuazione consequenziale delle attività dei team multidisciplinari di assistenza, dei pazienti e delle loro famiglie;
- Condividere il percorso di cura con i familiari e altri *caregivers*;
- Monitorare con indicatori di esito, appropriatezza e di processo previamente individuati e condivisi, l'applicazione del PDTA e consentire una adeguata programmazione dei servizi in termini di appropriatezza e di risorse necessarie.



L'impostazione di un PDTA centrato su esordio psicotico e comorbidità rappresenta una innovazione nella presa in carico del paziente, che spesso arriva ai servizi di salute mentale con un quadro avanzato di compromissione personale, relazionale e sociale, con inevitabili costi esistenziali e di sistema. Interventi settoriali, tardivi e disomogenei, oltre a non fornire risposte adeguate alla domanda di salute, rischiano di aggravare il senso di solitudine e angoscia che fa da sfondo al vissuto psichico dell'individuo, proiettando nel tempo le conseguenze di un problema incompreso e trascurato. Al contrario, il coinvolgimento integrato di diversi professionisti, servizi e funzioni, è in grado di rimettere al centro i bisogni del paziente e di individuare risposte personalizzate che tengano conto delle caratteristiche ambientali e familiari favorevoli recupero e monitoraggio sul territorio.

2.2 CRITICITÀ

Le problematiche inerenti la comorbidità hanno acquistato, con gli anni, importanza crescente nei più giovani e nei più vulnerabili, ovvero i soggetti affetti da disturbi mentali gravi quali l'esordio psicotico. Ciò sembra essere avvenuto per diversi motivi:

- Marcato **aumento di consumo di sostanze** nella popolazione generale ⁽⁶⁻⁸⁾ e nei giovani in particolare;
- **Riduzione dei livelli di "protezione"** e più facile accesso dei soggetti con psicosi verso il mercato delle sostanze;
- associazione con precoci **peggiori outcome clinici** ^(8,9) e **psicosociali** ⁽¹⁰⁻¹²⁾ nei pazienti affetti da psicosi e DUS;
- Riduzione del tempo che porta alla **ri-ospedalizzazione** nei pazienti in comorbidità rispetto ai soggetti che non fanno uso di sostanze, anche dopo aggiustamento rispetto ai tassi di *non-compliance*;
- L'utilizzo di sostanze esacerba i **sintomi positivi** ⁽¹³⁾ nei pazienti con psicosi;
- La comorbidità aumenta la **non-compliance** al trattamento ⁽¹³⁾, già di per sé piuttosto bassa nei pazienti con psicosi e nei giovani;
- La comorbidità fa aumentare l'incidenza di **aggressività e di comportamenti violenti** ⁽¹⁴⁾ con conseguenti problematiche sociali e legali;
- Aumenta l'incidenza di **complicanze somatiche**, già più frequenti nei soggetti con psicosi, legate non solo all'azione diretta delle sostanze, ma anche dei farmaci utilizzati per il trattamento, delle interazioni tra loro, dei comportamenti a rischio;
- Maggior incidenza di **tentativi di suicidio** e di **morte da overdose**;
- Aumenta la frequenza di **traumi**, legata ad aggressioni, incidenti stradali, cadute ecc.

Questi fattori rendono spesso critico l'approccio al paziente talora vanificando l'applicazione del PDTA; tali criticità andranno quindi attentamente monitorate.

Alle problematiche intrinseche alla patologia in oggetto, si aggiungono quelle culturali e organizzative, ovvero:

- Mancanza di figure professionali in grado di erogare alcuni trattamenti previsti (come la psicoterapia cognitiva, il coaching educativo, ecc.);



- Difficoltà da parte delle equipe a eseguire e far seguire trattamenti strutturati;
- Difficoltà a collaborare tra servizi appartenenti a dipartimenti diversi;
- Scarsa cultura dell'*empowerment*;
- Scarsa propensione all'utilizzo di indicatori e verifiche;
- Infine non è da sottovalutare il fattore legato alle risorse che, se inadeguate, aumentano la disomogeneità nella organizzazione nei diversi dipartimenti DSM, NPia e DD;
- Caratteristiche ambientali: disponibilità dei servizi nel territorio, collocazione geografica e caratteristiche della popolazione;

Riferimenti bibliografici

1. Iannitelli A, Castra R, Antenucci M. Doppia diagnosi o comorbidità? Definizioni e osservazioni cliniche. Ann. Istituto Superiore Sanità 2002;38(3):233-239.
2. Volchow Nora D., Morales Marisela, The brain on drugs: from reward to addiction, Cell 162, August 13, 2015.
3. Documento Tossicodipendenze, comorbidità e "doppia diagnosi" gruppo di lavoro SIP.Dip (a cura di Massimo Clerici, Graziano Bellio, Flavio Bonfà, Giuseppe Carrà, Massimo Diana, Massimo di Giannantonio, Luigi Janiri, Giuseppe Mammana, Giovanni Martinotti, Michele Sanza, Rosangela Sciolì, Giuseppe Spinetti).
4. Consensus Conference "Doppia Diagnosi" SIP. Dip 2018 Percorsi di Interazione tra Dipartimenti delle Dipendenze e Dipartimenti di Salute Mentale dai protocolli, alle progettualità comuni, all'unificazione dei Servizi).
5. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophr Bull 17: 325–351.
6. Bowden-Jones et al, 2004.
7. Compton et al, 2007.
8. Alexander, 2008; Compton, 2016; Furr-Holden & Anthony, 2003; Margolese et al, 2006; Mueser et al. 1990; 2001; RachBeisel et al. 1999; WHO World Mental Health Survey Consortium, 2004.
9. Margolese et al. 2006.
10. Carra, Johnson, 2008.
11. Hunt et al, 2002.
12. Rubio, Correll, 2017.
13. Margolese et al. 2004.
14. Elbogen et al. 2009.



CAPITOLO 3

3 - METODOLOGIA UTILIZZATA NELLA COSTRUZIONE DEL PDTA

La stesura del seguente PDTA è avvenuta nel rispetto delle fasi che caratterizzano il ciclo di Deming:

- **ANALISI:** il gruppo di lavoro multidisciplinare ha effettuato una ricognizione dell'esistente confrontandosi sulla modalità di gestione del paziente con psicosi in esordio e comorbidità all'interno dei Servizi di Medicina generale, di Cure Primarie, Servizi per le Dipendenze, Servizi di Neuropsichiatria Infantile, e di Salute mentale nella Regione Veneto: è emerso chiaramente il rischio, legato al ritardo nel trattamento o a trattamenti inappropriati, che il disturbo si cronicizzi con conseguenze drammatiche dal punto di vista sanitario e sociale.
- **RIPROGETTAZIONE:** ciascun componente ha quindi esplicitato, attraverso la compilazione di tabelle sinottiche (Definizione popolazione target - standard valutativi e strumenti diagnostici – presa in carico – monitoraggio *e follow up*) le condizioni e le modalità di presa in carico integrata ovvero il percorso ritenuto maggiormente idoneo a garantire l'appropriatezza degli interventi: è emerso che il principio portante nella definizione del PDTA si debba basare sulla distinzione degli interventi in relazione all'**intensità della cura** (consulenza, assunzione in cura e presa in carico) così come definito nel documento della Conferenza Stato-Regioni del 13 novembre 2014 (Definizione dei percorsi di cura da attivare nei DSM per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i gravi disturbi di Personalità. Roma: Ministero della Salute), sul principio della **continuità delle cure** ospedale – territorio e della **collaborative care** tra MMG, NPI, DSM, DD, e tutte le altre agenzie del territorio di volta in volta coinvolte (Scuola, Lavoro, Farmacie, Servizi Sociali, Autorità Giudiziaria ecc.).
- **GESTIONE DEL CAMBIAMENTO E MONITORAGGIO:** saranno identificati due Dipartimenti del Veneto, per la sperimentazione e la verifica del percorso attraverso gli indicatori individuati: tale passaggio dalla teoria alla pratica avrà luogo nel corso del 2021 al fine di apportare se necessario azioni correttive.

3.1 LG e altri EBM DI RIFERIMENTO

- A. DGR veneto 53, 54 del 28/5/2019, 59 del 3/6/2019 e 60 del 10/6/2019 PDTA, con particolare riferimento a quello sulla schizofrenia e al Ds Bipolare.
- B. DGR veneto 96 del 16/09/2020 "Linee di indirizzo regionali per la definizione di protocolli operativi di collaborazione tra i DSM e i DD per favorire percorsi di cura integrati per pazienti con doppia diagnosi"
- C. MS Conferenza Stato Regioni del 13 novembre 2014 "DEFINIZIONE DEI PERCORSI DI CURA DA ATTIVARE NEI DIPARTIMENTI DI SALUTE MENTALE PER I DISTURBI SCHIZOFRENICI, I DISTURBI DELL'UMORE E I DISTURBI GRAVI DI PERSONALITÀ" 2014
- D. PANSM (Piano di Azioni Nazionale Salute Mentale) 2013 Conferenza Stato Regioni del 24 gennaio 2013
- E. NICE Psychosis with Coexisting Substance Misuse: Assessment and Management in Adults and Young People-2011
- F. NICE coexisting severe mental illness and substance misuse community health and social care services 1837520014021, 2016
- G. WHO doppia diagnosi: Gestione delle condizioni di salute fisica negli adulti con gravi disturbi mentali (SMD Severe Mental Disorder) LG DELL'OMS © Organizzazione mondiale della sanità 2018
- H. CINP-schizophrenia-guideline-24.5.2013-A-C-method –
- I. EVIDENCE-BASED RESOURCE GUIDE SERIES OVERVIEW - First-Episode Psychosis and Co-Occurring Substance Use Disorders - SAMHSA (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICE ADMINISTRATION) - Publication no. PEP19-PL-Guide-3 - 2019 - This publication may be downloaded from - <http://store.samhsa.gov>
- J. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe Marta Torrens, Joan-Ignasi Mestre-Pintó and Antònia Domingo-Salvany Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain - EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) project group Linda Montanari and Julian Vicente



- K. LG oppiacei per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) (Traduzione italiana delle *Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of the opioid dependence* realizzate dall' Organizzazione Mondiale della Sanità nell'anno 2009)
- L. Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders WHO GUIDELINES 2018
- M. mhGAP Guida Interventi per disturbi mentali, neurologici e dovuti all'uso di sostanze in strutture sanitarie non specializzate, versione 1.0, 2014
- N. L'alcool e l'assistenza sanitaria primaria - Linee guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve – ISS
- O. NICE Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence, 2011
- P. NICE LG Drug use disorders in adults 2012
- Q. APA - PRACTICE GUIDELINE FOR THE Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder, 2015



CAPITOLO 4

4 - EPIDEMIOLOGIA DELLE PSICOSI IN COMORBIDITA'

4.1 SOSTANZE PSICOATTIVE E PSICOSI: EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

I dati, proprio perché forniscono un quadro epidemiologico del fenomeno, sono la base dell'organizzazione dei servizi e delle politiche sanitarie e quindi devono essere conosciuti. Come scrive l'OMS i disturbi da uso di sostanze sono le condizioni psichiatriche più frequenti associate a DMG (Disturbo Mentale Grave).

Determinare i tassi di prevalenza del DUS nei giovani adulti che manifestano esordio psicotico è un compito difficile per una serie di ragioni:

- Molti studi riportano i tassi di prevalenza sia per l'uso di sostanze "non problematico" che per i "disturbi da uso di sostanze" senza separare attentamente i due;
- Gli studi differiscono a seconda che riferiscano il DUS attuali o durante tutta la vita;
- Gli studi valutano l'uso della sostanza in modo diverso, in quanto alcuni utilizzano interviste diagnostiche strutturate e altri usano liste di controllo o misure meno rigorose;
- Il campione può variare a seconda degli studi in quanto alcuni includono utenti che stanno entrando in trattamento per problemi di salute mentale, mentre altri includono utenti che sono stati in trattamento per periodi di tempo più lunghi.

Come risultato di queste differenze metodologiche, si riscontra un'ampia variabilità nei tassi di prevalenza del DUS nei giovani adulti con esordio psicotico; si riportano dunque i dati più attendibili.

La prevalenza aggregata per i disturbi da uso di sostanza in comorbilità con DMG è stata osservata tra il 42% (per i disturbi da uso di alcol), il 69% (per l'uso di cannabis nella schizofrenia) e poco più del 50% (per il disturbo affettivo, di pazienti in un programma di mantenimento con metadone)¹.

La relazione tra disturbi da uso di sostanze e psicosi è bidirezionale e la loro ricorrenza è stata associata a una serie di "esiti avversi", tra cui: ricadute del disturbo mentale e ricoveri ospedalieri più lunghi, sintomi comportamentali, sintomi psicotici positivi o negativi più accentuati, rischio aumentato di overdose e suicidio fatali e non, di incidenti e traumi, di comorbilità con malattie somatiche.

Ormai è un dato riconosciuto che i disturbi da uso di sostanze sono un importante fattore di morbilità quando si sviluppano in combinazione con psicosi². Si stima che fino al 40% delle persone affette da psicosi abusino di sostanze o abbiano una dipendenza. La prevalenza lifetime in alcuni studi arriva al 70%^(3,4). I pazienti con una diagnosi psichiatrica hanno 2,7 volte più probabilità di avere disturbi da addiction (sia da alcol o sostanze che di tipo comportamentale)⁽⁵⁾. Così come in chi soffre di disturbi dello spettro psicotico, come abbiamo visto, la probabilità di avere un disturbo da addiction in comorbilità è alta⁽⁶⁻⁸⁾.

Grazie alla numerosità del campione e al disegno rigoroso, due importanti studi di popolazione sono considerati paradigmatici della prevalenza dei disturbi correlati a sostanze nei pazienti con DMG negli USA. Secondo l'Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study: il 47% dei pazienti con schizofrenia e il 56% di quelli con disturbo bipolare hanno una comorbilità per disturbi correlati a sostanze⁹; il National Comorbidity Study (NCS) riporta che in circa la metà di chi manifesta una storia di uso di sostanze si riscontrano diagnosi per almeno un disturbo mentale grave *lifetime*^(5,10).



La cannabis è, tra le sostanze psicoattive illecite, la più diffusa e utilizzata soprattutto tra adolescenti e giovani adulti. Il più recente World Drug report ¹¹ stima che circa 360 milioni di persone di età compresa tra 15 e 64 anni, pari al 7,6% della popolazione mondiale adulta, abbiano utilizzato cannabis nell'ultimo anno. In USA la cannabis è la sostanza illegale (illegale non in tutti gli stati) più comunemente utilizzata, con l'8,4% della popolazione adulta che dichiara di averne fatto uso negli ultimi 12 mesi e oltre 2 milioni che riferiscono di averla fumata con regolarità; la percentuale di utilizzatori sale al 19,6% nei giovani di età compresa tra 18 e 25 anni¹². Analogamente, la cannabis è la sostanza illegale più frequentemente utilizzata in tutte le fasce di età negli stati dell'Unione Europea: si stima che circa 19,3 milioni di europei di età compresa tra 15 e 64 anni (pari al 5,7% della popolazione) e che circa 14,6 milioni di ragazzi di età compresa tra 15 e 34 anni (pari al 11,7% dei soggetti di questa fascia di età) abbiano usato cannabis negli ultimi 12 mesi ¹³.

Nell'ultimo decennio è stato registrato un aumento del consumo di cannabis accompagnato, inoltre, da una riduzione dell'età di inizio nell'uso. In Italia lo studio IPSAD (Italian Population Survey on Alcohol and Drugs) del CNR condotto nel primo semestre 2011 su una popolazione di 35.018 studenti (15-19 anni), ha evidenziato che il 22,1% degli studenti aveva provato, almeno una volta nella propria vita, a utilizzare cannabis. Il 18,2% del campione aveva riferito un consumo nei 12 mesi precedenti all'indagine, l'11,9% un uso nei precedenti 30 giorni⁵.

Entrando più specificamente nel campo adolescenziale, è noto come questo momento di passaggio possa comportare una fase di "sperimentazione" delle sostanze di abuso. La probabilità di sviluppare un disturbo da uso di sostanze (SUD) appare inversamente proporzionale all'avversione al rischio (tratti di personalità quali ridotto harm avoidance, elevato sensation seeking, incapacità di rimandare la gratificazione (Duhigg, 2013), con conseguente impatto sullo sviluppo neuropsichico del soggetto, sia a livello neurobiologico (maturazione e neuroplasticità) che emotivo-affettivo e socio-relazionale. I dati attuali sembrano validare una associazione indipendente tra uso precoce di cannabis e un precoce esordio psicotico in adolescenza, secondo una review di 17 studi (Bagot et al 2015), che evidenzia come un uso di cannabis prima dei 18 anni faciliti l'insorgenza di sintomi psicotici entro i 25 anni, specialmente nei soggetti affetti da condizioni preesistenti (Clinical High risk) e con un uso più pesante di cannabis, in una modalità dose dipendente.

La presenza di sintomi di tipo psicotico in adolescenza e preadolescenza sembra essere maggiore di quanto fino ad ora considerato (Stevens et al 2014), visto che gli studi segnalano percentuali dal 9 al 14 % di sintomi psicotici identificati tramite interviste, con punte fino al 25% se si considerano i self report. A loro volta, i soggetti a rischio di psicosi (età media 18 anni) manifestano un significativo aumento del consumo di nicotina, alcol e cannabis rispetto al gruppo dei non a rischio (Carney 2017), identificandosi dunque come una popolazione a rischio di esordio psicotico correlato all'uso di sostanze.

1. Un altro fattore di rischio, la presenza di ADHD e disturbi della condotta nell'infanzia, sembra essere maggiormente presenti nei soggetti affetti da psicosi in età adulta, contribuendo significativamente all'uso di sostanze in questo gruppo (Dalteg et al 2014).

I disturbi psicotici sono frequentemente in comorbidità con l'ADHD, che a sua volta è spesso in comorbidità con DUS (Levy 2015), sottolineando come il trattamento debba tenere nella giusta considerazione la possibilità che il soggetto affetto da psicosi in comorbidità con DUS presenti un ADHD soggiacente.

Il National Epidemiological Catchment Area (ECA), il più importante studio epidemiologico condotto in USA nella popolazione generale, ha riportato che i soggetti che presentavano almeno un sintomo psicotico mostravano un tasso più alto di uso giornaliero di cannabis (10,1%) rispetto a coloro che non avevano riferito alcun sintomo psicotico (4,8%)⁶. Gli autori hanno inoltre trovato che i soggetti che utilizzavano giornalmente cannabis erano 2,4 volte più a rischio per



esperienze psicotiche. Il National Psychiatric Morbidity Survey (NPMS) ha mostrato che il 5% dei pazienti con schizofrenia o disturbo delirante riferiva di aver utilizzato cannabis nell'anno precedente l'intervista⁷. Il National Survey of Mental Health and Well-Being australiano ha riportato che il 12% dei soggetti con diagnosi di schizofrenia rispettava anche i criteri per disturbo da uso di cannabinoidi. I pazienti con disturbo da dipendenza da cannabis avevano, inoltre, una probabilità tre volte maggiore di ricevere una diagnosi di schizofrenia rispetto a quelli senza disturbo da dipendenza da cannabis⁸. Nel progetto multicentrico regionale PICOS (Psychosis Incident Cohort Outcome Study) Veneto, nel quale è stata analizzata una coorte di 397 pazienti all'esordio psicotico, la prevalenza di pazienti consumatori di sostanze illecite è risultata essere pari a poco più del 20%; tra le sostanze più frequentemente utilizzate c'era la cannabis (19%), seguita a lunga distanza da cocaina (4%) e allucinogeni (4%).

Diversi studi epidemiologici stimano che circa il 50% degli utenti in carico ai servizi di salute mentale, presenti un disturbo ascrivibile al sovrapporsi della sintomatologia a problemi associati all'uso di sostanze, includendo anche le sostanze lecite (benzodiazepine, alcol, tabacco e caffeina).

Un cattivo stato di salute mentale e l'abuso di alcol e sostanze hanno effetti diretti in termini di morbosità e mortalità (un dato recente riporta che l'abuso di droghe è responsabile di una considerevole frazione di decessi prematuri ed evitabili tra i giovani adulti, rappresenta circa il 4% di tutti i decessi tra i 15–39 anni¹⁴ ed è fattore di rischio sia per gli incidenti sia per i suicidi e gli omicidi. Pertanto, si tratta di un problema sociale molto rilevante per il quale è importante l'attenzione da parte delle politiche sociali e sanitarie)¹⁵.

Riportiamo i dati più significativi e ampiamente documentati:

1. I disturbi dovuti al consumo di sostanze psicoattive hanno una **prevalenza lifetime** del 29-30%;
2. Il problema di dipendenza da sostanze psicoattive è maggiore in quasi tutte le età negli **uomini** rispetto alle donne;
3. Il 45% di tossicodipendenti o soggetti affetti da disturbo da uso di alcol sviluppa un **disturbo mentale**. La percentuale più elevata si riscontra tra gli utilizzatori di droghe, i quali hanno una probabilità del 53% di avere
4. un disturbo mentale, mentre chi abusa di alcol risulta avere una probabilità del 37%. Naturalmente il rischio di sviluppare un disturbo mentale e il rischio di abusare di sostanze si potenziano a vicenda. Secondo diversi studi il 35% di coloro che abusano di sostanze riceve nel corso della vita una diagnosi di disturbo dell'umore e, viceversa;
5. Il 30-35% di coloro che hanno un disturbo affettivo e il 45-50% di coloro che hanno un disturbo schizofrenico presentano anche **abuso di sostanze**; il 50-61% dei giovani adulti con psicosi al primo episodio ha dichiarato, secondo gli studi più accreditati, consumo di cannabis; consumo di alcol nell'80-90 %, di cocaina nel 20%, e il 25-30% ha riferito di aver usato allucinogeni; il 24-61% dei giovani-adulti con esordio psicotico riferisce l'uso di cannabis attuale o recente quando si accede al trattamento; il 28-46% riferisce l'uso corrente di alcol, circa un terzo dei giovani adulti con psicosi (28-37 %) soddisfa i criteri per il disturbo da consumo di cannabis a vita e circa il 20-53% soddisfa i criteri per il disturbo da consumo di alcol a vita mentre per le altre sostanze (cocaina, oppioidi e allucinogeni) le % sono molto più basse (5, 3 e 5% rispettivamente); questi tassi riportati per gli utenti all'esordio psicotico sono più alti rispetto a quelli della popolazione generale. I pazienti con ADHD usano sostanze psicoattive il doppio rispetto alla popolazione sana, quelli con Disturbo Bipolare 4-6 volte rispetto ai controlli sani⁹;
6. La sostanza d'abuso che più di frequente si associa a patologia psichiatrica in generale è l'**alcol**, seguita da cannabis (che è la più frequente invece tra i giovani) e cocaina;



7. I disturbi riscontrati più frequentemente nei pazienti in comorbidità sono quelli **psicotici** (negli uomini) e **dell'umore** (nelle donne), senza trascurare però i disturbi di personalità in particolare l'antisociale e il borderline e i disturbi d'ansia, sempre in associazione ad abuso di sostanze;
8. Dei soggetti con comorbidità, solo una parte è **in carico ai DSM** e, di questi, solo una piccola percentuale riferisce di avere problemi legati all'uso di sostanze; da alcune indagini risulta che i fattori associati positivamente al trattamento e all'ammissione del problema sono l'uso di sostanze illecite a esclusione della cannabis, la presenza di carichi penali pendenti, di patologie infettive e di sindrome da dipendenza, tutti fattori che inducono ad ammettere di usare sostanze *obtorto collo*; i dati riguardanti la popolazione carceraria sono ancora più allarmanti, quasi da "epidemia";
9. Ricordiamo poi il grosso problema delle **dipendenze comportamentali**: secondo una indagine dell'ISS recentemente pubblicata in Italia i c.d. giocatori d'azzardo problematici adulti sono circa 1,5 milioni e
10. circa 70.000 minori (14-17 anni); 3,4 milioni sono a rischio medio e basso; sono prevalentemente maschi e praticano Slot e video lotterie più dei c.d. giocatori sociali (non a rischio) e hanno anche stili di vita meno salutari (fumo, alcol e stupefacenti).

Ai dati sull'uso di sostanze e sui disturbi da uso, vanno affiancati naturalmente quelli ormai noti sugli **esordi**:

- I disturbi psicotici interessano soprattutto i giovani (2-3% degli adolescenti e giovani adulti sviluppano disturbo grave, psicotico), e in misura maggiore i maschi;
- Il 75% delle malattie mentali si manifesta in maniera sintomatologicamente evidente entro i 25 anni. Il picco di incidenza delle malattie psichiatriche si ha tra i 12 ed i 35 anni;
- Si registra un calo tra il 25 e il 45% nell'uso dei servizi in pazienti psichiatrici in cura ≥ 16 anni; del 60% in pazienti > 18 anni;
- I suicidi sono la prima causa di morte nei giovani;
- Anche a livello nazionale è confermato il ritardo con cui i pazienti giovani con disturbo psicotico accedono per la prima volta ai Dipartimenti di Salute Mentale: la durata della psicosi non trattata (DUP) varia tra i 20 e i 30 mesi.

I dati epidemiologici possono orientare a una più adeguata programmazione dei servizi: intercettazione degli esordi nelle scuole, nelle carceri; attenzione, oltre che all'uso di sostanze, al rischio di suicidio, di autolesionismo; gestione del passaggio dalla NPI e dal SPDC; contenimento della frequenza di recidiva e di reingresso in SPDC; gestione del rapporto con la violenza (oltre che agita anche subita); stesura di progetti congiunti con la magistratura e le strutture penitenziarie in collaborazione con i Servizi sociali del territorio, ecc.

Per quanto riguarda il mercato delle sostanze, dall'ultimo report pubblicato a giugno 2019 dalla EMCDDA (European Monitoring Centre on Drugs and Drug Abuse), **l'osservatorio che si occupa di tutte le droghe**, risulta che ci sono 730 Nuove Sostanze Psicoattive, 55 delle quali segnalate nel 2018. Le NPS (**Novel Psychoactive Substances o Nuove Sostanze Psicoattive**) rappresentano un problema emergente a livello internazionale, un fenomeno in costante evoluzione negli ultimi anni in cui nuove molecole vengono continuamente inserite nel mercato non solo per soddisfare nuove richieste da parte dei consumatori, ma soprattutto per eludere la tabellazione tra le sostanze illegali. Mancando spesso la disponibilità di reattivi di laboratorio e dovendo ricorrere a esami di secondo livello in centri specializzati attraverso analisi spettrofotometriche, le intossicazioni causate dalle NPS risultano difficili da accertare. Da un punto di vista farmacologico le NPS sono estremamente eterogenee. La EMCDDA calcola in circa 88 milioni (25%) gli



europei che hanno consumato sostanze illecite almeno una volta nella vita. Cannabis e cocaina sono ancora quelle più consumate (rispettivamente il 24,8 e il 5,1%).

Riferimenti bibliografici

1. Martinotti G., Montemitto C., Pettorruso M., Di Nicola M., Vannini C., Baroni G., Tittozzi B., Calntelmi V., Alessandrini M., Ducci G., Di Giannantonio M. Research and Advances in Psychiatry 2017, 4 (1): 7-12.
2. SAMHSA. Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2014. <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf>
3. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2015. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/974/TDAT15001ENN.pdf>
4. Monshouwer K, Smit F, de Graaf R, et al. First cannabis use: does onset shift to younger ages? Findings from 1988 to 2003 from the Dutch National Survey on Substance Use. Addiction 2005;100:963-70. (www.epid.ifc.cnr.it).
5. Tien & Anthony, 1990; Robins & Regier, 1991)
6. Farrell et al., 1998.
7. Hall & Degenhardt, 2000
8. Regier D., Famer M., Rae D. et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. JAMA [internet]. 1990, Nov 21;264 (19): 2511-2518.
9. RACCOMANDAZIONI REGIONALI PER LA PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL BENESSERE IN PERSONE ALL'ESORDIO PSICOTICO-SSR REGIONE EMILIA ROMAGNA - [http://salute.regione.emilia-romagna.it/salute-mentale-e-dipendenze/documentazione 2016](http://salute.regione.emilia-romagna.it/salute-mentale-e-dipendenze/documentazione%202016)
10. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2015. New York: United Nations; 2015. https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf
11. SAMHSA. Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2014. <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf>
12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2015. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/974/TDAT15001ENN.pdf>
13. Azorin JM, Simon N, Adida M, Belzeaux R. Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use disorder. Expert Opin Pharmacother [internet] , 2015, 225(3): 395-401-
14. Stevens JR et al. "Psychotic disorders in children and adolescents: a primer on contemporary evaluation and management" Primary Care Companion for CNS Disorders, 2014, 16(2)
15. Bagot KS et al. "Adolescent initiation of cannabis use and early-onset psychosis" Substance Abuse 2015, 36: 524-533
16. Levy E et al . "Psychotic disorders comorbid with attention deficit hyperactivity disorder: an important knowledge gap" Psychiatry 2015, 60: 48-52
17. Dalteg A et al "Psychosis in adulthood is associated with high rates of ADHD and CD problems during childhood" Nord J Psychiatry 2014 68: 560.566
18. Duhigg D. "Why Adolescent use substances of abuse" Adolesc Med 2013, 24 : 465-477

**CAPITOLO 5****5 - PSICOSI E COMORBIDITÀ: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO**

L'associazione uso di sostanze-psicosi, da tempo ampiamente dibattuta, si giustifica sul modello "diatesi-stress-vulnerabilità" che considera l'utilizzo di sostanze come uno stressor in grado di accelerare lo sviluppo di schizofrenia in soggetti vulnerabili. L'uso di sostanze e la psicosi, pertanto, possono avere interazioni reciproche in termini di sviluppo, decorso, gravità e caratteristiche cliniche e la sempre più diffusa disponibilità di sostanze come abbiamo visto può aumentare il rischio di sviluppare schizofrenia e altri tipi di psicosi.

La comorbidità della psicosi con i disturbi da uso di sostanze comporta una serie di criticità: anticipa l'insorgenza della psicosi, peggiora la *compliance* al trattamento, incrementa la percentuale di disturbi e complicanze somatici già più alta in chi soffre di psicosi (malattie cardiovascolari, danni neurologici, malattie virali, epatiche, ecc.), comporta ricoveri più lunghi, aumenta il fenomeno del revolving door, dei TSO, e del numero di ricadute. Inoltre la comorbidità aumenta gli stili di vita a rischio e il minor interessamento alla propria salute fisica, le complicanze dovute alla interazione tra farmaci e sostanze, i disturbi del comportamento fino ad atti di aggressività e violenza, gli atti illegali con le relative possibili conseguenze, e dell'indice di mortalità, sia per suicidio che per i comportamenti a rischio e le complicanze mediche. Essa soprattutto condiziona e complica la psicopatologia di entrambi i quadri, quello psicotico e quello del DUS, con la presentazione di quadri atipici caratterizzati dalla maggiore compromissione dello stato di coscienza, fenomeni allucinatori complessi, la persistenza della sintomatologia in funzione dell'azione psicotossica delle sostanze, episodi psicotici acuti a volte anche gravi; tutto ciò rende più difficile l'inquadramento diagnostico e il trattamento con conseguente peggioramento della prognosi e degli esiti. La comorbidità presenta inoltre diverse aree di criticità "socio-ambientale": il rispetto dei diritti umani e il doppio stigma, l'appartenenza e/o il confronto con aree socialmente più deboli e svantaggiate, che insieme possono condurre in tempi anche rapidi alla deriva sociale. Per questo è così importante una intercettazione il più precoce possibile dei soggetti che presentano tali problematiche e una diagnosi e un trattamento precoci.

5.1 SOSTANZE D'ABUSO E PSICOSI: POSSIBILI MECCANISMI NEUROBIOLOGICI

Per approfondire la relazione tra sostanze e sintomi psicotici è utile riassumere in modo sintetico la complessa relazione tra effetti farmacologici delle sostanze, vulnerabilità individuale e impatto sulla popolazione. L'uso problematico di sostanze si presenta in uno spettro ingravescente, dal consumo occasionale alla vera e propria dipendenza patologica (da preferire al termine dipendenza che enfatizza maggiormente i sintomi di astinenza e tolleranza fisica alla sostanza).

In particolare gli effetti del consumo di sostanze, durante la fase di neurosviluppo (fino ai 20 anni), possono determinare una deviazione significativa e permanente del funzionamento psichico, motivazionale e comportamentale di una persona. I dati evidenziano una anticipazione della comparsa di sintomi psicopatologici rilevanti, una maggiore complessità di presentazione clinica e differente risposta alle terapie farmacologiche¹.

Le principali sostanze utilizzano i mediatori endogeni del circuito di gratificazione (GABA, endocannabinoidi, oppioidi endogeni, glutammato, dopamina, serotonina, corticosteroidi) e in ultimo facilitano direttamente o indirettamente la trasmissione dopaminergica dall'area ventrale tegmentale (VTA) al corpo striato (putamen, testa del caudato) e in particolare lo shell del nucleo accumbens (c.d. aree limbiche)². È utile ricordare che queste aree hanno un ruolo significativo nell'attribuzione di significato delle esperienze (salianza) e che sono inserite in diversi modelli esplicativi



della sintomatologia psicotica e della addiction. La corteccia prefrontale e la corteccia anteriore del cingolo (ACC) sono anche esse collegate alle aree limbiche e hanno un ruolo di tipo modulatorio/inibitorio, e in un certo senso pongono un freno al sistema del reward. Nei soggetti con uso problematico di sostanze questo equilibrio tra acceleratore (sistema limbico) e freno (corteccia prefrontale) progressivamente si altera, favorendo la comparsa di comportamenti ripetitivi di ricerca e consumo di sostanze/esperienze gratificanti, al ripetersi del comportamento si ha una perdita del controllo sul consumo e l'attenuazione della risposta di gratificazione (binge, luna di miele), nell'ultima fase del disturbo definita come vera e propria addiction i tentativi di interrompere il consumo sono inefficaci, alle fasi di astinenza seguono ricadute connesse a stati emotivi negativi cronici, craving, disforia/ipoforia, vissuti di inadeguatezza e fallimento, questi stati negativi possono alimentare, insieme agli stimoli ambientali, nuovamente il circuito della ricaduta ³⁻⁴.

Si ha dunque il passaggio dal comportamento legato alla ricompensa (reward) a quello legato al sistema di anti-reward in cui il soggetto ripete coattivamente il comportamento di assunzione alla ricerca di una regolazione allostatica, mediata dalla/e sostanza/e, del sistema di gratificazione².

In questo processo intervengono anche l'insula e l'ippocampo che registrano le esperienze associate all'uso della sostanza producendo un condizionamento emotivo/comportamentale che, una volta stabilizzatosi, si attiva in presenza di stimoli interni (stati emotivi) o esterni (immagini, luoghi, persone etc.) di per sé neutri ma che associati alla sostanza innescano la ripetizione del comportamento disfunzionale, contribuendo al mantenimento dei sintomi di addiction (ricerca della sostanza al di là dei danni alla propria salute/funzionamento sociale, craving, tentativi infruttuosi di smettere/ridurre il consumo, interruzioni di altre attività sociali o gratificanti ecc.).

Ai numerosi cicli di assunzione/ricaduta si associano processi di modellamento dei network cerebrali e di neuroplasticità (con apoptosi, pruning, creazione di sinapsi) intra ed extra cellulare, i correlati più evidenti del passaggio dal sistema di reward a quello di antireward².

L'insorgenza e il nesso tra l'uso di sostanze e l'esordio di sintomatologia psicotica non è sempre lineare, su questo possono interagire differenti fattori come la vulnerabilità genetica (es. la degradazione delle catecolamine da parte della COMT), l'età di primo uso, l'esposizione ad abusi fisici e psicologici nelle fasi di sviluppo e non ultimo il meccanismo farmacodinamico della sostanza stessa. Per alcune sostanze come la cocaina, le metamfetamine e gli allucinogeni come LSD, triptamine e fenitilamine la sintomatologia è facilmente attribuibile a un eccesso di attività dopaminergica e a una sensibilizzazione del sistema dopaminergico tout-court⁵; mentre per gli NPS il quadro è molto variabile e dipende dall'effetto farmacologico intrinseco della sostanza¹, per altre sostanze come la cannabis il meccanismo è meno diretto ma esistono numerose evidenze di associazione con la sintomatologia psicotica che saranno approfondite nei paragrafi successivi.

Poiché la cannabis risulta essere la sostanza più implicata a vari livelli con l'esordio psicotico sarà dedicato un paragrafo specifico.

5.2 CANNABIS E PSICOSI: POSSIBILI MECCANISMI PATOGENETICI E NEUROBIOLOGICI

L'uso di sostanze psicoattive, e di derivati della cannabis in particolare, è stato oggetto di studio nella popolazione dei pazienti affetti da disturbi psicotici, schizofrenia soprattutto, sin dalla fine degli anni Sessanta⁶. L'uso di sostanze, in particolare la cannabis, è stato associato a riduzione dell'età all'esordio psicotico⁷⁻⁹, genere maschile^{8,9}, assenza di deficit cognitivi (ad esempio, fluency verbale, abilità visuo-spaziali, memoria visiva e verbale, funzioni esecutive, atten-



zione e processamento precoce delle informazioni)¹⁰⁻¹², ricaduta precoce¹³, maggior gravità dei sintomi¹⁴⁻¹⁷ e comportamento suicidario¹⁸. L'aumentato uso di cannabis ha anche un impatto sul decorso a lungo termine, in termini di mancata remissione e aumento di gravità, frequenza e persistenza dei sintomi^{19,14,15,20,21}.

Questa sostanza sembra, inoltre, in grado di modificare, in qualche maniera, la sintomatologia specifica della schizofrenia; è stata infatti associata a un peggioramento della sintomatologia positiva, soprattutto per quanto riguarda le aree sintomatologiche di deliri, allucinazioni e disturbi formali positivi del pensiero²²⁻²⁴. Più controversa è invece la sua relazione con la sintomatologia negativa, poiché, malgrado non sia difficile credere che i sintomi negativi possano essere peggiorati da essa^{23,24}, essendo anche correlata a stati di aumentata letargia²⁵ e sindrome amotivazionale (caratterizzata da perdita di interessi e di motivazione e compromissione del funzionamento lavorativo), alcuni Autori hanno notato che la cannabis era, al contrario, associata a un loro miglioramento significativo^{26,27}. La bassa frequenza dell'uso di cannabis nei soggetti con una prominente sintomatologia negativa potrebbe essere conseguenza dei sintomi negativi e dello scarso funzionamento premorbo. È infatti richiesto un certo livello di competenze sociali per ottenere le sostanze illecite e i soggetti con una sintomatologia negativa hanno un accesso limitato alle sostanze a causa della compromissione di questa area del funzionamento. Va infine segnalato che la cannabis, insieme al consumo di alcol e tabacco, è di uso comune nei giovani che richiedono aiuto, particolarmente in quelli nella condizione di rischio psicotico²⁸.

Le varietà di cannabis attualmente disponibili sul mercato presentano un incremento notevole delle concentrazioni di $\Delta 9$ -tetraidrocannabinolo (THC) dal 3-4% al 12-18%, con riduzione di quelle del cannabidiolo (CBD) all'1,5%, e conseguente aumento della potenza della sostanza dal punto di vista degli effetti psicotropi²⁹. La potenza della cannabis varia ampiamente tra i diversi prodotti: la resina di cannabis sembra contenere livelli simili di $\Delta 9$ -THC e CBD, mentre le foglie di cannabis contengono moderate concentrazioni di THC e scarse di CBD; la sinsemilla, o skunk, contiene alti livelli di $\Delta 9$ -THC mentre il CBD è assente²⁶. Il dato relativo alla composizione percentuale di $\Delta 9$ -THC e CBD all'interno dei prodotti contenuti cannabis è molto importante, in quanto è stato osservato che il cannabidiolo (CBD) antagonizza gli effetti del $\Delta 9$ -THC e quindi potrebbe proteggere contro gli effetti neurotossici del $\Delta 9$ -THC. Pertanto i prodotti con ridotta concentrazione di CBD risultano più tossici.

Tra i pazienti con un disturbo da uso di sostanze, l'età di inizio dell'uso di sostanze precede l'età di esordio del disturbo psicotico di molti anni e solo in una minoranza di casi i due esordi coincidono³⁰.

L'uso di cannabis e alcol nei tre anni dal primo episodio è correlato in maniera significativa a sesso maschile, età più giovane ed esordio precoce³¹. Non sembrano esserci differenze tra gli utilizzatori di tali sostanze e i non utilizzatori nelle valutazioni sul funzionamento sociale e sui sintomi, anche se coloro che utilizzano cannabis presentavano una maggior gravità dei sintomi positivi in tutti i tempi di valutazione e della depressione a 1 anno dall'esordio, gli utilizzatori di sostanza illecite presentavano tassi di ricovero significativamente più elevati nel corso di un anno rispetto a coloro che non le utilizzano³².

L'uso di sostanze è risultato inoltre associato con un peggiore funzionamento premorbo e più acuta modalità di esordio³³⁻³⁵. Cannabis e anfetamine contribuiscono significativamente al rischio di psicosi in adolescenza^{36,37}.

Nel progetto multicentrico regionale PICOS (Psychosis Incident Cohort Outcome Study) Veneto, nel quale è stata analizzata una coorte di 397 pazienti all'esordio psicotico, i pazienti che facevano uso di cannabis presentavano una età d'esordio più precoce rispetto a quelli che non ne avevano fatto uso; e questo è un dato molto significativo dal punto di vista clinico in quanto un'età precoce di esordio, come noto, rappresenta una fattore prognostico negativo³⁸.



Cannabis e psicosi: associazione, causalità, o caso?

Che l'uso di sostanze, cannabis in primis, sia molto frequente nei pazienti psicotici, tanto all'esordio di malattia che nel corso del disturbo stabilizzato, è un dato oramai assodato. La ragione tuttavia dell'associazione tra uso di cannabis e psicosi resta controversa (anche se evidenze più recenti sembrano fare maggiore luce su questo rapporto). Sono almeno tre le ipotesi tradizionalmente avanzate:

1. La cannabis potrebbe agire attraverso cambiamenti neurochimici, **aumentando la vulnerabilità** ai sintomi psicotici;
2. I soggetti che sviluppano psicosi potrebbero avere un'aumentata vulnerabilità all'uso di cannabis come conseguenza del loro stato psicologico e probabilmente nel tentativo di **automedicazione**;
3. Fattori confondenti, quali un livello socio-culturale più basso, un maggiore grado di emarginazione, concomitanti disturbi di personalità potrebbero spiegare l'**associazione**.

Per molto tempo l'ipotesi più accreditata è stata quella che essere affetti da un disturbo psicotico potesse aumentare il rischio di esposizione a sostanze illecite, secondo il c.d. modello dell'automedicazione^{39,40}. Tale ipotesi si fonda tra l'altro sull'idea che i pazienti schizofrenici non abusino di sostanze psicoattive secondo un modello di scelta casuale. Questi pazienti sembrano infatti ricorrere con minore frequenza rispetto ad altre popolazioni all'abuso di agenti depressogeni come alcol, benzodiazepine e oppiacei. Le sostanze di abuso più utilizzate nei pazienti schizofrenici sarebbero, invece, stimolanti e allucinogeni, inclusa la cannabis, alle quali il paziente potrebbe in un certo senso rivolgersi per alleviare disforia e sintomi negativi, come povertà di eloquio, appiattimento affettivo, anedonia, asocialità, assenza di volizione e compromissione dell'attenzione, oppure, alternativamente, per attenuare, e quindi rendere più tollerabili, gli effetti collaterali extrapiramidali, sedativi e ipotensivi del trattamento neurolettico⁴¹. Autori hanno riscontrato, invece un'associazione tra abuso di sostanze e aumentata incidenza di non compliance al trattamento, minore risposta al trattamento farmacologico⁴² aumentata incidenza di refrattarietà al trattamento⁴³ e di discinesia tardiva⁴⁴.

Nonostante la notevole produzione scientifica sull'argomento, le evidenze a supporto di questa tesi appaiono piuttosto deboli. Possibili limiti dell'ipotesi dell'automedicazione sono che questa è strettamente legata a motivazioni soggettive dei pazienti, con tutte le difficoltà metodologiche implicite nella quantificazione e, soprattutto, l'evidenza, almeno in alcuni studi, che l'abuso di sostanze è correlato a esacerbazione dei sintomi, aumentato numero di ospedalizzazioni e, quindi, a un peggiore decorso longitudinale della schizofrenia^{13-42,45}. Inoltre il migliore adattamento premorboso, spesso riscontrato in questi pazienti⁴⁶⁻⁴⁸ permette di sollevare il problema se l'elevata prevalenza di comorbidità tra i due disturbi possa essere proprio dovuto a una minore frequenza di distacco affettivo, inibizione sociale e sintomatologia negativa in generale²⁶, che potrebbe essere in grado di determinare una più spiccata tendenza alla ricerca delle novità e, quindi, anche all'assunzione di sostanze⁴⁶. Inoltre, anche il riscontro, ben rappresentato in letteratura, che l'assunzione di cannabis e altre sostanze psicoattive generalmente precede l'esordio della schizofrenia va contro questa ipotesi⁴⁹⁻⁵¹.

Negli ultimi anni è andato invece acquisendo sempre più peso l'ipotesi che l'esposizione a sostanze psicoattive, quali ad esempio la cannabis, possa avere un ruolo causale nella genesi delle psicosi. Sia i dati di studi epidemiologici che neurobiologici sembrano convergere su questa idea. Sono infatti oramai numerosi gli studi epidemiologici condotti su popolazioni non cliniche e con lunghi periodi di follow-up che indicano come l'uso di cannabis, particolarmente in adolescenza e nel periodo di maggiore sviluppo neurocognitivo, predica la comparsa di disturbi di tipo psicotico nelle età successive^{52,19,53,54-55,21,56,57,16,58,59,60,55,61,62}.

Gli studi epidemiologici più recenti indicano pertanto che l'uso di cannabis rappresenta un fattore di rischio ambientale che impatta sul rischio di psicosi attraverso l'aumento del rischio di incidenza di esperienze psicotiche e, se usato



continuativamente nel tempo e a dosi elevate, attraverso il rischio di manifestare sintomi psicotici persistenti che possono determinare una transizione verso un disturbo conclamato e stabile nel tempo²⁰. Diversi studi, inoltre, hanno osservato una relazione dose-risposta tra esposizione alla cannabis e il successivo sviluppo di un disturbo psicotico^{19,53,52,61,63,64,65,53,58,66,67,68}.

Pertanto, dalla oramai corposa letteratura attualmente disponibile sull'argomento è possibile trarre una serie di indicazioni piuttosto importanti in un'ottica di sanità pubblica⁶⁹:

- La cannabis presenta una associazione di tipo casuale con l'insorgenza delle psicosi raddoppiandone il rischio;
- Il rischio di sviluppare una psicosi è ulteriormente aumentato nei soggetti
 - con elevata vulnerabilità genetica/biologica alle psicosi,
 - che iniziano ad utilizzare la sostanza precocemente in adolescenza,
 - che ne fanno un uso massiccio e utilizzano preparazioni ad alto contenuto di THC (es. il c.d. "skunk");
- L'uso della cannabis di per sé non è causa necessaria né sufficiente per lo sviluppo di una psicosi (infatti, non tutti gli adulti con un disturbo psicotico hanno utilizzato cannabis durante l'adolescenza e la maggior parte degli adolescenti che utilizzano cannabis non sviluppano un disturbo psicotico da adulti), ma rappresenta tutt'al più una delle con-cause;
- L'uso della cannabis dovrebbe, tuttavia, essere cautelativamente scoraggiato negli adolescenti e in coloro che presentano una particolare vulnerabilità alla psicosi.

Risultano, pertanto, di fondamentale importanza le **campagne di prevenzione nelle scuole** al fine di ridurre l'uso di cannabis e, quindi, il rischio di conseguenze psicopatologiche legate a esso nella popolazione giovanile il cui sistema nervoso centrale è in una fase di modellamento ed è particolarmente sensibile alle sostanze che agiscono sul fisiologico neurotrofismo. Nei soggetti a rischio di esordio psicotico, definibili in base al rischio genetico (familiarità) o alla presenza di uno stato mentale a rischio, una corretta **psicoeducazione rispetto all'uso di cannabis** è di fondamentale importanza per prevenire l'insorgenza di una sintomatologia franca e migliorare gli esiti a lungo termine nel disturbo. Le attuali conoscenze sull'effetto della cannabis ovvero dei suoi principi attivi (THC e CBD) e delle varie formulazioni sul sistema nervoso centrale e sul ruolo nell'insorgenza di disturbi psicotici dovrebbe portare a **campagne di prevenzione** più accurate e mirate soprattutto alla fascia di età adolescenziale. Le varie formulazioni (foglie, resina, skunk) e i vari principi attivi (i.e., THC che promuove l'esordio psicotico e CBD con verosimile effetto antipsicotico) della sostanza sono, infatti, concausa di disturbi psicotici soprattutto nei soggetti giovani geneticamente vulnerabili.

Un'interessante sintesi delle evidenze neurobiologiche alla base dell'associazione tra cannabis e psicosi è stata fornita dalla revisione di Tommasini et al. (2013). A questo lavoro si farà quindi riferimento nel presente paragrafo.

Gli effetti psicotropi della cannabis sono dovuti in gran parte dagli effetti del Δ^9 -tetraidrocannabinolo (**Δ^9 -THC**) sui recettori cerebrali specifici per i cannabinoidi⁷⁰. Sono stati identificati tre tipi di recettori per i cannabinoidi: **CB1**, **CB2** e **CB3**. Il recettore CB1 è quello più rappresentato e ha un'alta densità nelle regioni cerebrali che regolano il comportamento emotivo e cognitivo, quali corteccia prefrontale e cingolata, amigdala, ippocampo, striato e gangli della base⁷¹⁻⁷². Su tali recettori agiscono i cannabinoidi endogeni o **endocannabinoidi**.

Le vie neurobiologiche che legano l'uso di cannabis all'insorgenza di sintomi psicotici non sono completamente chiare. Verosimilmente queste vie coinvolgono gli effetti del Δ^9 -THC sulla regolazione di **dopamina** e **serotonina**⁷³. È stato dimostrato che, in base alla regione cerebrale interessata, la stimolazione dei recettori per i cannabinoidi da parte del



$\Delta 9$ -THC può sia inibire che aumentare il rilascio di dopamina⁷⁴⁻⁷⁵. Cheer et al.⁷⁵ hanno riportato che le sostanze che attivano i recettori CB1 aumentano il rilascio di dopamina nel sistema limbico. Voruganti et al.⁷⁶ hanno, infine, rilevato che un soggetto con schizofrenia, a due immagini SPECT consecutive, mostrava, dopo l'uso di cannabis, una riduzione del 20% del legame dei recettori dopaminergici striatali, suggestiva di un aumento dell'attività dopaminergica nelle sinapsi.

L'opinione che gli effetti dopaminergici sono una via attraverso la quale la cannabis può determinare psicosi è supportata dalla ricerca genetica-comportamentale. Caspi et al.⁵⁴ infatti, hanno dimostrato che i polimorfismi genetici dell'enzima

catecol-o-metiltransferasi (COMT), implicato nella regolazione del metabolismo della dopamina, modulano l'effetto psicogenetico dell'uso di cannabis nell'adolescenza. Mentre non sembrano esserci correlazioni tra il genotipo della COMT e l'uso di cannabis, ovvero il genotipo della COMT non influenza il consumo di cannabis⁵⁴. Inoltre, Ludica e Riegel (2005)⁷⁷ hanno riportato che la cannabis aumenta la scarica neuronale dopaminergica e che gli agonisti dei recettori CB1, come il $\Delta 9$ -THC, aumentano il rilascio di dopamina nei terminali dello striato e della corteccia prefrontale. L'uso di cannabis compromette la memoria esplicita, ovvero la memoria per le informazioni codificate coscientemente, che è mediata da un'aumentata scarica delle sinapsi eccitatorie (glutammatergiche) dell'ippocampo^{72,78}. Recentemente sono stati evidenziati recettori CB1 nelle terminazioni nervose eccitatorie dell'ippocampo^{79,80}. Studi animali, inoltre, hanno mostrato che l'uso di cannabis determina un blocco del potenziale a lungo termine delle sinapsi eccitatorie compromettendo l'apprendimento mediato dalle regioni ippocampali⁸¹. Gli studi sopra riportati suggeriscono che una variante allelica Val/Val per la COMT, il consumo frequente di cannabis e un suo utilizzo in età precoce, aumentano il rischio per futuri disturbi psichiatrici. Gli autori hanno osservato che i soggetti utilizzatori di cannabis con la variante Val/Val del gene per la COMT presentavano un rischio di sviluppare un disturbo schizofreniforme aumentato di cinque volte circa. Un assetto allelico Met/Met dello stesso gene offre una protezione relativa (OR, 1.1), mentre gli eterozigoti (Val/Met) hanno un rischio intermedio (OR 2.5). Più recenti studi neurobiologici^{82,83,84} hanno evidenziato che il $\Delta 9$ -THC rappresenta la componente della cannabis con maggiori effetti psicotropi, che possono portare all'insorgenza di un disturbo psicotico attraverso l'alterazione del segnale cannabinoide endogeno. I vari studi mostrano, infine, che l'utilizzo di cannabis potrebbe determinare un'alterazione del segnale dopaminergico che giustificerebbe gli effetti comportamentali, cognitivi e sulla senso percezione della sostanza. Tale alterazione potrebbe, infine, mediare la transizione verso un esordio psicotico negli utilizzatori di cannabis.

5.3 LA DIAGNOSI DI ESORDIO PSICOTICO

Per quanto attiene la diagnosi di esordio psicotico si rimanda a quanto proposto nel PDTA approvato dall'Area Sanità e Sociale della Regione Veneto, per i disturbi schizofrenici e disturbi psicotici ad essi correlati, alle forme di mania o depressione gravi con sintomi psicotici e si sottolinea come «uno dei processi considerati rilevanti dalla letteratura e dalle evidenze scientifiche consiste nella necessità di individuare precocemente l'insorgenza di una psicosi per garantire un intervento specifico, mirato e tempestivo al fine di garantire un buon esito in termini di salute»⁸⁵; inoltre, come indicato nelle Linee Guida *Gli interventi precoci nella schizofrenia* si concorda che «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»⁸⁶. Per porre diagnosi di schizofrenia o delle



psicosi a essa correlate secondo i più moderni e utilizzati sistemi tassonomici internazionali (ICD 10 e DSM 5) si utilizzano:

1. Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5) (APA, 2017) <https://www.appi.org/products/structured-clinical-interview-for-dsm-5-scid-5>;
2. Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (WHO, 1992) <http://whoscan.org/wp-content/uploads/2014/10/xinterview.pdf>;
3. Schedule for Affective disorders and schizophrenia for school age children (6-18 years)- Present and Lifetime version (K-SAD-PL) DSM 5 (Erickson, 2019).

In fase di assessment inoltre può essere di ausilio l'utilizzo di altri strumenti di valutazione standardizzata, come ad esempio quelli indicati dal PDTA per i Disturbi Schizofrenici.

Inquadramento clinico-strumentale

Per la diagnosi di esordio psicotico in comorbidità con DUS è consigliabile inoltre associare fin dall'inizio della presa in carico una serie di indagini clinico-strumentali, in particolare:

- ECG con QTc;
- Pressione Arteriosa;
- Peso, altezza, circonferenza addominale con l'IMC (Indice di Massa Corporea): $PC (Peso\ Corporeo)/h^2$ (altezza al quadrato) (in metri);
- Esami ematochimici standard quali emocromo con formula, glicemia, ionemia, lipidemia, assetto ormonale, funzionalità epatica e renale;
- Esami tossicologici di I° livello: comprendono gli screening tossicologici di routine (in base alla disponibilità dei laboratori, esami delle urine: oppiacei, metadone, buprenorfina, cannabinodi, cocaina, anfetamine, MDMA e metamfetamine, ketamina, etilgucuronide; l'alcol è ematico o su aria espirata; eventualmente esame delle matrici cheratiniche (esame del capello);
- Esami tossicologici di II° livello: la ricerca su varie matrici biologiche (plasma, urine, matrici cheratiniche) di sostanze, come le NPS (Nuove Sostanze Psicoattive) non identificabili con gli esami tossicologici disponibili di routine nei laboratori ospedalieri. Per queste analisi è necessario rivolgersi a laboratori specializzati. Ad esempio il CAV di Pavia è il riferimento per il nord Italia dello SNAP (Sistema Nazionale di Allerta Precoce) quando ci sia sospetto anamnestico, quadri obiettivi atipici con alterazioni dello stato di coscienza, particolare agitazione o aggressività o viceversa di depressione del SNC, sintomi disautonomici, concomitanti sintomi neurologici o di disfunzione d'organo;
- Risonanza Magnetica Cerebrale se esiste sospetto di danno cerebrale, primario o indotto dalle sostanze.

5.4 VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO LEGATI ALL'USO DI SOSTANZE: LA DIAGNOSI DI COMORBIDITÀ

La presenza di disturbi connessi all'uso di sostanze sfugge spesso o è sottovalutata in un paziente all'esordio psicotico, soprattutto se il paziente viene esaminato durante una crisi psicotica acuta; nella valutazione di un paziente all'esordio è da tenere a mente che recenti studi stimano che il 40% di persone affette da sintomi psicotici abbia comportamenti problematici legati all'uso di sostanze (abuso, dipendenza, consumo a rischio); per alcuni studi la prevalenza lifetime raggiunge il 60% pertanto può essere utile avvalersi di **test di screening**, anche ripetuti, che possono poi essere raccolti ed essere sempre disponibili nella cartella.

Nella valutazione clinica, spesso fatta in contesti di acuzie/emergenza, può essere difficile ricostruire in modo completo l'**anamnesi**, che rappresenta il primo e più importante strumento diagnostico; inoltre poiché le informazioni spontanee



fornite dall'utente, soprattutto nelle fasi di crisi, sono spesso incomplete, si rende necessario intervistare, ove possibile, altre fonti, come i familiari e/o altri operatori che sono stati coinvolti nella gestione del paziente, e identificare altri fattori connessi con l'uso di sostanze. Molti pazienti con psicosi non presentano una franca sindrome da dipendenza e pertanto è più opportuno focalizzarsi sull'uso problematico, esaminando eventuali altri fattori suggestivi di abuso di sostanze, come alcuni sintomi più patognomonici, la marginalità, la violenza, la mancanza di *compliance* al trattamento, frequenti riacutizzazioni, conflitti con la famiglia, difficoltà economiche ecc. La valutazione del rischio quindi deve giovare delle conoscenze di tutti i fattori attuariali, vale a dire di tutti quegli elementi che sono statisticamente associati con maggior probabilità al verificarsi o meno di un dato evento.

Gli effetti del consumo di sostanze sui sintomi psicotici sono diversi, il che rende difficile differenziare i sintomi da uso di sostanze dai sintomi correlati alla psicosi o dovuti a entrambe le situazioni^{87,88}.

Per quanto riguarda la diagnosi di Comorbidità le terminologie sono variabili tra DSM-5, ICD-10 e ICD-9. Utilizziamo i termini di **Disturbi Correlati alle Sostanze [DCS]** per indicare la categoria complessiva dei:

1. **Disturbi da Uso di Sostanze (Dipendenza e Abuso) [DUS],**
2. **Disturbi Mentali Indotti da Sostanze [DMIS],**
3. **Sindromi di Astinenza e di Intossicazione;**

Utilizziamo il termine **Comorbidità** per indicare la coesistenza un DCS e di un Disturbo Psicotico differenziabile dai DMIS, diagnosi quest'ultima di non sempre facile identificazione e differenziazione da quella di psicosi in comorbidità.

Per chiarezza il presente PDTA ha come oggetto le persone all'esordio psicopatologico di psicosi in comorbidità con le seguenti caratteristiche:

- Età compresa tra 15 e 35 anni;
- Assenza di ritardo mentale moderato o grave (Q.I. <50) (o disabilità intellettiva moderata o grave);
- Assenza di psicosi organiche;
- Storia di disturbo psicotico in trattamento inferiore ai 24 mesi;
- Compresenza di una o più delle seguenti diagnosi principali secondo ICD-10:
 - F20-29 per i disturbi psicotici dello spettro schizofrenico o F30-39 per i disturbi affettivi se compresenti sintomi psicotici;
 - F10-19 per i disturbi associati a sostanze, si escludono i quadri di tipo degenerativo e da danno organico (quarta cifra .7).
- Equivalenti diagnostici per ICD 9 CM e DSM 5.

Nel caso di esordio psicotico associato a DUS il percorso diagnostico è complicato dalla necessità di differenziarlo da un disturbo mentale indotto da sostanze [DMIS], quadri spesso non distinguibili sul piano sintomatologico in quanto gli effetti "psicopatologici" del consumo di sostanze sono molto variabili ed eterogenei, il che rende difficile differenziare i sintomi da uso di sostanze dai sintomi eventualmente correlati alla psicosi o dovuti a entrambe le situazioni.

Per questo è opportuno che il percorso diagnostico sia attuato da un pool interservizi (CSM/SPDC – SerD – NPJA per i minori) di operatori (due o più), che lavorino in modo integrato, specificando le singole funzioni e le loro coerenti interazioni, inclusa l'eventuale identificazione di un case manager e/o di un operatore di riferimento per il paziente.

La definizione della diagnosi si avvale in modo sistematico: dei dati anamnestici, dell'obiettività clinica e dell'esame psichico, degli accertamenti tossicologici di I° e II° livello, dei criteri di congruità tra effetto atteso del tipo di sostanze e quadro clinico presentato, del decorso.



Per la diagnosi differenziale dei **Disturbi Mentali Indotti da Sostanze [DMIS]**, cioè di un Disordine Primario da Uso di Sostanze con Disordini Psichiatrici Secondari, in accordo anche con quanto proposto attualmente dal DSM-5, si può fare riferimento ai seguenti criteri principali⁸⁹:

- La sostanza è causalmente correlata allo sviluppo della sintomatologia ovvero i sintomi psicotici si sviluppano in corso di intossicazione o astinenza;
- Vi è una stretta relazione temporale (considerare la farmacocinetica della sostanza);
- Vi è congruità tra tipo, dose e durata di uso della sostanza e sintomi sviluppati;
- I sintomi devono risolversi spontaneamente con la rimozione del fattore eziologico;
- Tenere in considerazione, anche se in termini non assoluti, la presenza di familiarità per DUS in assenza di altri disturbi psichiatrici.

Il DSM-5 propone un procedimento schematico, ma tutto sommato chiaro per la diagnosi differenziale dei DMIS. L'approccio potrebbe essere definito "restrittivo" perché, a l'eccezione di tre categorie (i **disturbi neurocognitivi/demenza** e il **disturbo amnestico correlato all'alcol e ai sedativi** e i **flash back correlati agli allucinogeni**), stabilisce che tutti i disturbi che persistono oltre un mese dalla cessazione degli effetti delle sostanze vadano ritenuti primari. L'ICD-10 ci offre una temporalità di sei mesi per la sindrome psicotica da sostanze e a questa aggiunge la diagnosi di **sindrome psicotica residua o ad esordio tardivo**, benché con la raccomandazione che «deve essere fornita una probante evidenza a favore di un legame causale».

In senso conservativo un DMIS può essere ritenuto tale solo dopo l'osservazione per un tempo congruo (1 – 6 mesi) con completa remissione sul piano sintomatologico in assenza di terapia antipsicotica e di abuso di sostanze.

In assenza di tali criteri ogni caso di esordio psicotico associato a DUS (in comorbidità) dovrebbe mantenere una presa in carico integrata da parte di tutti i Servizi interessati per un tempo sufficiente a definire il decorso.

In questo senso, la diagnosi differenziale tra disturbi psicotici indotti da sostanze (SPID), rientranti nella categoria dei dmis, e disturbi psicotici primari con abuso di sostanze (PPD+SA) è ritenuto anche dalla letteratura un problema clinico sfidante (94). uno studio su una coorte di 544 pazienti tra i 15 ed i 24 anni che avevano presentato un fep hanno avuto una diagnosi aggiuntiva dello spettro schizofrenico o dei disturbi bipolari nei 18 mesi successivi (95).

Va inoltre considerato che alcuni autori propongono di considerare come una categoria a parte le **Psicosi da Sostanze Sintetiche o da NPS**. Questi quadri psicotici tenderebbero a persistere anche successivamente alla cessazione degli effetti delle sostanze e si caratterizzerebbero per una presentazione psicopatologica diversa dalle psicosi schizofreniche⁹ con alcune analogie con le "psicosi sperimentali"; presenterebbero una componente psicosensoriale assimilabile a uno "psicoma" indotto dalla sostanza e una componente psicoreattiva all'incistarsi dello "psicoma" nell'apparato psichico. Nonostante l'autonomia nosologica di queste sindromi sia questione tuttora aperta, possono essere tenute in considerazione come evenienza terza nella differenziazione tra un esordio psicotico in comorbidità con un DUS ed un DMIS.

Le linee guida del National Institute for Clinical Excellence (NICE) del 2011 suggeriscono in caso di uso di sostanze di verificare

- Il tipo di sostanza/e assunta/e;
- Quantità frequenza e modalità di consumo;
- Via di somministrazione;
- Livello attuale di consumo.



Gli accertamenti tossicologici sono utili nella fase di valutazione, ma anche di verifica, previo accordo con il paziente, del programma terapeutico⁹⁰.

Gli **accertamenti tossicologici di I° livello** comprendono gli screening tossicologici di routine (vedi sopra), ed eventualmente esame delle matrici cheratiniche (esame del capello).

Con **accertamenti tossicologici di II° livello** si intende la ricerca su varie matrici biologiche (plasma, urine, matrici cheratiniche) di sostanze, come le NPS [Nuove Sostanze Psicoattive] non identificabili con gli esami tossicologici disponibili di routine nei laboratori ospedalieri. Per queste analisi è necessario rivolgersi a laboratori specializzati. Ad esempio il CAV di Pavia è il riferimento per il nord Italia dello SNAP (Sistema Nazionale di Allerta Precoce)⁹¹.

Nell'ambito della medicina di base è importante inviare a valutazione dei servizi specialistici (CSM o NPI e SERD) i pazienti con sospetti sintomi psicotici o con sospetto uso problematico di alcol/sostanze per una corretta valutazione e per il trattamento.

L'uso di sostanze non dovrebbe escludere i pazienti psicotici dai programmi di trattamento e viceversa i sintomi psicotici non dovrebbero essere di ostacolo al trattamento per le sostanze. Già in fase di valutazione, in caso di coesistenza dei disturbi, sarebbe opportuna la gestione integrata e condivisa da parte di equipe di operatori specificatamente formati all'interno dei servizi⁷.

Pei i pazienti in comorbidità è soprattutto importante utilizzare quella che Maj⁹² definisce la **Caratterizzazione Clinica Individuale**, premessa necessaria per raggiungere la **CONCORDANZA TRA DIAGNOSI E SCELTA CLINICA** che può essere raggiunta solo se la prima è accompagnata alla seconda secondo i principi della medicina personalizzata e deve comprendere (nei due sensi di **includere e capire**):

1. La **dimensione psicopatologica**;
2. La **gravità clinica**;
3. L'analisi delle **variabili antecedenti** (anamnestiche, cliniche, familiari, socio ambientali, personologiche, genetiche e psichiche);
4. L'analisi delle **variabili concomitanti** (assessment di: tratti personalità, funzioni cognitive, funzionamento sociale, segni neurologici "soft", abuso di sostanze, recenti esposizioni a stress, marker biologici);
5. La **stadiazione**.

Si deve passare cioè da una nosografia classificatoria alle caratteristiche clinico socio-ambientali del singolo caso, dalla prescrizione alla riconciliazione della cura, dal rischio/beneficio al valore clinico aggiunto.

Nella fase di valutazione è importante inoltre un approccio multidisciplinare, clinico, sociale e funzionale⁹³.

Sul piano clinico nella valutazione diagnostica, prognostica e di prevenzione secondaria va tenuto presente che in termini generali abbiamo:

- Un'insorgenza più precoce;
- Una incidenza maggiore di sintomi positivi e dissociativi;
- Più frequenti disturbi del comportamento con aggressività e violenza che possono avere conseguenze sul piano sociale e legale;
- Maggior incidenza di tentativi di suicidio e di suicidi riusciti;
- Minore incidenza di sintomi negativi.

Bisogna altresì considerare la **salute fisica** (funzionalità cardio-circolatoria, epatica, neurologica, compresi i test di screening per malattie sessualmente trasmissibili); vanno effettuate una **anamnesi approfondita** sull'uso di sostanze, una valutazione dello **stadio motivazionale** rispetto alla sospensione del consumo⁹³, e una valutazione delle eventuali



conseguenze sia sulla funzionalità psichica che fisica delle interazioni tra terapie per la psicosi, quelle per la DUS e l'eventuale utilizzo di sostanze (tra tutti ricordiamo l'allungamento del QTc all'ECG determinato sia dal metadone che da molti altri psicofarmaci). Va anche tenuto conto che la minore compliance, unitamente alle caratteristiche intrinseche del disturbo può portare a un aumento e peggioramento dei sintomi psicotici e una maggior resistenza al trattamento con maggior utilizzo del PS, più frequenti ricadute, ricoveri più lunghi.

Sul piano sociale, considerando la frequente riduzione significativa della qualità di vita di questi pazienti, verificare le **condizioni socio economiche**, la **situazione abitativa, scolastica o lavorativa**, la **presenza di minori a carico** del paziente ed eventuali **pendenze giudiziarie** o attività criminali in atto per individuare i bisogni assistenziali e socio-ambientali e aumentare la probabilità dell'adesione del paziente alle cure⁸.

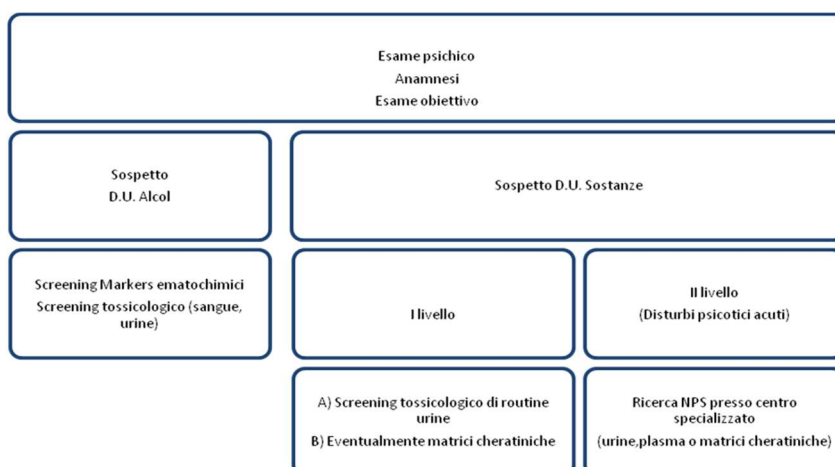
Per differenziare un DUS leve da uno moderato o grave, che comporta la modifica dell'assetto terapeutico-riabilitativo verso una gestione integrata del caso (vedi capitolo FASI DEL PERCORSO DEL PAZIENTE) sarà importante distinguere tra:

- L'uso corrente di sostanze (Current substance use) definito come uso recente, generalmente nell'ultimo mese;
- L'attuale disturbo da uso di sostanze (Current substance use disorder) definito conforme ai criteri diagnostici negli ultimi 3 mesi;
- L'uso di sostanze a vita (Lifetime substance use) definito come l'uso di una sostanza per sempre, tutta la vita;
- Il disturbo da uso di sostanze a vita (Lifetime substance use disorder) definito come il quadro che rispetta i criteri diagnostici per il disturbo da uso di sostanze durante un periodo di 12 mesi diverso dagli ultimi 3 mesi;

Tali distinzioni, assieme a:

- La gravità attuale del DUS che viene specificata nel DSMV dalla quarta cifra, ed è basata per tutte le sostanze dai seguenti criteri: Lieve = Presenza di 2-3 sintomi, Moderata = Presenza di 4-5 sintomi, Grave = Presenza di 6 o più sintomi.
- La rapidità di risposta al trattamento per il DUS verso la risoluzione, con interruzione dell'uso di sostanze in tempi rapidi;
- I modelli personali di utilizzo delle sostanze;
- Le motivazioni a smettere e i pensieri personali sul cambiamento ad esso collegati;
- Se l'uso di sostanze stia causando problemi significativi nello stile di vita o compromettendo il funzionamento relazionale e sociale.

SCREENING PER SOSPETTO DISTURBI CORRELATI A SOSTANZE





Riferimenti bibliografici

- Vento A.E., Ducci G., AAVV (2018) Manuale Pratico per il trattamento dei disturbi da uso di sostanze. Giovanni Fiore Editore, Roma.
- Koob G.F., Le Moal M (2008). Addiction and the brain anti-reward system. *Ann. Rev. Psychol* 59, 29-53
- Koob G.F., Volkow N.D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 1, 217-238
- Koob G. F. Le Moal M. (2006), *Neurobiology of Addiction* Academic Press, Londra
- Volkow, N.D., Fowler, J. S., Wang, G.J., Swanson, J.M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*, 9, 6, 557-569.
- Keeler M. Adverse reaction to marijuana. *Am J Psychiatry* 1967;124:674-7.
- Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. Substance misuse and presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:69-72.
- Veen ND, Selten JP, van d T, et al. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:501-6.
- Wade D, Harrigan S, Edwards J, et al. Course of substance misuse and daily tobacco use in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2005;40:1155-63.
- Sevy S, Robinson DG, Holloway S, et al. Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:367-74.
- Pencer A, Addington J. Substance use and cognition in early psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:48-54.
- Rabin RA, Zakzanis KK, George TP. The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2011;128:111-6.
- Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
- Lambert M, Conus P, Lirman DI, et al. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:141-8.
- Grech A, van OJ, Jones PB, et al. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005;20:349-53
- Miller P, Lawrie SM, Hodges A, et al. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:338-42.
- Sorbara F, Liraud F, Assens F, et al. Substance use and the course of early psychosis: a 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Eur Psychiatry* 2003;18:133-6.
- Verdoux H, Liraud P, Gonzales B, et al. Suicidality and substance misuse in first-admitted subjects with psychotic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:389-95.
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27
- Kuepper R, van Os J, Lieb R, et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011;342:d738.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.
- Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:45-9.
- Negrete JC, Knapp WP, Douglas D, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986;16:515-20.
- Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM, Franco S. Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not in neurocognitive function. *J Clin Psychiatry* 1991;52:26-30.
- Negrete JC. Psychiatric effects of cannabis use. In: Fehr K, Kalant H, eds. *Cannabis and Health Hazards*. Toronto: Addiction Research Foundation 1983:577-616.
- Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:127-30.
- Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenia: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148:224-30.
- Carney R, Young A.R., Aminegr GP, Bradshaw T, Glozier N., Hermens DF, Hickie IB, Killackey E., McGorry P. Pantelis C., Wood SJ, Purcell R "Substance abuse in youth at risk for psychosis". *Schizophrenia research* 2017;181,21-29.
- Di Forti M, Morrison PD, Butt A, et al. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:228-34
- Addington J, Addington D. Patterns, predictor and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:304-9.
- Allegri F, Belvederi Murri M, Paparelli A, et al. Current cannabis use and age of psychosis onset: a gender-mediated relationship? Results from an 8-year FEP incidence study in Bologna. *Psychiatry Res* 2013;210:368-370.
- Tarricone I, Boydell J, Panigada S, et al. The impact of substance use at psychosis onset on First Episode Psychosis course: results from a 1 year follow-up study in Bologna. *Schizophr Res* 2014;153:60-63.
- Barnes TRE, Mutsaers SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006;188:237-242.
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195:488-491.
- Mazzoncini R, Donoghue K, Hart J et al. Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:351-358.
- Barkus E, Murray R. "Substance Abuse in adolescence and psychosis:clarifying the relationship" *Ann.Rev.Clin.Psychol.*2010;6:13.1-13.25.
- Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF, et al. Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:15-21.
- Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, et al. The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first-episode psychotic patients. Data from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS). *J Psychiatr Res* 2013;47:438-444.
- Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985;142:1259-64.
- Schinka JA, Curtiss G, Mulloy JM. Personality variables and self-medication in substance abuse. *J Pers Assess.* 1994;63:413-22.
- Schneier FR, Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:641-52.
- Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel B. J. Medication non-compliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996;47:853-8.
- Bowers MB, Jrmazure CM, Nelson JC, Jatlov PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990;16:81-5.



44. Dixon L, Weiden PJ, Haas G, Sweeney J, Frances AJ. Increased tardive dyskinesia in alcohol abusing schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1992;33:121-2.
45. Test MA, Wallisch LS, Allness DJ, Ripp K. Substance use in young adults with schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1989;15:465-76
46. Arndt S, Tyrrel G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 1992;22:379-88.
47. Tsuang MP, Simpson JC, Kronfol Z. Subtypes of drug abuse with psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:141-7.
48. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35:S93-S100.
49. Allebeck P, Adamsson C, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:21-4.
50. Silver H, Abboud E. Drug abuse in schizophrenia: comparison of patients who began drug abuse before their first admission with those who began abusing drugs after their first admission. *Schizophr Res* 1994;13:57-63.
51. Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:1155-63.
52. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, et al. Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
53. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005;330:11.
54. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyl transferase gene: Longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
55. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005;100:354-66.
56. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003;71:37-48.
57. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, et al. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:1333-41.
58. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.
59. Macleod J, Oakes R, Copello A, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004;363:1579-88.
60. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005;187:510-5.
61. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al. Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.
62. McGrath J, Welham J, Scott J, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:440-7.
63. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:26-34.
64. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004;99:425-30.
65. Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-7.
66. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
67. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry* 2016;79:549-56.
68. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
69. Lasalvia A. Chance, risk or causation? An overview of the reviews addressing the complex relation between cannabis and psychosis. *Evidence-based Psychiatric Care* 2016;2:89-107.
70. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signalling. *Physiol Rev* 2003;83:1017-66.
71. Chevaleyre V, Takahashi KA, Castello PE. Endocannabinoid mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:37-76.
72. Curran HV, Brignell C, Fletcher S, et al. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:61-70.
73. Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 2005;10:27-39.
74. Steffens M, Engler C, Zentner J, et al. Cannabinoid CB1 receptor mediated modulation of evoked dopamine release and of adenylyl cyclase activity in the human neocortex. *Br J Pharmacol* 2004;141:1193-203.
75. Cheer JF, Wassum K, Heien M, et al. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 2004;24:4393-400.
76. Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, et al. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 2001;107:173-7.
77. Ludica CR, Riegel AC. Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2005;48:1105-16.
78. Squire LR, Stark GE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:279-306.
79. Katona I, Urbán GM, Wallace M, et al. Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. *J Neurosci* 2006;26:5628-73.
80. Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, et al. The CB1 cannabinoid receptor is the major cannabinoid receptor at excitatory presynaptic sites in the hippocampus and cerebellum. *J Neurosci* 2006;26:2991-3001.
81. Robbe D, Montgomery SM, Thome A, et al. Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function. *Nat Neurosci* 2006;9:1526-33.
82. Morgan CJA, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008;192:306-7.
83. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199-215.
84. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacol* 2009;35:764-74.
85. PDTA per il trattamento dei disturbi schizofrenici Regione Veneto Decreto DG n. 59 del 03 giugno 2019 <http://www-regione.veneto.it/web/sanita/normativa-regionale>



86. SNLG Interventi Precoci Nella Schizofrenia documento 14, 2007 ISS http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_714_allegato.pdf
87. EMCDDA, Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe, www.emcdda.europa.eu, 2016
88. National Institute on Drug Abuse (NIDA), Common Comorbidities with Substance Use Disorders Last Updated February 2018, <https://www.drugabuse.gov>
89. Michael B. First and Madeline M. Gladis, in Solomon J., Zimberg S. & Shollar E. (1993). Dual Diagnosis: Evaluation and Treatment Training and Program Development. Plenum Medical: New York.
90. Dipartimento per le Politiche Antidroga della presidenza del Consiglio dei Ministri; Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia, 2018
91. NIDA, Principles of drug addiction treatment. A research-based guide; NIH Publication N. 12–4180 Printed 1999; Reprinted July 2000, February 2008; Revised April 2009; December 2012
92. M.MAJ Mario MAJ: Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them, *World Psychiatry, Volume 17, Number 2 June 2018*
93. Psychosis with coexisting substance misuse: assessment and management in adults and young people' NICE clinical guideline 120, 2011, <https://www.nice.org.uk/guidance/CG120>
94. Lorna Wilson, Attila Szigeti, Angela Kearney, Mary Clarke; clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: a systematic review. *Schizophrenia Research* 197 (2018) 78–86
95. Jessica O'connell, Monica Sunwoo, Patrick McGorry, Brian O'donoghue: characteristics and outcomes of young people with substance induced psychotic disorder, *Schizophrenia Research* 206 (2019) 257–262

5.5 IL RUOLO DEL FARMACISTA TERRITORIALE PER LA COMPLIANCE E LO SCREENING

Il riconoscimento della potenzialità dei nuovi ruoli del farmacista in Farmacia, la c.d. "Farmacia dei servizi", è stato incardinato nel quadro normativo e tracciato dal Piano Nazionale Cronicità, che implementa il modello di governance sanitaria del Piano sanitario nazionale: il farmacista di comunità, collaborando con gli altri professionisti, può contribuire al potenziamento dell'assistenza territoriale, in particolare per i pazienti cronici e quelli più fragili, in tema di accesso alle prestazioni del SSN, presa in carico dei pazienti cronici e prevenzione, ruolo attivato in via sperimentale nel 2019. Viene attribuito un ruolo di rilievo nella gestione dei rapporti con l'utenza ai farmacisti che operano all'interno delle Farmacie aperte al pubblico; la sperimentazione prevede per il momento alcune funzioni quali la riconciliazione della terapia farmacologica, il monitoraggio dell'aderenza, servizi di telemedicina, supporto allo screening, servizio FSE.

Nell'ambito del presente PDTA, i farmacisti possono avere un ruolo attraverso una consulenza mirata a fornire elementi utili di orientamento a chi acquista oppure richiede informazioni in merito ai test diagnostici da eseguire nelle urine, per la determinazione di droghe d'abuso.

Gli interlocutori abituali sono genitori di adolescenti oppure datori di lavoro che devono attuare obbligatoriamente la vigilanza sanitaria per prevenire i rischi di assunzione di alcolici o di stupefacenti nelle attività ad elevato pericolo di infortuni con gravi conseguenze per l'incolumità e la salute del lavoratore e di terzi, come indicato nell'allegato A del combinato disposto degli articoli 25 e 41 del decreto legislativo 9 aprile 2008 n.81. Tale approccio, insieme ad altri potenziali contatti con gli stakeholder e/o utenti, rende conto dell'importanza di informare e formare questi operatori sanitari affinché possano acquisire gli elementi necessari per dare all'informazione e motivazione alla suddetta utenza e ai potenziali consumatori di sostanze per indirizzarli ai servizi messi a disposizione dall'azienda ULSS e ai relativi percorsi assistenziali di natura socio sanitaria.

I farmacisti quindi, oltre a essere informati sulle corrette modalità di prelievo del campione di urina per evitare adulterazioni del campione da parte del soggetto sottoposto a indagine (come riportato a pag. 15 nel paragrafo 2.2 modalità di raccolta nelle Linee guida per la determinazione delle sostanze d'abuso nelle urine dell'Istituto Superiore di Sanità pubblicato nel settembre 2013 - Simona Picchini e di Roberta Pacifici), devono saper indirizzare l'utenza verso le strutture di competenza dell'ULSS di appartenenza e i riferimenti del caso, dal MMG alle strutture specialistiche (NPI, DSM, SERD);



risulta utile consultare a questo proposito la flow chart allegata al presente documento che schematizza i percorsi assistenziali socio sanitari.

Bibliografia e altri riferimenti

- S. Picchini e di R. Pacifici. Linee guida per la determinazione delle sostanze d'abuso nelle urine - Istituto Superiore di Sanità, settembre 2013.
- DI 9 aprile 2008 n.81
- New drugsupdate e piano di azione nazionale per la prevenzione della diffusione di nuove sostanze psicoattive e dell'offerta in internet (pan_nps-def) del sistema nazionale di allerta precoce (SNAP); settembre 2013.
- Centro antiveneni (CAV) di Pavia.



CAPITOLO 6

6 - STANDARD DI TRATTAMENTO

Secondo lo schema riassuntivo descritto nella Pratiche Evidence Based (EBP) nella psichiatria di comunità che riguarda gli utenti con disturbi mentali gravi¹ gli elementi costitutivi del trattamento anche per questi utenti, oltre a quelli specifici del Trattamento integrato per la doppia diagnosi comorbidità sono:

1. Trattamenti psicologico-clinici e psicoterapici in senso lato, in particolare CBT (Cognitive Behavioral Therapy);
2. Trattamento psicofarmacologico;
3. Riabilitazione: cognitivo-comportamentale, Social Skills Training, Lavoro o studio supportato, inserimento in strutture residenziali e semiresidenziali;
4. Case Management, affinché tutti i membri del team di trattamento siano informati su obiettivi e progressi degli individui in relazione al cambiamento nell'uso di sostanze e della fase di avanzamento del raggiungimento della recovery dalla psicosi in modo che possano rafforzare e supportare le persone in queste aree come parte regolare del loro lavoro insieme;
5. Psicoeducazione al paziente e ai familiari (multifamiliari o monofamiliari), Parte della psicoeducazione, dovrà affrontare ed evidenziare la relazione tra l'uso di sostanze e l'esito più infausto della psicosi con le varie complicanze sopra descritte, i consigli e le evidenze che la riduzione o meglio interruzione dell'uso di sostanze ha al fine di promuovere la recovery;
6. Illness Management: empowerment e recovery;
7. Supporto tra pari (con coinvolgimento dove possibile del c.d. "paziente esperto", utenti con le stesse problematiche che hanno raggiunto la recovery, che possono offrire speranza e aspettative positive di risoluzione del quadro;
8. Attività di sensibilizzazione della comunità (lotta allo stigma);
9. Aiuto e supporto al paziente e alla famiglia nell'identificare e utilizzare le risorse e le attività di sostegno offerte dal territorio e dalla comunità;
10. Interventi per affrontare il DUS integrati nel contesto del lavoro per la recovery legata all'esordio psicotico in coloro che hanno gravi problemi di uso di sostanze;
11. Piano per prevenire le ricadute. A titolo di esempio: programma di gruppo incentrato sulla prevenzione dell'abuso di sostanze (gruppi di auto-mutuo-aiuto ecc.).

Il giovane con Comorbidità e la sua famiglia sono membri centrali del team di trattamento e i servizi devono essere erogati utilizzando un quadro decisionale condiviso. Questo è un aspetto importante da implementare nel trattamento di tutti i pazienti, quelli della salute mentale in particolare, e viene definito **CULTURA DELL'EMPOWERMENT**. In psichiatria essa nasce e si sviluppa come metodologia di intervento sui pazienti (e sui familiari) rivolta al recupero e al potenziamento dell'autonomia e della responsabilizzazione, alla valorizzazione delle loro risorse personali, puntando sul concetto di recovery anziché di guarigione. Rispettare autonomia e competenza dei giovani e delle loro famiglie come parte attiva del processo di trattamento consente loro di guadagnare autostima e speranza nel recupero.

Questo concetto è strettamente correlato a un altro paradigma fondamentale nel nostro lavoro: la **RELAZIONE DI CURA** come tecnica imprescindibile, in una linea di indirizzo dei servizi che utilizza come condizioni operative di base la matrice relazionale, la "presa in carico del paziente" che nella sua accezione più innovativa pone anche la **negoiazione dei trattamenti** quale base fondamentale della cura; essa ha come obiettivo, oltre al riconoscimento di un diritto/dovere fondamentale, il miglioramento dell'efficacia e della appropriatezza degli interventi, la qualità dei trattamenti volta



allo sviluppo delle potenzialità individuali, il miglioramento delle prestazioni personali e sociali del soggetto e la soddisfazione dell'utente. **Il processo decisionale condiviso (Shared decision making-SDM)** può aiutare gli utenti a parlare dell'uso di sostanze e della psicosi senza tensioni o disagio. Il processo decisionale condiviso è un processo collaborativo in cui l'individuo e il gruppo dei curanti condividono attivamente le conoscenze per identificare l'approccio terapeutico preferito. Gli operatori possono offrire informazioni su trattamenti, strategie di cura, obiettivi da raggiungere ecc., mentre al paziente coadiuvato dai familiari viene chiesto di chiarire i propri valori e preferenze come partecipante attivo al processo decisionale

6.1 STANDARD DI TRATTAMENTO: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Gli studi sul trattamento farmacologico per la popolazione di pazienti con psicosi in comorbidità con l'abuso di sostanze sono limitati; per le indicazioni al trattamento farmacologico in questi pazienti si fa riferimento al PDTA della Regione Veneto sui disturbi schizofrenici, in particolare l'allegato sul trattamento della comorbidità^{2,3}.

Nella pratica clinica vi è ampia disponibilità di terapie farmacologiche per il trattamento dei disturbi psicotici e per il trattamento di abuso di sostanze separatamente. Questa popolazione di pazienti richiede particolare attenzione per le interazioni tra sostanze d'abuso e farmaci, la frequente assunzione di terapie combinate per le due condizioni, le eventuali concomitanti patologie organiche e i trattamenti correlati.

Le linee guida NICE³ consigliano di far riferimento alla valutazione di un clinico o un team di clinici esperti, soprattutto se è in atto un consumo di oppiacei.

Nello specifico gli interventi ambulatoriali devono essere coordinati e congiunti anche sul piano farmacologico.

I pazienti con abuso di sostanze e schizofrenia hanno una minore aderenza alle terapie, maggiore rischio di ricadute e ospedalizzazione, peggiori esiti clinici e funzionali⁴⁻⁵.

Proprio per queste ragioni il trattamento farmacologico va incorporato nel piano di trattamento e adattato al paziente tenendo conto del tipo del profilo farmacologico⁶, della sequenza dei trattamenti, della gravità di entrambi i disturbi e delle condizioni sociali e abitative che possono favorire o interferire con l'aderenza alle terapie. Si devono proporre terapie evidence based tenendo conto della quantità e del tipo di sostanza utilizzate (incluso l'alcol), tenere presenti le possibili interazioni tra sostanze d'abuso e farmaci prescritti, discutere dei problemi e dei rischi legati all'assunzione di sostanze durante l'assunzione di farmaci.

Nella scelta del farmaco antipsicotico è utile tenere a mente alcuni principi base, in particolare la tollerabilità e la sicurezza, minimizzando il rischio di interazioni con altri farmaci (inclusi trattamenti con antiretrovirali), il rischio di effetti collaterali legati al blocco dopaminergico (disforia, aumento del craving, sintomi extrapiramidali), il rischio di incremento ponderale e sindrome metabolica, di effetti extrapiramidali e il rischio di drop-out.

Le evidenze attuali supportano l'uso di farmaci di seconda generazione rispetto a quelli di prima⁷⁻¹².

Da una recente metanalisi emerge che l'uso di clozapina, risperidone, olanzapina è associato a una riduzione dell'uso di sostanze e del craving⁸; anche per l'aripirazolo vi sono alcune segnalazioni in questo senso¹³.

È sconsigliata la prescrizione di benzodiazepine a lungo termine per il rischio di abuso.

Vi sono alcune evidenze sull'uso dei LAI: uno studio ha mostrato maggiore aderenza e miglioramento degli esiti con i LAI rispetto alle formulazioni orali già dal primo episodio psicotico in comorbidità¹⁴, un altro studio supporta l'utilizzo di LAI di seconda generazione rispetto a quelli di prima in questa popolazione¹⁵ anche rispetto all'uso di formulazione orale¹⁶, mentre questi dati non sono confermati da un altro studio¹⁷.



Tra gli antipsicotici LAI di seconda generazione alcuni studi osservazionali hanno evidenziato una buona tollerabilità ed efficacia per paliperidone¹⁸ e aripiprazolo¹⁹; quest'ultimo sarebbe inoltre associato a migliore qualità della vita e riduzione del craving²⁰.

Il beneficio nell'uso di farmaci di seconda generazione è maggiore quando si ottiene l'astensione dall'uso di sostanze, come dimostrato anche nell'analisi secondaria dello studio CATIE²¹.

Per quanto suggestivi, questi dati non conducono a conclusioni definitive per la ridotta numerosità dei campioni e il ridotto numero di studi, e necessitano di ulteriori conferme e ricerche.

In sintesi possiamo condividere quanto già indicato nel PDTA sulla schizofrenia, sia per i minori che per i giovani adulti, indicando come farmacoterapia²:

- Farmaci di prima scelta: un antipsicotico di seconda generazione; se c'è un alto rischio di scarsa compliance utilizzare un LAI;
- Se non risponde al farmaco di prima linea utilizzare un altro antipsicotico atipico o tipico, tenendo conto degli aspetti farmacodinamici del farmaco e della sostanza d'abuso;
- Se si evidenzia una resistenza al trattamento o se vi è alto rischio di suicidio passare alla clozapina.

Comorbidità tra psicosi e disturbi associati al consumo di alcol

Per i pazienti che hanno una comorbidità tra psicosi e problemi alcol correlati sono necessari la valutazione di entrambi i disturbi e un trattamento specifico per la prevenzione delle ricadute nel consumo di alcol, prendendo in considerazione sia il naltrexone che l'acamprosato⁶. Il trattamento con antipsicotico deve essere ottimizzato²² e può essere utile la prescrizione di clozapina, tuttavia non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di un farmaco antipsicotico rispetto a un altro.

Comorbidità tra psicosi e dipendenza da oppiacei

Per i pazienti con psicosi in comorbidità con dipendenza da oppiacei è indicato il trattamento con agonisti oppiacei in maniera prioritaria in quanto la dipendenza da oppiacei è associata al rischio di morte per overdose. I farmaci indicati per il trattamento sostitutivo sono il metadone, il levometadone e la buprenorfina; per le indicazioni al trattamento, la gestione dell'induzione e della terapia di mantenimento si rimanda alle linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità per la dipendenza da oppiacei²³.

Comorbidità tra psicosi e consumo di cocaina e/o stimolanti

Una significativa quota di pazienti che consuma cocaina, metanfetamine o altri stimolanti può sviluppare marcati sintomi psicotici. In uno studio randomizzato l'uso di antipsicotici è stato efficace per trattare la psicosi indotta da metanfetamine; olanzapina e alogiperidolo, somministrati a dosaggi terapeutici, hanno mostrato eguale efficacia nel risolvere i sintomi psicotici²⁴. Non vi sono tuttavia sufficienti evidenze per il trattamento a lungo termine.

Comorbidità tra psicosi e consumo di cannabinoidi e cannabinoidi sintetici (NPS)

Sebbene questa risulti una delle comorbidità più frequenti, non esistono, al momento, dati sufficienti per raccomandare una terapia antipsicotica rispetto a un'altra. Molti studi evidenziano una superiorità di efficacia e tollerabilità per gli antipsicotici di seconda generazione, in particolare olanzapina, risperidone e clozapina⁸, mentre una revisione Chocrane non ha individuato differenze tra il risperidone e altri farmaci a causa della scarsa qualità degli studi e la ridotta numerosità dei campioni²⁵; una revisione della letteratura ha evidenziato una superiorità di efficacia della clozapina per la riduzione dei sintomi e del craving rispetto al risperidone nel breve termine (4-12 settimane) e una efficacia simile allo ziprasidone²⁶ a un anno.



In caso di consumo di cannabinoidi sintetici i sintomi psicotici possono durare oltre la fase di intossicazione nel 30% dei casi. Questa tipologia di psicosi è associata a una maggiore aggressività²⁷, a catatonìa²⁸ e condotte autolesive²⁹. La durata dei ricoveri risulta variabile e la risposta ai trattamenti antipsicotici minore³⁰, richiedendo più spesso alti dosaggi di farmaci e fasi di trattamento più lunghe²⁷⁻³¹.

Table 1.8 Relative adverse effects of antipsychotic drugs

Drug	Sedation	Weight gain	Akathisia	Parkinsonism	Anti cholinergic	Hypotension	Prolactin elevation
Amisulpride*	–	+	+	+	–	–	+++
Aripiprazole	–	–	+	–	–	–	–
Asenapine*	+	+	+	–	–	–	+
Benperidol*	+	+	+	+++	+	+	+++
Brexpiprazole*	–	+	+	–	–	–	–
Cariprazine*	–	+	+	–	–	–	–
Chlorpromazine	+++	++	+	++	++	+++	+++
Clozapine	+++	+++	–	–	+++	+++	–
Flupentixol	+	++	++	++	++	+	+++
Fluphenazine*	+	+	++	+++	+	+	+++
Haloperidol	+	+	+++	+++	+	+	++
Iliperidone*	–	++	+	+	–	+	–
Loxapine*	++	+	+	+++	+	++	+++
Lurasidone	+	–	+	+	–	–	–
Olanzapine	++	+++	–	–	+	+	+
Paliperidone	+	++	+	+	+	++	+++
Perphenazine	+	+	++	+++	+	+	+++
Pimozide*	+	+	+	+	+	+	+++
Piprotiazine*	++	++	+	++	++	++	+++
Promazine*	+++	++	+	+	++	++	++
Quetiapine	++	++	–	–	+	++	–
Risperidone	+	++	+	+	+	++	+++
Sertindole*	–	+	+	–	–	+++	–
Sulpiride*	–	+	+	+	–	–	+++
Trifluoperazine	+	+	+	+++	+	+	+++
Ziprasidone*	+	–	+	–	–	+	+
Zuclopenthixol*	++	++	++	++	++	+	+++

*Availability varies from country to country.

+++ high incidence/severity; ++ moderate; + low; – very low.

In caso di mancanza di alternative terapeutiche approvate si può ricorrere all'elenco dei farmaci presenti nella **legge 648/96** per i quali la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA ha espresso un parere favorevole per l'estensione di indicazione (di tipo temporaneo o permanente). Questa legge consente, alle condizioni indicate, l'erogazione del farmaco a carico del S.S.N. tramite le strutture pubbliche (Distribuzione diretta ospedaliera) e deve essere consultato periodicamente in quanto viene aggiornato in base a dati di efficacia/sicurezza raccolti da AIFA.

È previsto inoltre il ricorso al cosiddetto **“uso compassionevole”** (D.M. 7 settembre 2017) per medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, quando, a giudizio del medico, non vi siano valide alternative terapeutiche. L'accesso al medicinale sperimentale prevede: parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica produttrice ed il consenso informato del paziente.



I restanti casi si configurano come utilizzo **off-label** del farmaco normato dalla legge 94/98, nota anche come "Legge Di Bella", in quanto il medico può prescrivere un medicinale per diverse indicazioni, vie e modalità di somministrazione rispetto a quelle previste da scheda tecnica sotto la propria e diretta responsabilità e previa condivisione con il paziente mediante acquisizione del consenso informato. Tale prescrizione può avvenire esclusivamente nei casi in cui l'impiego del farmaco proposto sia documentato e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate.

Per le **interazioni tra psicofarmaci**, in particolare gli antipsicotici, e terapie con farmaci per la dipendenza da oppiacei o antiretrovirali si rimanda alle tabelle 4, 5, 6 allegate e agli aggiornamenti AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

Trattamento farmacologico dei DUS

I trattamenti farmacologici per i Disturbi da Uso di Sostanze, in base alla loro funzione, possono essere distinti in **farmaci sostitutivi, farmaci anti-astinenziali e farmaci per la prevenzione delle ricadute**. I farmaci oppioidi usati nel trattamento della Dipendenza (metadone, levometadone e buprenorfina) possono svolgere tutte queste funzioni in base alla modalità di utilizzo; inoltre presentano altri effetti psicofarmacoterapici. Il metadone ha effetti sedativi, ansiolitici, di riduzione dell'aggressività e della disforia; alcuni autori suggeriscono il suo utilizzo ad alte posologie nei pazienti con comorbidità in alternativa all'uso di antipsicotici, ma ciò può trovare alcuni limiti relativi alla effettiva efficacia, allo sviluppo di effetti collaterali, alla gestione della terapia. La buprenorfina è meno sedativa; sebbene non strettamente in tema col presente PDTA, segnaliamo che in alcuni trial è stata usata in associazione ad antidepressivi in depressioni resistenti. Il naltrexone ha l'indicazione sia per la prevenzione delle ricadute nella dipendenza da oppiacei, che nella riduzione dell'assunzione di alcol e dei binge alcolici sia nella dipendenza che nell'abuso di alcol; il nalmefene ha una funzione analoga per i disturbi da uso di alcol. Oxibato di sodio (GHB) può essere utilizzato nel trattamento dell'astinenza da alcol, con un effetto di prevenzione delle complicanze quali il delirium e nella pratica presenta una certa efficacia per trattamenti a medio termine nella riduzione del craving e quindi nella prevenzione della ricaduta, attualmente però questa indicazione è off label.

Il disulfiram, utilizzato nella prevenzione delle ricadute nella dipendenza e nell'abuso di alcol, deve essere utilizzato in pazienti con buona capacità di giudizio, consapevolezza di malattia, che aderiscono al trattamento e mantengono un adeguato contatto con la realtà, in relazione agli effetti della RAD (reazione alcol disulfiram) in occasione di assunzione volontaria o accidentale (ad esempio con alcuni cibi) di alcol e al potenziale rischio di innescare un episodio psicotico.

Nel trattamento della dipendenza da tabacco i farmaci indicati sono la sostituzione con nicotina in varie formulazioni, il bupropione, che però essendo un antidepressivo con azione stimolante può presentare una controindicazione nei pazienti con psicosi, e la vareniclina, un agonista-antagonista per i recettori della nicotina.

Non sono attualmente disponibili farmaci di evidente efficacia per il trattamento dei disturbi da uso di sostanze (abuso e dipendenza) diverse da oppioidi, alcol e tabacco.

Per i dettagli si rimanda a quanto descritto nelle seguenti Linee Guida:

1. LG oppiacei per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) - **Traduzione italiana delle *Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of the opioid dependence* realizzate dall' Organizzazione Mondiale della Sanità nell'anno 2009;**
2. Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders WHO GUIDELINES 2018;
3. MhGAP Guida Interventi per disturbi mentali, neurologici e dovuti all'uso di sostanze in strutture sanitarie non specializzate, versione 1.0, 2014;
4. L'alcol e l'assistenza sanitaria primaria - Linee guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve – ISS;
5. NICE Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence, 2011 ;
6. NICE LG Drug use disorders in adults 2012.



6.2 TRATTAMENTI PSICOLOGICO-CLINICI E PSICOTERAPEUTICI EVIDENCE BASE

Non esiste un trattamento psicoterapeutico specifico per la comorbidità, pertanto la raccomandazione è quella di utilizzare i trattamenti evidence based specifici per ogni disturbo, con eventuali adattamenti ed integrazioni rapportati al contesto.

Il coinvolgimento del paziente nel processo di cura non può prescindere da una particolare attenzione ai fattori che facilitano un positivo rapporto terapeutico: atteggiamento non giudicante, rispetto, fiducia nelle capacità e possibilità di recupero, collaborazione e condivisione degli obiettivi di trattamento. Tali atteggiamenti e valori sono fondamentali per ogni membro dell'equipe multi professionale.

In una prima fase l'obiettivo sarà stabilire una relazione di fiducia con il paziente.

Il Colloquio Motivazionale (MI - Motivational Interviewing) di Miller e Rollnick³² e la Prevenzione delle Ricadute (RP - Relapse Prevention) di Marlatt e Gordon e Marlatt et al.^{33,34} sono approcci validati, nati originariamente nell'ambito del trattamento delle dipendenze patologiche, ma successivamente estesi ad altri problemi di salute mentale, ai quali è importante fare riferimento.

Nel programma di prevenzione delle ricadute, i principi fondamentali sono:

1. I PEER/operatori non devono escludere dal programma persone che ricadono nel DUS, tranne in circostanze estreme;
2. Il personale e i peer rispettano l'autonomia degli utenti e li aiutano a considerare i pro e i contro dell'uso di sostanze;
3. Il personale utilizza un approccio non giudicante per garantire che gli utenti siano a proprio agio nel parlare dell'uso di sostanze;
4. Le persone che hanno fatto progressi nel ridurre l'uso possono supportare gli altri nel loro recupero condividendo le loro esperienze.

I coetanei (peer) possono lavorare con utenti che soffrono di comorbidità per aiutarli a ridurre lo stigma "interno", migliorare l'autodeterminazione, la comunicazione con gli altri membri del team di trattamento, la gestione della malattia, e ingaggiarli/motivarli a frequentare e utilizzare i servizi. I "pazienti esperti", coetanei che hanno vissuto esperienze di comorbidità, sono particolarmente adatti a supportare le persone nei loro sforzi di recupero, in quanto possono condividere conoscenze di prima mano dell'esperienza, dimostrare che la recovery è possibile, implementare le aspettative positive, favorire la compliance ai trattamenti, in particolare ai farmaci, e facilitare le connessioni con risorse della comunità. Il sostegno familiare tra pari promette anche di migliorare le conoscenze e le capacità di cura e promuovere la recovery.

Entrambi gli approcci (MI e RP), ma anche altri, trovano una cornice di applicazione nel **Modello Transteorico del Cambiamento** di Prochaska e Di Clemente³⁵, che si focalizza sulla necessità di individuare lo stato di disponibilità al cambiamento del paziente rispetto a un dato problema, per proporre interventi comprensibili e accettabili.

Ovviamente queste metodologie terapeutiche, come d'altra parte in generale i trattamenti psicoterapeutici, trovano la loro indicazione quando non siano opportuni o necessari quegli interventi direttivi che talora si impongono nel trattamento delle psicosi.

L'importanza del riferimento a questi approcci è data non solo dalla quantità di evidenze disponibili in letteratura, ma anche dalla diffusione che hanno avuto nei Servizi per le Dipendenze Patologiche e dalla facile accessibilità formativa da parte della maggioranza degli operatori.

Esistono alcune applicazioni del **MI** per esigenze e contesti specifici:



- **MET** (Motivational Enhancement Therapy), è un approccio di consulenza che aiuta le persone a risolvere la loro ambivalenza circa l'impegno nel trattamento e l'interruzione del consumo di droghe. Questo approccio ha lo scopo di evocare cambiamenti rapidi e internamente motivati, piuttosto che guidare il paziente gradualmente attraverso il processo di recovery;
- **FRAMES** (Feedback, Responsibility, Advice, Menu of options, Empathy, and Self-efficacy), confronta il modello di consumo del partecipante con modelli di consumo non rischiosi, sottolinea che la responsabilità di apportare un cambiamento spetta al soggetto, fornisce una consulenza chiara, concisa e senza giudizio, identifica le situazioni di consumo rischioso e risolve i problemi insieme a situazioni specifiche, usa uno stile di interazione comprensivo e coinvolto, esplicita e rafforza le dichiarazioni automotivanti, incoraggia a sviluppare strategie, e impegnarsi a cambiare. Corrisponde sostanzialmente a quello che in Italia è stato sviluppato come il "**counselling motivazionale breve** nella promozione di stili di vita favorevoli alla salute: lo strumento e i setting opportunistici" sviluppato per adattarsi a setting informali o a situazioni in cui il tempo a disposizione per l'incontro è breve ma dove l'opportunità di contatto è particolarmente significativa per numerosità e varietà dell'utenza

È altrettanto importante fornire interventi di counseling o psicoeducativi ai pazienti e ai caregiver, individuali o di gruppo, centrati sia sui DCS che sulla Psicosi.

Quando vi sia una effettiva disponibilità del paziente a intraprendere percorsi strutturati, verranno proposti interventi psicoterapeutici più mirati e specifici. Questi, come nel caso di altri disturbi, possono essere orientati a target sintomatici specifici delle patologie presentate, piuttosto che all'organizzazione intrapsichica e relazionale del paziente o ancora al contesto familiare.

La terapia cognitivo comportamentale (CBT), che ha a suo favore una maggiore quantità di evidenze, propone interventi mirati a gestire e modificare stili di pensiero disfunzionali, che possono aumentare il rischio di uso di sostanze. Interventi volti al miglioramento delle abilità sociali e all'acquisizione di strategie di problem solving risultano importanti per la gestione di sintomi psicotici persistenti, di sintomi negativi (che a loro volta incidono negativamente sui rapporti sociali), del craving per le sostanze, delle pressioni sociali che spingono a farne uso e così via.

Interventi di psicoterapia individuale e familiare, così come la terapia di gruppo, possono trovare indicazione in casi specifici con l'obiettivo di migliorare il funzionamento psichico, le capacità riflessive, le relazioni interpersonali.

I luoghi di questi interventi vanno stabiliti in base alle modalità organizzative condivise tra i vari Servizi (CSM, SerD, NPIA) garantendone la coerenza attraverso l'integrazione degli operatori, possibilmente attraverso team dedicati.

Anche lo **Skill training**, un approccio terapeutico che aiuta le persone a sviluppare le competenze necessarie per affrontare le problematiche più invalidanti come per esempio ridurre o interrompere l'uso di sostanze; l'intervento aiuta le persone a sviluppare strategie di coping come: evitare o allontanarsi da situazioni ad alto rischio, aumentare le attività divertenti che non implicano l'uso di sostanze e ottenere supporto da altri per cambiare l'uso di sostanze. Si usa principalmente in un formato individuale in 4-9 sessioni.

6.3 STANDARD DI TRATTAMENTO: LA RIABILITAZIONE

Il raggiungimento e il mantenimento del recovery psicosociale devono essere obiettivi posti contestualmente al processo diagnostico fin dall'inizio del trattamento³⁶. Secondo la definizione della SAMSHA⁴⁰, la recovery è un processo di cambiamento attraverso il quale gli individui migliorano la loro salute e il loro benessere, vivono una vita autonoma (self-directed), e cercano di raggiungere il loro pieno potenziale.



Le quattro principali dimensioni o aree nelle quali si svolge il processo di recovery sono:

1. **La salute:** acquisire la capacità di gestire la propria malattia o i sintomi che la caratterizzano, in relazione sia ai disturbi psicotici che a quelli da uso di sostanze, inclusi l'astensione dall'uso di alcol, sostanze d'abuso, farmaci non prescritti, la gestione delle terapie, della prevenzione secondaria, le scelte informate a favore della salute fisica ed emotiva.
2. **La casa:** avere un posto sicuro e stabile dove vivere.
3. **L'occupazione:** questa area riguarda le attività giornaliere significative, come il lavoro o la scuola, il volontariato, la cura della famiglia o impegni creativi nonché autonomia, reddito e risorse per partecipare alla vita sociale.
4. **La comunità:** possibilità/capacità di trovare nella comunità relazioni e reti sociali che forniscano sostegno, amicizia, amore e speranza.

Gli interventi riabilitativi dovrebbero essere attivati sulla base della identificazione delle competenze carenti, che definiranno gli obiettivi di recovery, tenendo conto sia degli aspetti legati alla psicosi sia di quelli legati al DUS. Contemporaneamente, si individueranno le risorse e le competenze del paziente e del suo tessuto familiare e sociale. La valutazione dei bisogni e delle risorse del paziente e del contesto inizia con la presa in carico, contribuendo a definire il Piano di Trattamento Individuale (PTI), così come previsto anche dal PDTA per il trattamento dei disturbi schizofrenici della Regione Veneto³⁸.

Nella definizione di un programma riabilitativo è fondamentale ricercare il coinvolgimento partecipe del paziente, prendendone in considerazione preferenze ed obiettivi personali. In questo senso, il percorso riabilitativo deve essere anche un processo di Empowerment (sostegno del paziente nell'assumersi diritti/doveri rispetto alla propria condizione/malattia e rispetto al contesto).

La Valutazione Funzionale si effettua nella presa in carico ed in momenti successivi di monitoraggio, per mezzo di strumenti validati e standardizzati, come ad esempio HoNOS, WHODAS 2.0, GAF, al fine di raggiungere una definizione più precisa dei bisogni e delle risorse, basata sulla valutazione delle abilità individuali, delle potenzialità riabilitative, dei fattori protettivi personali e ambientali oltre che delle vulnerabilità personali e dei fattori stressanti ambientali.

La riabilitazione deve svolgersi primariamente nel territorio utilizzando la Rete dei Servizi Socio-Sanitari dell'ULSS (CSM, SerD, NPI, SIL) e delle altre agenzie presenti che possono concorrere alla realizzazione del Piano di Trattamento Individuale. Tra le agenzie diverse dai Servizi ULSS, si possono annoverare i Comuni, gli enti del Privato Sociale, il volontariato, i gruppi di auto-aiuto.

Qualsiasi siano i contesti in cui essi si svolgono, è fondamentale garantire la continuità dei percorsi riabilitativi e l'identificazione di un *case manager* e degli operatori di riferimento, che sviluppino una relazione significativa con il paziente. Va prestata attenzione ai pattern transferali di attaccamento che possono attivarsi, e alla necessità di una loro corretta gestione⁴¹. Si è osservato che il case management, in pazienti giovani con DUS, è uno strumento che permette la costruzione di una migliore alleanza terapeutica tra il paziente e il suo operatore di riferimento⁴⁸. La continuità delle cure, come ad es. visite del case manager dopo la dimissione, sia nel caso di conclusione del percorso che di abbandono del programma, hanno mostrato i migliori tassi di astinenza a 1 anno⁴⁹.

Il percorso residenziale va preso in considerazione nei casi in cui vi sia un'assenza di supporto o grave conflittualità con i familiari, oppure bassa autonomia del paziente. I casi possono comprendere, ad esempio, severa carenza di



competenze nel mantenere un'autonomia abitativa, nella cura di sé, vari precedenti fallimenti dei tentativi di stabilizzazione del DUS o persistenza di condizioni di subacuzie della sintomatologia psicotica.

L'utilizzo di dispositivi semi-residenziali possiede molteplici potenzialità: permette una osservazione in tempi più lunghi, potrebbe essere una piattaforma per il percorso riabilitativo, e anche per la valutazione congiunta interdisciplinare oltre che come fase di accompagnamento in dimissione da una comunità terapeutica. D'altra parte, non si può nascondere che la disponibilità di presidi residenziali e semiresidenziali per pazienti con esordio psicotico e comorbidità per DUS presenta una criticità sia nell'ambito dei DSM che in quello dei DD. Per questo sono essenziali l'integrazione e la collaborazione delle equipe NPI-CSM-SerD-Riabilitazione, anche negli aspetti formativi condivisi, al fine di costruire percorsi individualizzati più specifici ed efficaci. E' auspicabile, come per le altre azioni di presa in carico previste da questo PDTA, che questo processo avvenga attraverso la creazione di un Gruppo Inter-Dipartimentale DSM o NPI e SERD, come descritto nel capitolo 8 (Fasi del percorso del paziente) e in linea con quanto previsto dal Piano Socio-Sanitario Regionale al fine di integrare le attività dei DSM, DD, NPI³⁹.

Vanno presi in considerazione, come strumenti della riabilitazione dei percorsi/processi di recovery⁴²⁻⁵⁰:

- Case management
- Relazione di alleanza/costruzione di una partnership
- Interventi normativi (controllo dei farmaci, tossicologico)
- Psicoeducazione sui temi riguardanti le sostanze e la psicosi
- Psicoeducazione familiare
- Counseling individuale o di gruppo
- Social Skill Training
- Coaching educativo
- Illness Management and Recovery
- Gruppi di auto-aiuto, attivazione dei peer e del paziente esperto
- Trattamento assertivo di comunità
- Sostegno allo studio
- Inserimento in contesti sociali
- Lavoro supportato
- Abitare supportato
- Coinvolgimento e impegno nella lotta allo stigma sia nella forma dello "stigma esterno" che in quella dello "stigma interno" come anche per il "doppio stigma", verso la psicosi e verso i disturbi da uso di sostanze.

Riferimenti bibliografici

1. Mueser KT et al., 2003 Implementing evidence-based practices for people with severe mental illness. Behav Modif. 2003 Jul;27(3):387-411.)
2. Decreto DG n. 59 del 03 giugno 2019 <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/normativa-regionale>
3. Psychosis with coexisting substance misuse: assessment and management in adults and young people' NICE clinical guideline 120, 2011, <https://www.nice.org.uk/guidance/CG120>
4. Abdel-Baki, A., Ouellet-Plamondon, C., Salvat, É., Grar, K., & Potvin, S. (2017). Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program. Psychiatry Research, 247, 113–119.



5. Colizzi, M., Carra, E., Fraietta, S., Lally, J., Quattrone, D., Bonaccorso, S., ... Di Forti, M. (2016). Substance use, medication adherence and out- come one year following a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 170, 311–317
6. David M Taylor, T. R. E. B. A. A. H. Y. (2018). The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 2018, 1–873.
7. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD008016.
8. Krause, M., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Gutsmedl, K., & Leucht, S. (2019). Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis, 1–14. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105>
9. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder—reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1375-1385.
10. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse. *Expert Opin Pharmac- other*. 2009;10(3):353-367.
11. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(2): 191-201.
12. Murthy P, Chand P. Treatment of dual disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25:194-200.
13. Beresford, T., Buchanan, J., Thumm, E. B., Emrick, C., Weitzenkamp, D., & Ronan, P. J. (2017). Late Reduction of Cocaine Cravings in a Randomized, Double-Blind Trial of Aripiprazole vs Perphenazine in Schizophrenia and Comorbid Cocaine Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(6), 657–663.
14. Abdel Baki, A., Thibault, D., Medrano, S., Stip, E., Ladouceur, M., Tahir, R., & Potvin, S. (2019). Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. *Early Intervention in Psychiatry*, 56, 92. <http://doi.org/10.1155/2012/407171>
15. Rubio G, Martinez I, Ponce G, et al. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry*. 2006;51:531-539
16. Green AI, Brunette MF, Dawson R, et al. Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(10):1359-1365.
17. Leatherman SM, Liang MH, Krystal JH, et al. Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202:13-17.
18. Joshi K, Lafeuille MH, Kamstra R, Tiggelaar S, Lefebvre P, Kim E, Tandon N. Real-world adherence and economic outcomes associated with paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in schizophrenia patients with substance-related disorders using Medicaid benefits. *J Comp Eff Res*. 2018 Feb;7(2):121-133. doi: 10.2217/ce-2017-0043. Epub 2017 Aug 15. PubMed PMID: 28809128
19. Martinotti G., Montemitto C., Pettorruso M., Di Nicola M., Vannini C., Baroni G., Tittozzi B., Calntelmi V., Alessandrini M., Ducci G., Di Giannantonio M. Research and Advances in Psychiatry 2017; 4(1):7-12
20. Cuomo, I., Kotzalidis, G. D., De Persis, S., Piacentino, D., Perrini, F., Amici, E., & De Filippis, S. (2018). Head-to-head comparison of 1-year aripiprazole long-acting injectable (LAI) versus paliperidone LAI in comorbid psychosis and substance use disorder: impact on clinical status, substance craving, and quality of life. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 14, 1645–1656. <http://doi.org/10.2147/NDT.S171002>
21. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr Res*. 2008;100(1-3):39-52.
22. Lingford-Hughes AR et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; 26:899–952
23. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. (2009). Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence.
24. Leelahanaj T et al. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 Suppl 3:S43–52
25. Temmingh, H. S., Williams, T., Siegfried, N., & Stein, D. J. (2018). Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(4), 260. <http://doi.org/10.1192/pb.bp.108.021949>
26. Arranz, B., Garriga, M., García-Rizo, C., & San, L. (2018). Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 28(2), 227–242. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.006>
27. Shalit N et al. Characteristics of synthetic cannabinoid and cannabis users admitted to a psychiatric hospital: a comparative study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77:e989–995.
28. Khan M et al. Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *Am J Addict* 2016; 25:25–27.
29. Meijer KA et al. Smoking synthetic marijuana leads to self-mutilation requiring bilateral amputations. *Orthopedics* 2014; 37:e391–394.
30. Hurst D et al. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry* 2011; 168:1119.
31. Bassir Nia A et al. Psychiatric comorbidity associated with synthetic cannabinoid use compared to cannabis. *J Psychopharmacol* 2016; 30:1321–1330.
32. MILLER, ROLLNICK - Motivational interviewing. Preparing people for change. Guilford Press, New York, 1991
33. PROCHASKA, DI CLEMENTE - Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change. *Psychotherapy, theory, research and practice*. 1982; 19:276-88.
34. Marlatt G. A., Gordon J. R. Relapse prevention. Guilford, New York, 1985
35. S Bowen, N Chawla, GA Marlatt - Mindfulness e comportamenti di dipendenza: guida pratica per la prevenzione delle ricadute, - 2013 - R. MARLATT Cortina Milano
36. Liberman R.P., Recovery from disability: Manual of Psychiatric Rehabilitation, Washington D.C., American Psychiatric Publishing, 2008; trad. it. Il recovery dalla disabilità: manuale di riabilitazione psichiatrica, Roma, Giovanni Fioriti editore, 2012.
37. NSW Ministry of Health, Effective models of care for comorbid mental illness and illicit substance use, evidence check review, www.health.nsw.gov.au, 2015.
38. PDTA per il trattamento dei disturbi schizofrenici Regione Veneto Decreto DG n. 59 del 03 giugno 2019 <http://www.regione.veneto.it/web/sanita/normativa-regionale>.
39. Piano Socio Sanitario Regionale 2019-2023, LR n. 48 del 28/12/2018 della Regione Veneto.
40. SAMHSA, Recovery and Recovery Support, www.samhsa.gov, 2017.
41. Correale A., Il campo istituzionale, Roma, Borla, 2007.



42. April 2009; December 20,12.
43. Carozza P., Linee guida dei trattamenti psicosociali Evidence Based, Verso una visione unitari della riabilitazione psichiatrica; Sestante, dicembre 2017, Cesena.
44. Harry Sumnall and Angelina Brotherhood, Social reintegration and employment: evidenceand interventions for drug users in treatment, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2012.
45. E. Otto, A. Fioritti, T. Burns, P. Hilarion, J. Weghel, C. Cappa, R. Sunol. Individual Placement and Support in Europe. Psychiatric Rehabilitation Journal. 2014 Vol.37 No.2 123-128.
46. Carozza P., Principi di riabilitazione psichiatrica, prima edizione, Milano, Franco Angeli, 2006.
47. Moret F., De Sario G., Saccon D. (2019) Pratica di riabilitazione psicosociale: un progetto di coaching sociale e riabilitativo. Mission, Italian Quartely Journal of Addiction, n. 52, anno XIV, settembre 2019
48. Deady, M., Teesson, M. & Kay-Lambkin, F., 2014. Treatments for co-occurring depression and substance use in young people: a systematic review. Curr Drug Abuse Rev, 7(1), pp. 3-17.
49. Brewer, S., Godley, M. & Hulvershorn, L., 2017. Treating Mental Health and Substance Use Disorders in Adolescents: What Is on the Menu?. Curr Psychiatry Rep., Jan, 19(1), p. 5.
50. Carozza P., La riabilitazione basata sull'evidenza, da "ICF-Dipendenze", a cura di L. Pasqualotto, Erickson 2016
51. Carozza P., Parte V, Il trattamento psicosociale nella doppia diagnosi da Principi di riabilitazione psichiatrica FrancoAngeli Ed. 2016

Altri documenti di riferimento:

- NICE Psychosis with Coexisting Substance Misuse: Assessment and Management in Adults and Young People-2011
- Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis -Marc Krause, Maximilian Huhn , Johannes Schneider-Thoma , Irene Bighelli, Katharina Gutsmedl, Stefan Leucht European Neuropsychopharmacology (2019) 29, 32–45
- Marc Krause, Maximilian Huhn , Johannes Schneider-Thoma , Irene Bighelli, Katharina Gutsmedl, Stefan Leucht European Neuropsychopharmacology (2019) 29, 32–45
- Oluwoye, O., Monroe-DeVita, M., Burduli, E., Chwastiak, L., McPherson, S., McClellan, J. M., & McDonnell, M. (2019). Impact of tobacco, alcohol and cannabis use on treatment outcomes among patients experiencing first episode psychosis: Data from the national RAISE-ETP study. Early Intervention in Psychiatry, 13, 142-146



CAPITOLO 7

7 - IL SETTING DELL'URGENZA E IL RISCHIO CLINICO

L'abuso di sostanze è uno dei più importanti fattori di rischio per essere sia vittime che autori di comportamenti disadattativi e spesso violenti, questo dipende sia dalla specificità psicopatologica che dalle condizioni socio-ambientali; le sostanze infatti contribuiscono ad aumentare l'incidenza di patologie caratterizzate da fenomeni comportamentali disadattativi che sfociano in manifestazioni impulsive dal carattere "urgente", come l'autolesionismo, l'aggressività, le fughe, la disforia e l'agitazione psicomotoria. Inoltre le frequenti complicanze somatiche dal carattere spesso acuto, legato all'abuso di sostanze e/o dalle interazioni con la polifarmacologia nei soggetti in comorbidità, comportano il frequente ricorso ai servizi per le urgenze, in particolare il Pronto Soccorso. Diventa pertanto fondamentale costruire protocolli specifici per gestione delle urgenze di questi pazienti.

La visita in Pronto Soccorso, sia in quanto screening e identificazione del problema sia in quanto scelta delle strategie di intervento e gestione, può essere un'opportunità unica di collegamento con la gestione della salute dei pazienti in comorbidità tra DCS e psicosi e i rischi/complicanze associati quali: tassi più elevati di "lesioni involontarie", lesioni da incidenti stradali, violenza interpersonale, tentati suicidi, infezioni [HCV, HIV (le sierconversioni nei tossicodipendenti sono diventate rare, se non nei casi di emarginazione o multi impulsività associata a promiscuità), sifilide, TBC ecc.], overdose intenzionale o accidentale, patologie cardiovascolari, neurologiche ecc. È importante considerare che la diagnosi e il trattamento precoci potrebbero influenzare positivamente gli esiti per i pazienti con DSM in comorbidità, sia relativamente all'abuso di sostanze che alla salute mentale che alle complicanze collegate di natura fisica, socio-ambientali, legali ecc.

L'agitazione psicomotoria con o senza sintomi psicotici è per definizione una sindrome aspecifica e transnosografica che può essere sostenuta da patologia a eziologia organica/tossica/multifattoriale o da disturbi psichiatrici primari¹; i clinici nei reparti di PS sembrano però avere una tendenza ad attribuire i sintomi psicotici a un disturbo psicotico primario piuttosto che all'uso concomitante di sostanze o alla presenza di un'altra a patologia somatica primaria: le eziologie eterogenee che possono produrre episodi di agitazione e psicosi dovrebbero invece essere prese sempre in considerazione, passaggio che spesso risulta difficoltoso soprattutto quando si tratta di un paziente non conosciuto.

Dato che la diagnosi ha implicazioni significative sia per la gestione contestuale che per quella futura, è importante attenzionare gli approcci diagnostici. Una diagnosi imprecisa crea opportunità mancate per interventi adeguati e porta a rinviare i pazienti a livelli di assistenza sbagliati, a utilizzare in eccesso la contenzione meccanica e per questo è essenziale una prima valutazione che escluda patologie somatiche e una collaborazione tra le equipe psichiatrica, medico-chirurgica, anestesilogica per la condivisione delle competenze nella gestione sicura dello stato di intossicazione e nel successivo percorso diagnostico e terapeutico. Va ricordato infatti che nell'intossicazione acuta da sostanze gli interventi prioritari sono il supporto alle funzioni vitali indipendentemente dalla natura della sostanza tossica assunta, la correzione di eventuali condizioni mediche sottostanti e lo specifico trattamento tossicologico (la detossificazione) tutti di prevalente competenza internistica (riduzione dell'assorbimento della sostanza tossica - decontaminazione, blocco o antagonizzazione dell'azione tossica specifica sull'organo bersaglio - antidoti o farmaci specifici-, eliminazione della sostanza già assorbita - depurazione).

È infatti utile sapere che quasi la metà dei pazienti con sintomi psichiatrici presenta un disturbo da uso concomitante di sostanze e lo screening iniziale è essenziale per un adeguato trattamento.



Il PS può inoltre essere il primo punto di contatto con il sistema sanitario per alcuni di questi pazienti e, tenendo conto dei succitati rischi, la visita in PS per un infortunio acuto, una malattia o un overdose può fornire una finestra di opportunità in cui i pazienti sono più ricettivi all'invio al trattamento anche per la patologia psichica o la DUS.

Prima di procedere alla valutazione si consiglia di individuare subito uno o più operatori di supporto (IP, medico ecc.), collocare il paziente in un'area del PS che non abbia vie di fuga, in cui le luci siano soffuse e i rumori limitati. Sarebbe opportuno individuare in ogni PS un'area opportunamente attrezzata per questo tipo di osservazione.

Per quanto riguarda il trattamento del paziente in acuto che presenta sospetta intossicazione da droga ed è assonnato o sedato, la gestione comportamentale è semplice e prevalentemente di supporto fino a quando la concentrazione ematica della sostanza non si riduce e il paziente supera lo stato alterato di coscienza/vigilanza con risoluzione dell'intossicazione acuta, pur mantenendo costante il monitoraggio dei parametri vitali (specialmente ma non esclusivamente di quelli riportati nel box) per intervenire prontamente dal punto di vista medico in caso di possibili complicanze acute quali quelle cardiocircolatorie, respiratorie e neurologiche (ad esempio convulsioni), epato-renali, endocrine ecc. legate ad alcune sostanze e che possono richiedere anche l'intervento di un rianimatore.

BOX:

1. grado di coscienza/vigilanza;
2. funzioni cognitive (in particolare attenzione e memorizzazione);
3. capacità di autocontrollo e aggressività;
4. grado di coordinamento psicomotorio e reattività;
5. capacità e abilità per la conduzione di veicoli, per l'uso di strumenti o armi;
6. capacità e abilità per lo svolgimento di mansioni che connotano responsabilità verso terzi;
7. capacità e abilità per le relazioni sociali.

Quando un paziente è agitato, distruttivo e non cooperativo, la gestione comportamentale è più difficile: non essendoci molti studi a supporto, gli esperti raccomandano come primo passo di valutare se possibile l'identificazione della sostanza causa di agitazione, approccio auspicabile ma limitato dai problemi di rilevazione tossicologica; infatti la relazione causale può essere composita, complessa, multifattoriale e non sempre lineare, e deve essere seguita da un intervento verbale per una riduzione graduale dell'agitazione e prevedere l'uso di farmaci se necessario. Per affrontare le situazioni di crisi sono state formulate una serie di tecniche denominate di "de-escalation" che prevedono interventi di regolazione emozionale o tecniche di autogestione per contrastare il comportamento aggressivo o violento³, attraverso tecniche verbali e non verbali.

In presenza di un paziente agitato, la letteratura anglosassone⁴ ha evidenziato come una corretta gestione dell'agitazione psicomotoria in aree dedicate del Pronto Soccorso e con il coinvolgimento e la rivalutazione costante di varie figure professionali nell'arco delle prime 24 ore, sia in grado di ridurre drasticamente i livelli di agitazione e aggressività e l'uso di trattamenti coercitivi e restrizioni nei pazienti. I risultati circa l'efficacia di tale approccio, fondato sul presupposto operativo che le decisioni di ricoverare o dimettere dal PS il paziente vadano assunte solo dopo aver osservato la risposta al trattamento, sono inequivocabili, evidenziando come il 75% dei pazienti ospedalizzati nei percorsi tradizionali, siano in grado di evitare il ricovero e possano essere indirizzati a percorsi di cura meno intensi e restrittivi.

L'uso di farmaci deve inoltre tener conto delle possibili interazioni degli stessi con le sostanze d'abuso, con la patologia psichica, con le complicanze somatiche associate all'uso di sostanze, con altre terapie in corso; per questo è essenziale



un preliminare esame di screening medico che tenga anche conto di un'importante caratteristica associata in questi pazienti, la scarsa compliance al trattamento, della patologia psichica e della DCS, ma anche delle altre comorbidità somatiche, malattie cardiovascolari, epatiti, sindrome metabolica, HIV, epilessie ecc).

Un problema da considerare quando si trattano pazienti intossicati in situazioni di emergenza è il valore dei test di laboratorio come screening: i test tossicologici disponibili infatti non coprono tutte le sostanze d'abuso, e quindi bisogna porre particolare attenzione all'anamnesi del paziente (raccolta da più fonti spesso più utile di costosi test diagnostici) e all'esame clinico (valutare segni di attivazione simpatica o vagale, stato di vigilanza iper o ipo espresso etc). In entrambi i casi si deve tener anche conto delle difficoltà nell'ottenere una storia e un esame affidabili da pazienti che potrebbero non collaborare, essere intossicati, con sintomi ad andamento sovrapposto o fluttuante da poliabuso, avere gravi disturbi neurocognitivi, disturbi della coscienza/vigilanza o essere deliranti.

Un altro problema che a volte si presenta nella gestione dei pazienti che arrivano in PS con problemi correlati all'uso di sostanze e patologie mentali è stabilire la capacità del paziente di prendere decisioni "mediche", inclusa la capacità di rifiutare l'assistenza medica o stabilire quando per tali pazienti è appropriata la valutazione psichiatrica.

Un altro elemento da tenere in considerazione è il coordinamento efficace con le Forze dell'Ordine e con l'eventuale servizio di vigilanza interno, che preveda anche la possibilità di un loro rapido e tempestivo intervento per garantire un valido supporto allo staff curante in caso sia presente un rischio effettivo imminente di atti aggressivi, permettendo di lavorare con strategie difensive in un contesto di adeguata sicurezza.

Infine, da esperienze sviluppate soprattutto nei paesi anglosassoni, può essere un utile intervento per le persone con emergenze legate alla comorbidità tra uso di sostanze e salute mentale ricorrere al sostegno di mentori e programmi gestiti da coetanei (volontari).

In sintesi dobbiamo considerare nei quadri acuti di pazienti in comorbidità:

1. Necessità di avere un setting adeguato;
1. Potenziali complicanze psicopatologiche, comportamentali, neurologiche e somatiche;
2. Presa in carico e primi trattamenti (decontaminazione, stabilizzazione, trattamento antidotico) da parte del medico d'urgenza (e/o intensivista);
3. Successivi interventi di competenze diverse con la necessità di avere personale specializzato (medicina d'urgenza, neurologo, internista, tossicologo, psichiatra, rianimatore ecc.) e se necessario anche forze dell'ordine;
4. Affrontare la possibile impreparazione medica – sanitaria dovuta a:
 - a. Fenomeno in continua evoluzione e diffusione;
 - b. Stereotipi e pregiudizi.
5. Rischi conseguenti all'assunzione di sostanze con effetti poco noti o con comparsa ritardata una volta escluse o superate le necessità di trattamento e di monitoraggio di tipo internistico - intensivistico (paziente dimesso o ricoverato in reparti non idonei ad affrontare eventuali ulteriori emergenze internistiche o neurologiche come SPDC);
6. Diagnosi differenziali non sempre facile tra sintomatologia psicotica primaria, intossicazione da sostanze e/o overdose, astinenza, dipendenza e stati di agitazione secondari ad altre patologie organiche;
7. Somministrazione da parte di terzi di incapacitanti per scopi illeciti e di cui il paziente non è a conoscenza;
8. Difficoltà nella esatta determinazione della diagnostica tossicologica per:
 - a. Scarsa affidabilità dell'utente;
 - b. Uso inconsapevole del tipo di sostanza (in più del 60% dei casi);



- c. Nuove Sostanze Psicoattive non conosciute e di difficile identificazione;
- d. NSP in continua evoluzione e dalle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche non conosciute;
- e. Indisponibilità di analisi tossicologiche di secondo livello, a volte anche di primo livello rapide e attendibili;
- f. Poliabuso di sostanze, farmaci e alcol;
- g. Difficile differenziazione tra sperimentazione vs consumo abituale (co-assunzione);
- h. Diagnostica analitica in urgenza con determinazioni rapide difficilmente in linea con le attuali esigenze;
- i. Diagnosi differenziale con difetti d'organo concomitanti.

Informazioni utili: CAV (Centro Antiveleni Pavia) 0382-24444

Riferimenti bibliografici

1. Garriga M et al 2016, NICE guidelines 2015, 2017, Baldacara L et al. 20, Bak M et al 2019, Raga JM et al 2018.
2. Ministero della Salute Dipartimento Politiche Antidroga - Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove Sostanze Psicoattive e dell'offerta in internet Settembre 2013).
3. NICE 2015.
4. Zeller S. What Psychiatrists Need to Know: Patients in the Emergency Department Psychiatric Times 2018; 35(8):1-3. Zeller S, Calma D, Stone A. Effects of a dedicated regional psychiatric emergency service on boarding of psychiatric patients in area emergency departments. West J Emerg Med. 2014;15:1-6.



CAPITOLO 8

8 - FASI DEL PERCORSO DEL PAZIENTE

Sempre più spesso si osservano pazienti con contemporanea presenza di disturbi correlati alle sostanze (DCS) e altri disturbi psichiatrici; appare quindi necessario organizzare la presa in carico e la gestione di questi casi nell'ottica del continuo miglioramento dell'assistenza cercando di costruire una collaborazione tra i servizi che tenga conto dei problemi posti dai pazienti e sviluppando al contempo una cultura che permetta di ampliare le competenze dei professionisti coinvolti.

Considerando che i soggetti istituzionali coinvolti sono i Dipartimenti di Salute Mentale (DSM), o quelli di NeuroPsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (NPiA) in caso di soggetti minorenni, e i Dipartimenti per le Dipendenze (DD)¹ e che un ruolo importante è svolto dal medico di medicina generale quale snodo strategico nelle interazioni con i servizi specialistici (Collaborative Care), è appropriato parlare di percorsi di cura condivisi.

8.1 Modelli clinico-organizzativi e tipologie del percorso

Per delineare il percorso del paziente, un modello ampiamente condiviso fa riferimento ai livelli di gravità della patologia psichica e del disturbo correlato all'uso di sostanze; in base alla gravità e all'intensità di cura richiesta, infatti, possono essere definiti gli obiettivi terapeutici e riabilitativi e gli interventi più appropriati da realizzare con particolare attenzione al setting di erogazione, posto che sul piano istituzionale sono chiamati a intervenire soggetti con mandati e assetti organizzativi profondamente diversi.

L'obiettivo è quello di giungere a una condivisione delle risorse e degli strumenti disponibili per garantire la continuità assistenziale e una forte integrazione operativa tra i servizi, creando interazioni tra loro variabili e interventi flessibili che contemplino la consulenza reciproca, l'assunzione in cura fino alla presa in carico intensiva da parte di uno o entrambi i servizi a seconda della gravità e intensità del quadro.

Questo assetto, peraltro, è profondamente coerente con i modelli clinico organizzativi individuati dal PANSM, atti a governare i processi di cura nei Dipartimenti di Salute Mentale in rapporto all'intensità assistenziale richiesta².

Occorre tuttavia prendere atto che la comorbidità ha assunto ormai caratteristiche talmente diffuse da modificare gli ambiti della nosografia tradizionale e delle competenze richieste al singolo specialista. In questo senso i modelli di cooperazione tradizionali centrati su un approccio seriale o parallelo espongono al rischio di frammentazione e non sempre rispondono alle necessità attuali e richiedono di intraprendere il c.d. modello di intervento "Congiunto" o "Integrato".

Per tale motivo è utile attuare una costante formazione per fornire a ciascun Dipartimento strumenti conoscitivi e gestionali finalizzati ad aumentare la soglia oltre la quale viene richiesto l'intervento congiunto¹. Prima di tale soglia

¹ 1 Va comunque ricordato che in caso di soggetti minorenni un fondamentale ambito di competenza è rivestito anche dai Servizi di Neuropsichiatria Infantile

² Il PANSM (Piano Nazionale di Azioni per la Salute Mentale), approvato dalla Conferenza Stato Regioni nella seduta del 24 gennaio 2013 delinea tre modelli organizzativi così descritti:

- a) la collaborazione/consulenza: una modalità di lavoro organizzata tra DSM e medicina generale o tra servizi NPiA, PLS, servizi psicologici o sociali e scuola per gli utenti che non necessitano di cure specialistiche continuative
- b) l'assunzione in cura: percorso di trattamento per gli utenti che necessitano di trattamento specialistico ma non di interventi complessi e multiprofessionali
- c) la presa in carico: percorso di trattamento integrato per gli utenti che presentano bisogni complessi e necessitano di una valutazione multidimensionale e intervento di diversi profili professionali. Il percorso clinico di "presa in carico" prevede la definizione di un Piano di Trattamento Individuale per il singolo utente e - a seconda dei bisogni individuati - richiede l'identificazione del "case manager" e la ricerca e il recupero del rapporto con gli utenti "persi di vista", oltre a una maggiore attenzione alle famiglie nell'ambito dei programmi di cura e lo sviluppo di programmi di prevenzione in collaborazione con gli Enti locali e con la scuola

³ Drake RE, Mueser KT, Brunette MF. Management of persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: program implications. World Psychiatry. 2007;6(3):131-136.



andranno ricercate competenze il più possibile avanzate per gestire in modo autonomo il caso, eventualmente utilizzando lo strumento dello scambio di informazioni o la semplice consulenza. In questo ambito rientrerebbero i casi che non richiedono risorse organizzative e strumentali dell'altro Dipartimento.

La necessità di un trattamento integrato può invece emergere quando sono richieste competenze o risorse organizzative e strumentali non disponibili per uno dei Dipartimenti isolatamente.

In tali condizioni è opportuno proporre che nei disturbi psicotici con un DUS lieve o moderato la presa in carico prevalente sia del DSM e che il DD abbia una funzione di collaborazione/consulenza o assunzione in cura, mentre è importante vi sia una presa in carico congiunta qualora anche il DUS sia grave.

Viceversa qualora il DUS rappresenti una elevata gravità, il coinvolgimento del DSM sarà dettato da livelli proporzionali all'intensità della problematica psicotica fino a giungere a una presa in carico congiunta tra i due servizi.

Di seguito vengono descritte le fasi del percorso a garanzia di una corretta gestione del paziente con comorbidità tra psicosi e disturbo da uso di sostanze.

8.2 Fase di accertamento diagnostico

Come già sottolineato in precedenza, ci sono robuste evidenze in letteratura riguardo all'efficacia in termini prognostici di interventi precoci nel campo del trattamento delle psicosi e dell'abuso di sostanze. Pertanto un corretto inquadramento diagnostico sin dai primi episodi e una riduzione del periodo di malattia non trattata (DUP), sono imprescindibili per condizionare positivamente il decorso delle problematiche presentate.

Al momento dell'accesso del paziente a uno dei servizi dei due Dipartimenti, è opportuno formulare l'ipotesi diagnostica che riguarda in primo luogo il proprio ambito specifico. In presenza della coesistenza di un disturbo psicotico e abuso o dipendenza da sostanze, ciascun Dipartimento valuterà la necessità di attivare l'altro per una valutazione integrata fondata sui dati anamnestici, sull'obiettività clinica, e sulla valutazione testistica strumentale e sugli screening attuali, sulle problematiche attive e sui bisogni prevalenti del paziente. A tal proposito vale la pena sottolineare come sia molto più funzionale e appropriato un approccio dei servizi orientato a valutare i bisogni dei pazienti (health related needs) e le problematiche prevalenti su cui tarare gli interventi successivi, posto che le categorie diagnostiche in sé, come peraltro spesso accade in medicina, pur essenziali per le impostazioni generali, sono poco predittive del reale funzionamento e in generale della prognosi del soggetto. Riproponiamo inoltre l'importanza che spesso ricopre un adeguato approccio a questo tipo di utenti quando si rivolgono in PS.

8.3 Fase operativa nella collaborazione tra i servizi

È opportuno che, nell'ambito della piena collaborazione tra i servizi, si possano ipotizzare e prevedere quattro livelli di operatività.

- A. **Competenza Avanzata:** in questo livello i problemi sono gestiti, come richiamato in precedenza, da operatori di un unico servizio adeguatamente formati e con una competenza più ampia, in grado di dare risposta anche a problemi che esulano dai rigidi confini tradizionali.
- B. **Reciproca Consulenza:** medici e psicologi del DD e del NP/IA/DSM possono chiedere reciproca consulenza in caso di presunta e contemporanea presenza di disturbo psicotico e disturbo correlato a uso di sostanze. In particolare le consulenze potranno essere richieste per:



- Valutazione diagnostica;
 - Prescrizione terapia farmacologica;
 - Presa in carico psicoterapica e/o farmacologica;
 - Presa in carico prevalente da parte dell'altro Servizio, in base alla tipologia della problematica presentata e dei bisogni correlati;
 - Inserimento in Strutture intermedie residenziali o semiresidenziali, con finalità riabilitative;
 - Valutazione della necessità di ricovero in ambito psichiatrico (urgente o programmato).
- C. **Assunzione in cura e presa in carico**: è prevista la possibilità di assunzione in cura o di presa in carico prevalente del paziente da parte di uno dei due servizi, con un coinvolgimento dell'altro in base ai bisogni e alle necessità prospettate.
- D. **Presa in carico condivisa e integrazione operativa**: è utile prevedere in talune circostanze che i due Dipartimenti possano costruire, sul singolo progetto, equipe miste funzionali e flessibili (multiprofessionali e multidisciplinari) che forniscano risposte unitarie ai bisogni della persona. In questo caso si opererà in maniera integrata per predisporre un programma terapeutico-riabilitativo che tenga conto della comorbidità, con l'individuazione della figura del Case Manager, appartenente a uno dei due Dipartimenti.

Ricovero in Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura di paziente con comorbidità

Qualora durante un ricovero in SPDC emerga un quadro di comorbidità tra psicosi e abuso di sostanze in un paziente non noto in precedenza, è utile prevedere l'avvio di una valutazione da parte del DD e l'eventuale collaborazione secondo le modalità previste al paragrafo precedente. Se dalla valutazione emerge la necessità di una presa in carico condivisa oppure prevalente per uno dei due servizi, è bene concordare già nel corso della degenza i tempi e i modi del percorso successivo, favorendo una precoce individuazione dei Referenti e curando il momento della dimissione per minimizzare i rischi nella fase delicata del post-ricovero.

È opportuno quindi che durante il ricovero le equipe del DD e del NP/IA/DSM si incontrino per condividere conoscenze e concordare il trattamento successivo, stabilendo i rispettivi compiti e collaborando attivamente alla predisposizione del progetto complessivo di cura.

Il ricovero in SPDC di pazienti in comorbidità può quindi ricoprire importanti funzioni:

1. Favorire il **riconoscimento dei soggetti ad alto rischio di sviluppare psicosi** o al primo manifestarsi dell'esordio psicotico in comorbidità attraverso l'identificazione dei criteri di rischio, diagnostici e prognostici condivisi;
2. Ridurre il tempo intercorrente tra esordio psicotico in comorbidità e inizio di un trattamento privilegiando una **diagnosi ed un approccio precoci**
3. Valorizzare gli **interventi integrati** superando una visione frammentata e segmentata, in un paziente non noto in precedenza, è particolarmente importante prevedere l'avvio di una valutazione da parte del DD e l'eventuale collaborazione. Se dalla valutazione emerge la necessità di una presa in carico condivisa oppure prevalente per uno dei due servizi, è bene concordare già nel corso della degenza i tempi e i modi del percorso successivo, favorendo una precoce individuazione dei Referenti e curando il momento della dimissione per minimizzare i rischi nella fase delicata del post-ricovero. È opportuno quindi che durante il ricovero le équipes del DD e del NP/IA/DSM si incontrino per condividere conoscenze e concordare il trattamento successivo, stabilendo i rispettivi compiti e collaborando attivamente alla predisposizione del progetto complessivo di cura.



4. **ridurre la variabilità dei trattamenti** attraverso il coinvolgimento precoce di tutti i caregivers e gli stakeholders (Famiglia, SERD, Comune, ecc).
5. **Aumentare la compliance** del paziente nei confronti di un intervento personalizzato, coerente e condiviso e basato su evidenze scientifiche;
6. **Monitorare** fin dall'inizio con **indicatori di esito della fase acuta, appropriatezza e di processo** previamente individuati e condivisi per evitare inapproprietezze, ricadute e abbandono della terapia (reingressi, % SDO con doppia diagnosi)

Percorsi in Strutture Residenziali e/o Semiresidenziali

Per garantire adeguati percorsi residenziali o semiresidenziali a pazienti con comorbidità tra disturbi da uso di sostanze e psicosi si ritiene indispensabile individuare le Comunità terapeutiche idonee ad attuarli e identificare le specifiche procedure per il supporto a queste strutture da parte dei due Dipartimenti soprattutto in ordine alla verifica del percorso stesso e alla gestione delle eventuali urgenze.

8.4 Azioni e linee di intervento per una buona collaborazione tra i servizi

Si individuano di seguito possibili azioni e linee di intervento, che mirano ad agevolare la collaborazione fra i due Dipartimenti condividendo gli strumenti disponibili e attuando forme flessibili di interazione.

1. **Mappatura dei casi:** è opportuno individuare all'interno del DD e del NPI/DSM le situazioni più complesse che potrebbero richiedere, o che già usufruiscono, di una collaborazione fra i servizi nella presa in carico, al fine di confrontarle, quantificarle e analizzarne l'andamento. È opportuno che tale rilevazione, oltre ai dati socio-anagrafici, contenga anche la diagnosi psichiatrica del disturbo mentale e del disturbo DUS/DCS, e le aree di maggiore compromissione funzionale del paziente.
2. **Creazione di una equipe mista DSM-DD:** è utile considerare la creazione di una equipe trasversale ai due servizi che, incontrandosi periodicamente, possa accogliere le richieste di presa in carico condivisa, valutarne l'appropriatezza e monitorarne nel tempo le modalità attuative. Vanno approfonditi e valutati compiti, responsabilità, confini e ruoli di questa equipe che dovrebbe prevedere al proprio interno la presenza di competenze e figure professionali diverse, in considerazione della complessità delle problematiche rappresentate, comprese quelle di tipo socio-ambientale e legali che richiedono integrazione anche con altre agenzie del territorio.
3. **Accessibilità:** condizione indispensabile per favorire l'aggancio e la presa in carico il più precocemente possibile dei pazienti, soprattutto se poco collaboranti, è una facile accessibilità dei servizi. Nei limiti delle risorse disponibili andrebbero valutate soluzioni che facilitino l'accessibilità ai servizi in termini di collocazione fisica, orari di apertura, procedure di accoglienza. A tal proposito andrebbero favorite modalità di collegamento tra i servizi che, in caso di situazioni urgenti, prevedano l'invio reciproco in una logica di tempestività.
4. **Sistemi informatici:** è necessario che si adeguino e si integrino i sistemi informativi e informatici al fine di rendere possibile l'accesso alla documentazione del paziente con comorbidità, sia nel percorso di cura territoriale che durante il ricovero ospedaliero.
5. **Attivazione di gruppi con pazienti con comorbidità cogestiti:** è utile prevedere l'attivazione di gruppi dedicati presso il CSM/NPIA e/o il SerD con il supporto di operatori di entrambi i servizi e l'apporto di volontari al fine di facilitare l'aggancio ai servizi e la presa in carico.
6. **Attivazione di gruppi psicoeducativi per i pazienti e i familiari,** cogestiti da operatori del DD e del DSM.
7. **Attivazione di "gruppi di pari" o "auto-mutuo-aiuto"** con la possibilità di individuazione anche del "paziente e/o familiare esperto".



8. **Attivazione di corsi di formazione comuni e di divulgazione dell'informazione** al fine di implementare l'utilizzo di capacità e di strumenti diagnostici e di valutazione, non solo clinici, specifici rispettivamente delle psicosi e del DUS, che siano in grado di rilevare anche il funzionamento personale relazionale e sociale, le competenze, e i comportamenti a rischio sia attuali che prodromici; tutti elementi che aiutano a capire se c'erano e ci sono fattori di vulnerabilità e predisposizione, perché «dobbiamo essere consapevoli dei limiti della sola diagnosi in psichiatria e la necessità di una caratterizzazione sistematica ulteriore del singolo caso» (Mario Maj Mario MAJ: Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them, World Psychiatry, Volume 17, Number 2 June 2018).
9. **Matrice relazionale dell'equipe** come fattore strutturale e procedurale fondamentale per la prassi operativa: **relazione di cura** e **negoiazione dei trattamenti** hanno come obiettivo il miglioramento dell'efficacia e della appropriatezza di interventi finalizzati allo sviluppo delle potenzialità individuali, al miglioramento delle prestazioni personali e sociali del soggetto.
10. **Costruire protocolli specifici per gestione delle urgenze:** la visita in PS, sia in termini di screening e identificazione del problema sia in termini di scelta delle strategie di intervento, può essere un'opportunità unica di collegamento con la gestione della salute dei pazienti in comorbidità tra DUS e psicosi, considerando che l'uso di sostanze è uno dei più importanti fattori di rischio per essere sia vittime che autori di comportamenti, oltre a essere strettamente correlato a una anamnesi personale positiva di violenze nell'infanzia. Inoltre le sostanze contribuiscono a implementare l'incidenza nei nostri Servizi di quelle patologie caratterizzate da fenomeni comportamentali disadattativi che sfociano in manifestazioni impulsive dal carattere "urgente": l'autolesionismo, le fughe, la disforia e l'agitazione psicomotoria.
11. **Stima dei costi e del "valore" in termini di salute dei cambiamenti organizzativi:** modificare i criteri di appropriatezza diagnostica, prescrittiva e organizzativa dei nostri servizi consente di passare dal trattamento al "potenziale di cura", da una nosografia classificatoria alla **"Caratterizzazione Clinica Individuale"** finalizzata alla **concordanza tra diagnosi e scelta clinica**, dalla prescrizione alla somministrazione della cura, dal rischio/beneficio al valore clinico aggiunto.
12. **Rilevazioni dei dati che ci permettano di individuare e calcolare gli "indicatori"** al fine di identificare la strategia migliore, di effettuare valutazione e miglioramento interni, di condurre un confronto (benchmarking) tra organizzazioni simili e produrre nuove conoscenze.
13. **Valorizzazione dei rapporti con i mass media e i decisori istituzionali e politici** che implica la necessità di proporre modalità organizzative in modo comprensibile ai decisori politici, amministrativi e all'opinione pubblica, in parte ancora condizionate da convinzioni stigmatizzanti verso la malattia mentale e convinzioni interpretative di una "dipendenza" prevalentemente legata a problemi sociali e culturali e poco incline a comprenderne la complessità psicopatologica, sociale e psico-relazionale dei pazienti in comorbidità, convinzioni che purtroppo a volte riguardano anche gli operatori della sanità.

Documenti di riferimento

- Ministero della Salute. Definizione dei percorsi di cura da attivare nei DSM per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i gravi disturbi di personalità. Roma: Ministero della Salute; Documento approvato in Conferenza Unificata 13 novembre 2014 Rep. Atti n. 137/CU. WEB: http://www.salute.gov.it/imgps/C_17_pubblicazioni_2461_allegato.pdf
- Recepimento dell'Accordo sul documento concernente "Definizione dei percorsi di cura da attivare nei Dipartimenti di salute mentale per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i disturbi gravi di personalità" approvato dalla Conferenza Unificata - Rep. Atti n. 137/CU del 13 novembre 2014. DGR n. 1170 del 08 settembre 2015. WEB: <https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=306519>
- [Decreto DG n. 59 del 03 giugno 2019](#) - Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il trattamento dei disturbi schizofrenici (pdf 300Kb)
- Bello, I. & Dixon, L. B. (2017). Treating affective psychosis and substance use disorders within Coordinated Specialty Care. Retrieved from https://www.nasmhpd.org/sites/default/files/DH- TreatingAffectivePsychosis_v2_0.pdf.



CAPITOLO 9

9 - INDICATORI: DI PROCESSO – D'APPROPRIATEZZA – DI ESITO MONITORAGGIO E FOLLOW UP

Come strutturare/definire il follow up e quali sono indicatori effettivamente misurabili?

Per quanto riguarda gli indicatori si è fatto riferimento sia all'allegato A della DGR 1179 dell'8/09/2015 sia ai PDTA pubblicati con DGR Veneto 53, 54, 59, 60, nel giugno 2019 riguardanti i disturbi borderline, bipolari, schizofrenici e depressivi, ma è stato tenuto anche conto della peculiarità che la compresenza del disturbo da uso di sostanze comporta. I PDTA affrontano le tre fasi principali in cui si articola il percorso terapeutico: Presa in carico precoce, Fase acuta e trattamenti continuativi e a Lungo termine; sono stati aggiunti degli indicatori che hanno un principale valore epidemiologico e di monitoraggio, in particolare per intercettare tempestivamente eventuali ricadute, abbandoni delle cure ed elementi suggestivi di fattori di rischio elevato (revolving door, TSO, protrarsi della degenza in SPDC ecc).

Rimane tuttavia la consapevolezza che gli indicatori sganciati da altre informazioni quali le dotazioni di strutture e risorse, gli stili operativi, altre strutture anche del privato esistenti nel territorio ecc. possono essere fuorvianti. Ad uno stesso risultato si può arrivare in diversi modi. Ad esempio la carenza di letti ospedalieri potrebbe sia ridurre l'ospedalizzazione sia ritardare il reingresso oltre i 30 gg. e magari ridurre i TSO. Ma anche se l'utenza seguita viene ridotta può contribuire a raggiungere l'obiettivo, fino al paradosso del servizio perfetto, ma "vuoto".

Acronimi: DUS Disturbo da Uso di Sostanze
DMG Disturbo Mentale Grave
DM Disturbo Mentale
Comorbidità: copresenza di DUS e Psicosi

PRESA IN CARICO PRECOCE

- | |
|--|
| 1. Numero di pazienti a cui è stato effettuato trattamento psicoeducativo/ tot pazienti in carico con comorbidità (sia in NPJA/CSM che al SERD) |
| 2. Numero di familiari a cui è stato effettuato trattamento psicoeducativo/ tot pazienti in carico con comorbidità (sia in NPI/CSM che al SERD) |
| 1. Numero di pazienti a cui è stato effettuato un intervento di prevenzione delle ricadute / tot pazienti in carico con comorbidità (sia in NPI/CSM che al SERD) |

FASE ACUTA

- | |
|--|
| 1. Ri-ammissione in SPDC di pazienti con comorbidità entro 30 gg dalla dimissione sul totale dei ricoveri con comorbidità |
| 2. Numero TSO in pazienti con comorbidità sul totale dei TSO dei pazienti in carico in un anno |
| 3. Degenze superiori ai 30 g per paziente con diagnosi di comorbidità rispetto a degenze superiori ai 30 gg per pazienti con psicosi ma senza diagnosi di comorbidità |
| 4. Pazienti ricoverati in SPDC con comorbidità e con indicazione di invio al CSM e/o SERD/NPIA e visti al CSM e/o al SERD/NPIA entro 14 gg dalla dimissione da SPDC / pazienti con comorbidità con indicazione di invio al CSM o SERD/NPIA |

TRATTAMENTI CONTINUATIVI E A LUNGO TERMINE

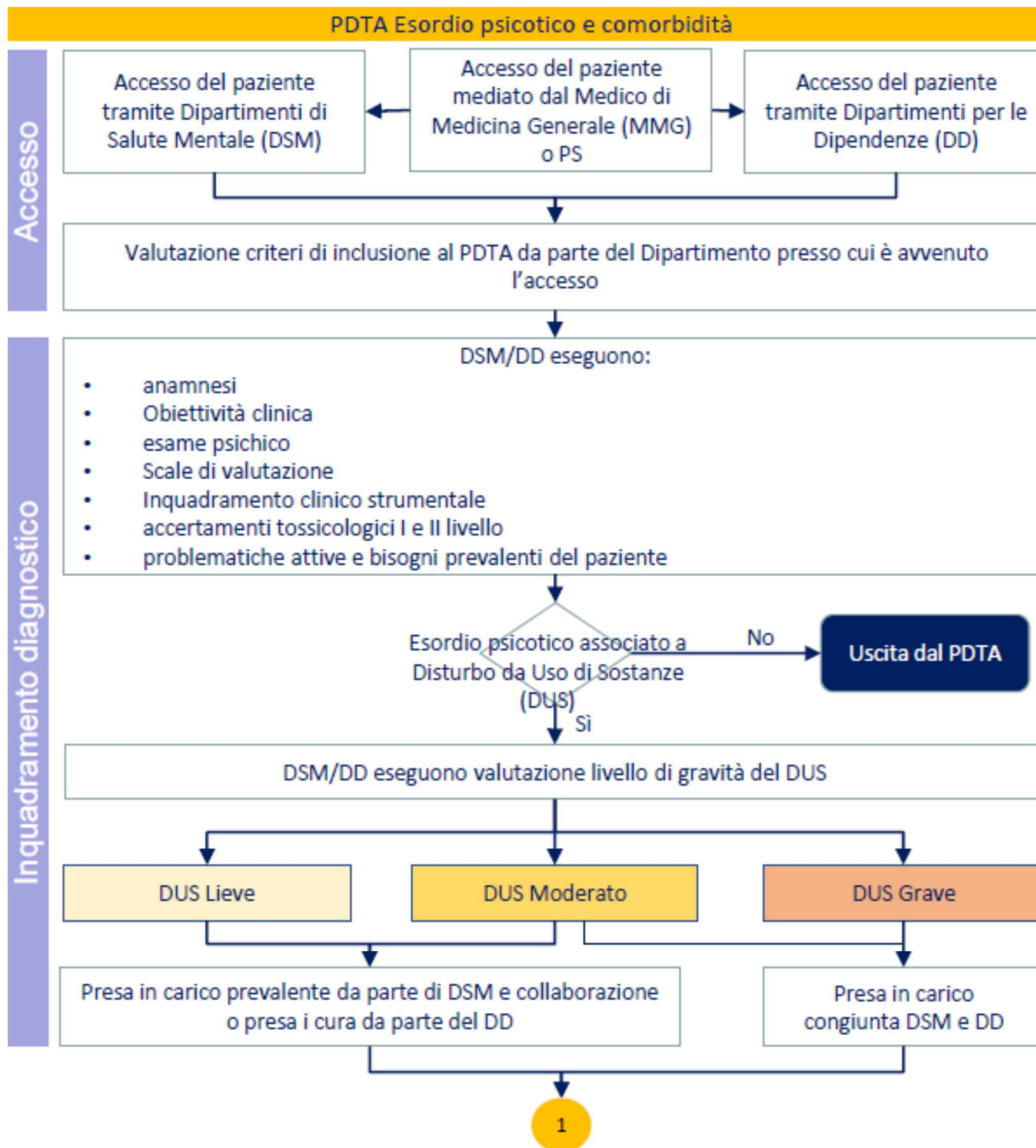
- | |
|--|
| 1. Conclusione non concordata di pazienti in carico al CSM/SERD/NPI con comorbidità /tot pazienti in carico con comorbidità al CSM/SERD/NPIA |
|--|

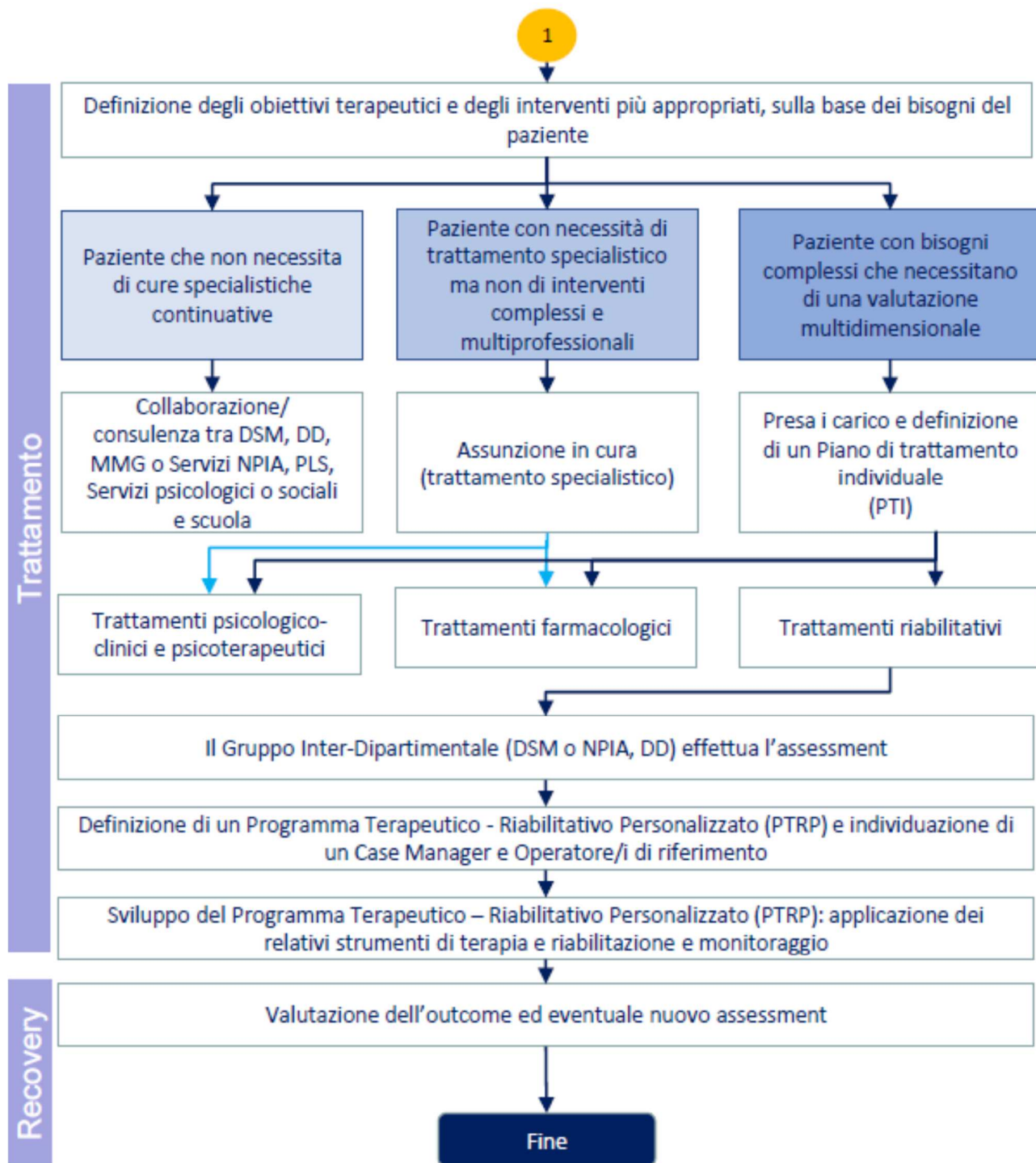


2. Numero pazienti in cura dopo sei mesi e dopo un anno/Numero pazienti presi in carico
3. Intensità dell'assistenza territoriale rivolta al paziente presi in carico (numero pazienti con comorbidità presi in carico con più di 5 interventi erogati da CSM e/o da SERD/NPIA nell'anno sul numero totale di pazienti con comorbidità in carico al CSM e/o al SERD/NPIA)
4. Numero pazienti che hanno eseguito i test tossicologici
5. Numero di pazienti che hanno eseguito i test di rischio clinico (HCV, HIV, etc)
6. Numero pazienti con comorbidità ed in terapia con antipsicotici che hanno eseguito esami di monitoraggio ematochimico previsti a livello ambulatoriale (glicemia, lipidi etc)/ numero pazienti presi in carico
7. Pazienti condivisi con incontri programmati tra operatori della salute mentale, del SERD/NPIA e registro casi attraverso PT (VALUTAZIONE – MONITORAGGIO MULTIPROFESSIONALE) /Numero pazienti presi in carico al CSM/NPIA e al SERD/NPIA con comorbidità



10 - DIAGRAMMA DI FLUSSO







ALLEGATI

1. All 1 - ICD 10 Disturbi psichici e comportamentali da uso di sostanze psicoattive
2. All 2 - DSM V - Disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction
3. All 3 - Relative neurotransmitter receptor affinities for antipsychotics
4. All 4 - interazioni_farmacologiche con metadone e buprenorfina
5. All 5 - LG OMS salute fisica negli adulti con gravi disturbi mentali
6. All 6 - Tabella antipsicotici-disassuefazione
7. All 7 - Flow-chart v.1