



HIGHLIGHTS from Simposio

IL PRIMO EPISODIO PSICOTICO: la REALTÀ e i BISOGNI nel 2023

Tratto dal 13° Congresso della
Società Italiana di Psichiatria Biologica (SIPB)
Napoli 25-28 ottobre 2023

PROGRAMMA

Mercoledì, 25 ottobre 2023

Il primo episodio psicotico: la realtà e i bisogni nel 2023

Coordinatore: M. Maj (Napoli)

**Stadiazione delle psicosi e youth mental health:
un nuovo paradigma di cura**

A. Fiorillo (Napoli)

**Gli obiettivi terapeutici degli antipsicotici di nuova generazione:
dalla farmacologia alle implicazioni nella pratica clinica**

A. Fagiolini (Siena)

**Il lurasidone nel trattamento della schizofrenia:
dall'esordio psicopatologico alla continuità terapeutica**

G. Maina (Torino)

INTRODUZIONE

La schizofrenia è un disturbo mentale particolarmente grave, che si associa a elevati livelli di carico personale e sociale. In particolare, secondo i dati pubblicati dal Sistema Informativo della Salute Mentale (SISM) nel 2023, la schizofrenia e gli esordi psicotici sono tra le patologie più frequenti tra i soggetti in carico presso i servizi territoriali con un tasso pari a 30,6 per 10.000 abitanti. Inoltre, il 37,3% delle prestazioni erogate nell'anno 2022 (pari ad oltre 9 milioni) è stato inquadrato nell'ambito di trattamenti riservati a pazienti con diagnosi di primo episodio psicotico o schizofrenia.

Il primo episodio psicotico rappresenta un fenomeno clinico molto complesso ed eterogeneo, che si manifesta con sintomi aspecifici, come cambiamenti comportamentali improvvisi, marcata riduzione del rendimento scolastico, sviluppo di interessi per temi poco usuali, abuso di sostanze psicoattive o ritiro sociale. Uno studio condotto su *UK primary care health record database*, che ha applicato un approccio di *latent class analysis*, ha caratterizzato differenti sottogruppi di pazienti all'esordio psicotico, differenziandoli in tre gruppi: pazienti "pauci-sintomatici", pazienti con "sintomi prevalentemente di tipo affettivo" e pazienti con sintomi multipli¹. Di frequente, i sintomi prodromici non sono adeguatamente rilevati dai genitori, dagli insegnanti o dagli operatori sanitari, rallentando in maniera significativa l'accesso tempestivo a cure adeguate.

I principali bisogni di cura per i pazienti all'esordio psicotico includono: la necessità di una diagnosi precoce e tempestiva; la presenza di luoghi di cura facilmente accessibili e attrattivi per i giovani; lo sviluppo di un progetto terapeutico individualizzato e personalizzato alla luce delle risorse e delle difficoltà di ciascun singolo paziente; l'utilizzo di trattamenti farmacologici e non farmacologici, efficaci e ben tollerati, che possano essere integrati per il raggiungimento dell'obiettivo della recovery.

In particolare, la scelta dei trattamenti da proporre al paziente all'esordio psicotico non può essere più basata su uno stile "trial and error", ma deve essere quanto più possibile personalizzata considerando una serie di caratteristiche individuali del singolo paziente, che includono i fattori temperamentali, gli stili di coping e di resilienza, i livelli di stigma internalizzato, la presenza di precedenti eventi di vita stressanti e la manifestazione clinica prevalente del disturbo².

Appare, pertanto, sempre più necessario fornire un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) per questo gruppo di pazienti dai bisogni di cura unici. Certamente l'adeguata caratterizzazione clinica del singolo caso rappresenta lo strumento per poter soddisfare i bisogni clinici dei pazienti con esordio psicotico nel 2023.

Prof. Andrea Fiorillo

Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

IL PRIMO EPISODIO PSICOTICO: LA REALTÀ E I BISOGNI NEL 2023

Tratto da SIPB 2023

Affrontare in modo adeguato il **primo episodio psicotico** significa innanzitutto individuarlo tempestivamente e poi attuare un **intervento integrato** tra una componente farmacologica selezionata a cui deve essere spesso associata una componente psicoterapeutica di tipo cognitivo-comportamentale, un intervento strutturato di supporto per la famiglia e un intervento di reinserimento scolastico o riavvio di altra attività lavorativa.

Tutto questo comporta la **creazione di sinergie** nell'ambito della comunità di riferimento che possano portare alla **definizione di un PDTA** (Piano Diagnostico Terapeutico) dedicato specificatamente ai pazienti con esordio psicotico. Il trattamento iniziale deve prevedere il **coinvolgimento** e la **collaborazione tra diverse figure specialistiche** (ad es., psichiatri, neuropsichiatri infantili, pediatri, medici di medicina generale, psicologi, tecnici della riabilitazione psichiatrica e della neuropsicomotricità, assistenti sociali, educatori, insegnanti), l'**appropriatezza della diagnosi** e il **trattamento precoce** con **farmaci adeguati** per efficacia e tollerabilità.

STADIAZIONE DELLE PSICOSI E YOUTH MENTAL HEALTH: UN NUOVO PARADIGMA DI CURA

Tratto da SIPB 2023

Uno degli aspetti centrali nell'assistenza ai pazienti giovani è rappresentato dall'opportunità di **stadiare la psicosi**, che può essere utile per la **diagnosi**, per il **trattamento** ma anche per la **prognosi**. Secondo il modello di stadiazione³, **prima si interviene, prima si evita la progressione di malattie psichiatriche**, cercando di identificare quelli che possono essere i sintomi premorbosi o comunque i sintomi iniziali di malattia.

La **stadiazione**, perciò, assume un ruolo importante nella **personalizzazione del trattamento farmacologico psichiatrico**, ma vi è anche la necessità di provare a costruire nuovi sistemi di assistenza psichiatrica. Negli ultimi anni si è affermato, infatti, un nuovo paradigma di cura, definito **youth mental health**, che in molte parti del mondo è una realtà ormai consolidata⁴. Esso si pone l'obiettivo di poter fornire un **accesso alle cure adeguato ai pazienti giovani**, in contesti non stigmatizzanti e in maniera trans-nosografica, indipendentemente dall'approccio categoriale ai disturbi mentali. In particolare, questo modello sottolinea l'**importanza dell'identificazione precoce** di una manifestazione sintomatologica aspecifica (ad esempio, un sintomo come l'insonnia), che potrebbe strutturarsi successivamente in un disturbo mentale conclamato, in seguito all'interazione con differenti fattori di rischio individuale, ambientale e sociale.

GLI OBIETTIVI TERAPEUTICI DEGLI ANTIPSIKOTICI DI NUOVA GENERAZIONE: DALLA FARMACOLOGIA ALLE IMPLICAZIONI DELLA PRATICA CLINICA

Tratto da SIPB 2023

Gli **antipsicotici di nuova generazione** agiscono in maniera differente a seconda dei recettori a cui si legano. Ogni farmaco, infatti, ha una propria **affinità per uno specifico recettore**, quindi il farmaco prima va sul recettore maggiormente affine e quando questo viene saturato, si sposta legandosi a un altro recettore con affinità decrescente rispetto al primo⁵.

Per comprendere la traiettoria seguita da ciascun farmaco, esistono delle tabelle di riferimento che danno informazioni sulle costanti di affinità dei farmaci per i recettori, andando dal numero più basso che indica "alta affinità", al numero più alto che indica "bassa affinità" (**Figura 1**).

Figura 1. Profili di legame recettoriale di antipsicotici atipici

Farmaco	D2 Antagonista	D2 PA	D3	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT7	α1	M1	M3	H1
Aripiprazolo		+++	+++	+++	++	++	+++	++			++
Asenapina	+++		+++	++	++++	++++	++++	+++	+		+++
Clozapina	+		+	+	++	++	++	+++	+++	++	+++
Iloperidone	+++		++	++	+++	+	++	+++			++
Lurasidone	+++		?	+++	++	+	++++	++			
Olanzapina	++		++		+++	++	+	++	++	++	+++
Paliperidone	+++		+++	+	++++	++	+++	+++			++
Quetiapina	+		+	+*	++*	+*	++*	+++	++*	++*	+++*
Risperidone	+++		+++	+	++++	++	+++	+++			++
Ziprasidone	+++		+++	++	++++	++	+++	++			++
Effetti terapeutici	Riduzione dei sintomi positivi	Riduzione dei sintomi positivi	Riduzione dei sintomi positivi; riduzione dei sintomi negativi; precognitivi; antidepressivi	Riduzione di EPS; riduzione di iperprolattinemia; antidepressivi; ansiolitici	Riduzione di EPS; riduzione di iperprolattinemia	Antidepressivi	Distruzione del ritmo circadiano ridotto; riduzione dei sintomi negativi; precognitivi	Riduzione degli incubi	Riduzione degli EPS	Riduzione degli EPS	Ipnocici
Effetti avversi	EPS; iperprolattinemia; aumento dei sintomi negativi; aumento dei deficit cognitivi; sedazione	Rischio di EPS relativamente basso	Sconosciuti	Sconosciuti	Sconosciuti	Cardiometabolici	Sconosciuti	Vertigini; sedazione; ipotensione	Costipazione; sedazione; secchezza delle fauci; visione offuscata	Cardiometabolici; sedazione; secchezza delle fauci; visione offuscata	Cardiometabolici; sedazione

+ Affinità di legame debole (100>Ki<1000)

++ Affinità di legame moderata (10>Ki<100)

+++ Affinità di legame forte (1>Ki<10)

++++ Affinità di legame molto forte (Ki<1)

? Ancora nessun dato disponibile

*proprietà di legame dovuta principalmente al metabolita norquetiapina

EPS, sintomi extrapiramidali

Adattato da Tabella 15 rif. Stahl SM et al., CNS Spectr 2013⁵.

Sulla base di tali affinità ci si può **orientare nella scelta del farmaco** e del **dosaggio più corretto**.

Se si volesse, ad esempio, un farmaco sedativo se ne sceglierà uno che va sui recettori alfadrenergico e istaminergico. Se si volessero evitare sintomi extrapiramidali si sceglierà un farmaco anticolinergico.

Per quanto riguarda **lurasidone**, esso si lega da antagonista al **recettore dopaminergico D2** e lo blocca completamente, ed è anche un forte bloccante del recettore 5-HT_{2A}. È quindi un farmaco che **funziona bene sui sintomi negativi e affettivi**, e anche su **quelli depressivi**, in virtù di **un'attività diretta sul recettore 5-HT_{1A}**, che è il recettore ansiolitico e antidepressivo per eccellenza. Infine, lurasidone ha una **buona capacità di controllare i sintomi cognitivi**, grazie alla sua **forte attività anti-5-HT₇**, che è uno dei recettori più studiati per spiegare la mente limbica, ossia l'effetto sui sintomi cognitivi.

In relazione alla **schizofrenia**, bisogna comunque tener presente che questa patologia attraversa **fasi diverse** cui corrispondono **nessità diverse**, e in alcuni casi la terapia deve essere sequenziale, per cui le esigenze di oggi possono non necessariamente essere quelle di domani.

Inoltre, va considerato che certi effetti possono essere benefici per alcuni pazienti, ma risultare negativi per altri. Ad esempio, la sedazione temporanea in un paziente che non dorme ed è agitato può dare un effetto benefico, che poi diventa dannoso per il paziente. In questo caso è preferibile utilizzare lurasidone più una benzodiazepina, perché in questo modo si ottiene un farmaco simile a olanzapina, con la differenza però che quando non sarà più necessaria la sedazione, si potrà interrompere la benzodiazepina e con essa molte delle attività collaterali e degli effetti metabolici.

In termini di iperprolattinemia, **lurasidone dà un incremento di prolattina minore** a differenza di altri antipsicotici come il risperidone⁶.

Per quanto riguarda gli eventi avversi cardiovascolari, **lurasidone** è considerato il farmaco con **minore rischio di aritmia**. Quando si utilizzano gli antipsicotici, il rischio principale è rappresentato dalle malattie cardiovascolari o casi di morte improvvisa per via del prolungamento dell'intervallo di ripolarizzazione e quindi torsione di punta a fibrillazione ventricolare. **Lurasidone** da questo punto di vista risulta essere **uno dei più sicuri**. Studi con dosaggi di lurasidone fino a 555 mg, quindi più di tre volte la dose massima, non hanno visto aumenti particolari del tratto di ripolarizzazione⁷.

Infine, parliamo della **persistenza al farmaco**, che indica per quanto tempo il paziente continua ad assumere il farmaco. Essa esprime la misura di quanto il farmaco funzioni e risulti tollerato, perché se un paziente **continua la terapia**, lo fa perché **funziona** ed è **tollerata**.

Con **lurasidone** è stata dimostrata una **persistenza del 78% dopo 6 mesi**, e **del 58% dopo 18 mesi**⁸. E dati di persistenza di questo tipo, per un farmaco orale, rappresentano davvero un risultato enorme, soprattutto se confrontati con lo studio CATIE, anch'esso condotto su farmaci orali, dove la persistenza a 18 mesi è stata del 36% per olanzapina, del 26% per risperidone, del 18% per quetiapina, del 21% per ziprasidone e del 25% per perfenazina⁹.

Dobbiamo tener conto che **la schizofrenia è una malattia cronica** e quindi c'è sempre il **rischio di ricadute**, ecco perché nella maggior parte dei casi continuare il **trattamento nel lungo termine è un buon investimento**.

IL LURASIDONE NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA: DALL'ESORDIO PSICOPATOLOGICO ALLA CONTINUITÀ TERAPEUTICA

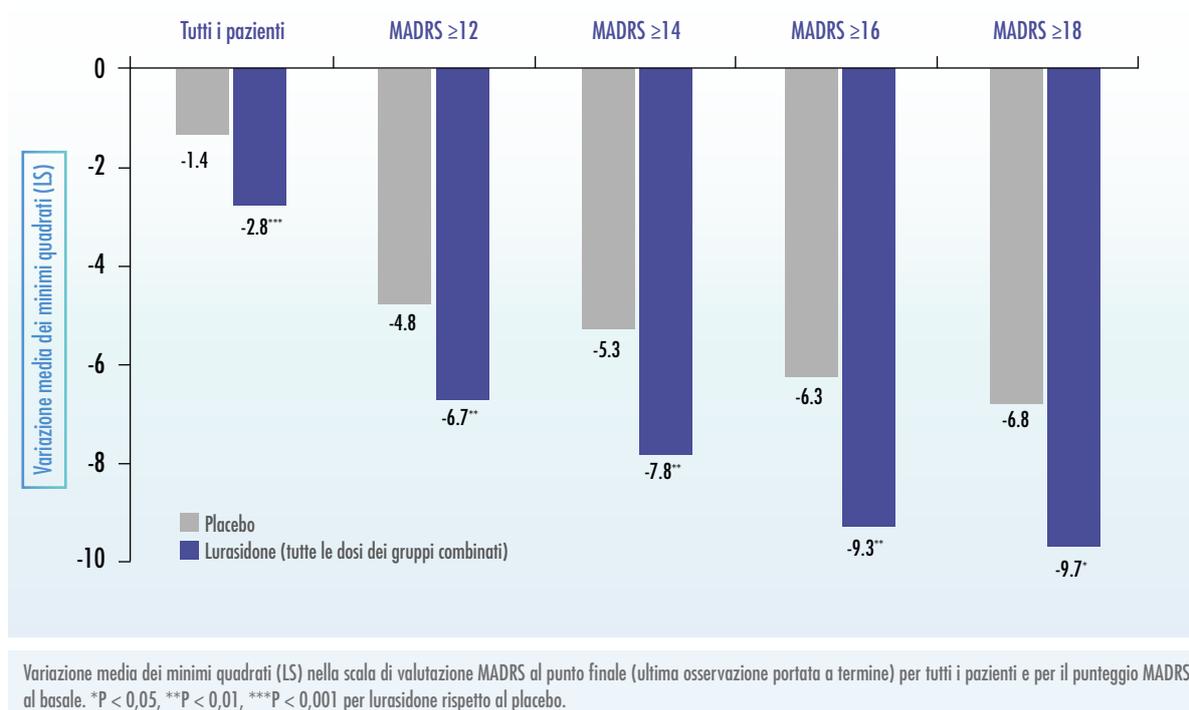
Tratto da SIPB 2023

Il meccanismo d'azione di **lurasidone** fa sì che esso sia un farmaco **efficace anche sui sintomi depressivi** nella fase acuta della schizofrenia.

In **Figura 2** sono mostrati i risultati a 6 settimane di un'analisi di 4 studi raggruppati, controllati con placebo, su pazienti con schizofrenia acuta trattati con **lurasidone**, in cui veniva inclusa anche la depressione tra le variabili da osservare tramite la Montgomery-Asberg Scale (MADRS)¹⁰.

Il **lurasidone nella fase acuta riduce la sintomatologia depressiva in misura maggiore rispetto al placebo**, ma soprattutto gli istogrammi mostrano che dividendo i pazienti in base al grado di depressione durante l'episodio acuto, **tanto più il paziente è depresso, tanto più il farmaco risulta efficace su questi sintomi**¹⁰.

Figura 2. Miglioramento significativo di lurasidone sui sintomi depressivi della schizofrenia



Adattato da Figura 2 rif. Nasrallah HA et al., CNS Spectr, 2015¹⁰.

In un episodio psicotico acuto, soprattutto nel primo, questo aspetto è importante perché accanto alla **potenza dell'antipsicotico**, implica **maggiore accettabilità della cura da parte del paziente**.

Un altro aspetto tipico di questo antipsicotico è correlato strettamente alla **potente azione antagonista sul recettore 5HT7**. Questa azione in acuto si esprime in uno studio randomizzato, in doppio cieco,

a dosi fisse di lurasidone (74 mg e 148 mg) vs. quetiapina e placebo, che ha valutato le **prestazioni neurocognitive** di pazienti con schizofrenia acuta.

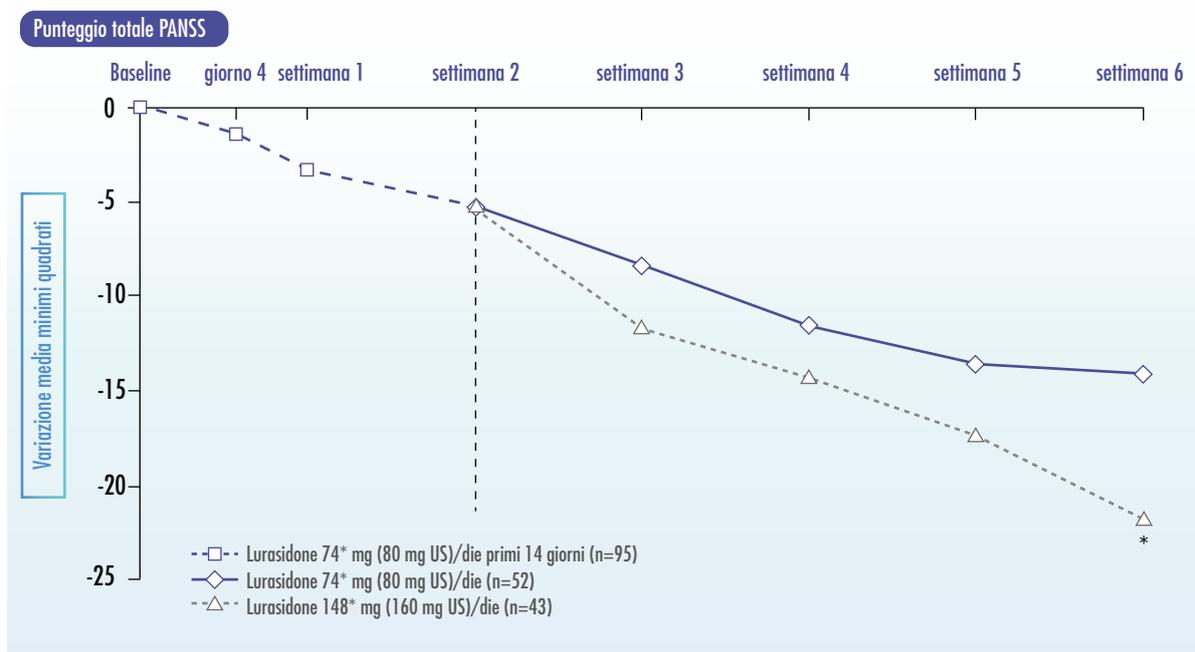
A 6 settimane di trattamento il dosaggio di **148 mg** rappresenta il **dosaggio più efficace sui sintomi cognitivi della fase acuta** dimostrando addirittura un **potente e significativo effetto procognitivo**¹¹.

Uno degli aspetti più importanti di questo farmaco è la **relazione dose-risposta**, confermata negli ultimi anni dall'esperienza clinica. Nello studio mostrato in **Figura 3** i pazienti non sufficientemente responsivi dopo 2 settimane di trattamento a 74 mg di lurasidone venivano divisi in due bracci randomizzati: un gruppo proseguiva con 74 mg, l'altro veniva portato a 148 mg.

L'obiettivo era stabilire se i non responder a 74 mg fossero semplicemente dei responder più lenti o se la risposta cambiasse con l'aumento del dosaggio. I risultati dimostrano che la risposta cambia, eccome! Anche se proseguendo con **74 mg** c'è comunque una **risposta significativa**, portare il paziente a **148 mg** dà un' **efficacia enormemente più importante sul piano clinico**¹².

Ecco perché è fondamentale tenere presente che il **148 mg non è da considerarsi il dosaggio più alto di lurasidone**, ma **è più corretto considerarlo il dosaggio target** a cui ci si deve riferire rapidamente.

Figura 3. Cambiamento dal basale alla settimana 6 del punteggio totale PANSS nei pazienti non responder a 74 mg



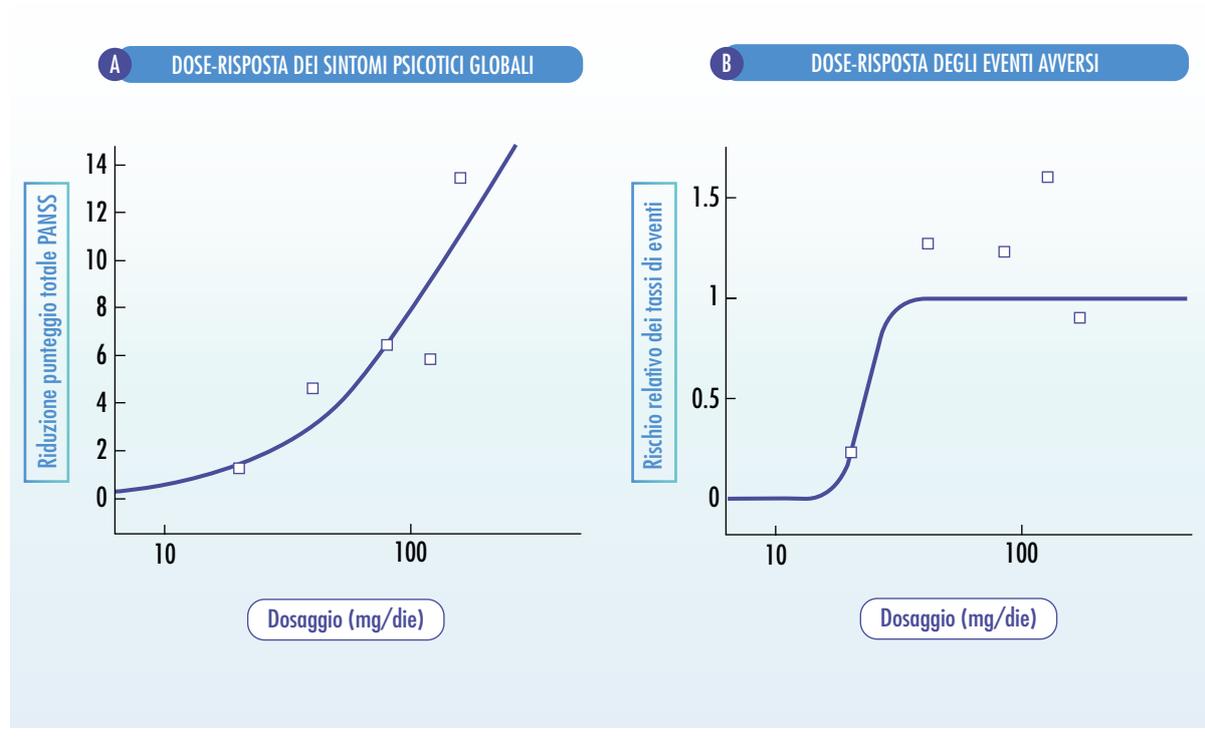
*Lurasidone 74 mg e 148 mg equivalgono a lurasidone HCl 80 mg e 160 mg rispettivamente¹³.

Modificato da Figura 2 rif. Loebel et al., J Clin Psychiatry. 2016¹².

In particolare, uno studio ha valutato **l'efficacia e la tollerabilità di lurasidone** in pazienti adulti con schizofrenia saggiando **le relazioni dose-risposta** a differenti dosaggi del farmaco (**Figura 4 A, B**)¹⁴.

La curva del grafico a sinistra (A) indica che **l'aumento del dosaggio di lurasidone è quasi lineare con l'aumento di efficacia. Tanto più si aumenta il dosaggio, tanto più il farmaco è efficace.** Sul piano della **tollerabilità**, invece, la curva del grafico a destra (B) è completamente diversa: **è una curva che raggiunto il plateau si appiattisce.** Ciò significa che **aumentare il dosaggio del farmaco non implica una minore tollerabilità**, e che **non c'è alcun rischio ad aumentare il dosaggio fino a 148 mg, ma solo vantaggi.**

Figura 4. Curve dose-risposta di lurasidone nella schizofrenia acuta



Adattato da Figura 4 (A, H) rif. Srisurapanont M et al., *Sci Rep*, 2021¹⁴.

Inoltre, **il lurasidone risulta essere il farmaco più neutro dal punto di vista del QTC** e ha il grande **vantaggio** (utile soprattutto nelle acuzie) **di non avere una titolazione rigida da scheda tecnica**, che lo rende **molto ben tollerato**, anche **raggiungendo rapidamente il dosaggio target**¹⁵.

Ci stiamo riferendo a un farmaco registrato e con **possibilità di impiego dai 13 anni di età nella schizofrenia**, e questo è un **grande vantaggio** considerando anche che chi lavora in un Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) riscontra la presenza di un 10% circa di giovani pazienti dai 14 anni.

Un ultimo aspetto importante da sottolineare è quello delle **psicosi con abuso di sostanze**. I risultati di una *Case series* sull'impiego di lurasidone in pazienti giovani con abuso di sostanze mostrano come il **lurasidone** sia **efficace** anche in presenza di abuso di sostanze con un **buon recupero del funzionamento e del craving per la sostanza**, almeno parzialmente¹⁶.

TAKE HOME MESSAGES

- I principali bisogni di cura per i pazienti all'esordio psicotico includono la necessità di una diagnosi precoce e tempestiva, lo sviluppo di un progetto terapeutico individualizzato e personalizzato e l'utilizzo di trattamenti farmacologici e non farmacologici, efficaci e ben tollerati, che possano essere integrati per il raggiungimento dell'obiettivo della recovery.
- Per poter personalizzare i trattamenti è molto importante comprendere la traiettoria seguita da ciascun farmaco in base alle affinità per i diversi recettori ai quali si legano.
- Tra gli antipsicotici di nuova generazione, lurasidone ha dimostrato di avere una buona efficacia dose-risposta: il 148 mg è da considerarsi il dosaggio target nella fase acuta della schizofrenia.
- Indicato per il trattamento della schizofrenia dai 13 anni di età, lurasidone risulta essere ben tollerato, con una buona accettabilità ed efficace anche in comorbidità da uso di sostanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen Y, Farooq S, Edwards J, et al. Patterns of symptoms before a diagnosis of first episode psychosis: a latent class analysis of UK primary care electronic health records. *BMC Med.* 2019 Dec 4;17(1):227.
2. Maj M, van Os J, De Hert M, et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry.* 2021 Feb;20(1):4-33.
3. Martínez-Cao C, de la Fuente-Tomás L, García-Fernández A et al. Is it possible to stage schizophrenia? A systematic review. *Transl Psychiatry.* 2022 May 11;12(1):197. doi: 10.1038/s41398-022-01889-y.
4. Vyas NS, Birchwood M, Singh SP. Youth services: meeting the mental health needs of adolescents. *Ir J Psychol Med.* 2015 Mar;32(1):13-19. doi: 10.1017/ipm.2014.73.
5. Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr.* 2013 Jun;18(3):150-162. doi: 10.1017/S109285291300014X.
6. Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174:927-942; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16121358
7. Taylor DM, Barnes RET, Young AH. *The Maudsley - Prescribing Guidelines in Psychiatry 14th Edition.* Wiley Blackwell.
8. Fagiolini A, Olivola M, Lavatelli L, Bellomo A, Lobaccaro C, Falsetto N, Micillo M, Cuomo A. Treatment persistence in patients with schizophrenia treated with lurasidone in Italian clinical practice. *Ann Gen Psychiatry.* 2022 Dec 16;21(1):49. doi: 10.1186/s12991-022-00425-y.
9. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP et al, for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-1223 DOI: 10.1056/NEJMoa051688
10. Nasrallah HA, Cucchiari JB, Mao Y et al. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies. *CNS Spectr.* 2015 Apr;20(2):140-7. doi: 10.1017/S1092852914000285
11. Harvey PD, Siu CO, Jay Hsueh J, et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *European Neuropsychopharmacology* 2013; 23; 1373-82.
12. Loebel A, Silva R, Goldman R, et al. Lurasidone Dose Escalation in Early Nonresponding Patients With Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry.* 2016 Dec;77(12):1672-1680. doi: 10.4088/JCP.16m10698.
13. Loebel A, Citrome L. Lurasidone: a novel antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia and bipolar depression. *BJPsych Bull.* 2015 Oct;39(5):237-41. doi: 10.1192/pb.bp.114.048793.
14. Srisurapanont M, Suttajit S, Likhitsathian S et al. A network meta-analysis of the dose-response effects of lurasidone on acute schizophrenia. *Sci Rep.* 2021 Mar 10;11(1):5571. doi: 10.1038/s41598-021-84836-z.
15. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
16. Ricci V, Martinotti G, De Berardis D, Maina G. Lurasidone use in Cannabis-Induced Psychosis: A Novel Therapeutic Strategy and Clinical Considerations in Four Cases Report. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 30;19(23):16057. doi: 10.3390/ijerph192316057.

