

## Studi sperimentali

# Terapia cognitivo-comportamentale per giovani ad alto rischio di un primo episodio di psicosi: un trial randomizzato controllato

## *Cognitive behavioural therapy for young individuals at ultra-high risk of a first episode of psychosis: a randomised controlled trial*

ANDREA POZZA<sup>1</sup>, SANDRO DOMENICHETTI<sup>2</sup>, DAVIDE DÈTTORE<sup>1</sup>

E-mail: andrea.pozza@unifi.it

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

<sup>2</sup>Unità Funzionale Salute Mentale Adulti, Azienda USL Toscana Centro, Firenze

**RIASSUNTO. Scopo.** Nell'ultimo ventennio l'interesse di ricercatori e clinici nella prevenzione di disturbi psicotici è cresciuto notevolmente. Gli studi internazionali su strategie a favore di giovani "ad alto rischio di un primo episodio di psicosi" sono ancora in numero ridotto, mentre in Italia risultano del tutto assenti. Oltre a manifestare sintomi psicotici sotto-soglia, questa popolazione di frequente riporta un compromesso funzionamento. La terapia cognitivo-comportamentale (TCC) è la strategia di prima linea, ma si rileva in letteratura l'importanza di studi su ulteriori misure di esito, quali il funzionamento. Il presente studio ha valutato se un protocollo di TCC modulare riducesse il rischio di un primo episodio psicotico in un gruppo di giovani ad alto rischio a post-trattamento e follow-up rispettivamente di 6 e 14 mesi a confronto con trattamento di supporto psicologico di routine (*treatment as usual*). **Metodi.** Cinquantotto partecipanti (età media=25,51, 67,20% maschi) che soddisfacevano criteri per stati mentali a rischio alla Comprehensive Assessment of At-Risk-Mental States sono stati randomizzati a TCC o *treatment as usual*. Il protocollo di TCC ha incluso 30 sedute settimanali. **Risultati.** Nel gruppo TCC, il numero di giovani che ha sviluppato un primo episodio psicotico a follow-up è stato inferiore (n=4, 10,30%) a quello del gruppo di controllo (n=8, 27,60%), sebbene tale differenza sia risultata di significatività marginale [Log rank test  $\chi^2_{(1)} = 3,66, p=0,05$ ]. I giovani con funzionamento baseline più alto hanno ottenuto maggiori benefici al di là del tipo di percorso. **Conclusioni.** Anche nel contesto italiano, la TCC sembra efficace e promettente nel prevenire un primo episodio psicotico in giovani con stato mentale a rischio.

**PAROLE CHIAVE:** psicoterapia cognitivo-comportamentale, alto rischio di un primo episodio di psicosi, episodio psicotico, stato mentale a rischio, trial randomizzato controllato.

**SUMMARY. Aim.** In the last two decades, the interest of researchers and clinicians in preventing psychotic disorders has increased considerably. Research on prevention strategies in favour of young people classified as "at ultra-high risk of a first episode of psychosis" is still scarce, and in Italy no study is available. In addition to presenting subthreshold psychotic symptoms, this population of young people often reports poor functioning. Cognitive behavioural therapy (CBT) is the first-line strategy, but in the literature there is the need for research on further outcomes, such as functioning. The present study assessed whether a modular CBT protocol reduced the risk of first psychotic episode in a group of individuals at ultra-high risk of psychosis at 6-month post-treatment and 14-month follow-up compared to routine psychological support (*treatment as usual*). **Methods.** Fifty-eight participants (mean age=25.51, 67.20% males) who met criteria for at risk mental state at the Comprehensive Assessment of At-Risk-Mental States were randomized to CBT or *treatment as usual*. The CBT protocol included 30 weekly sessions. **Results.** In the CBT group, the number of participants who developed a first psychotic episode at follow-up was lower (n=4, 10.30%) than in the control group (n=8, 27.60%), although this difference was at a borderline significance level [Log rank test  $\chi^2_{(1)} = 3.66, p=0.05$ ]. Young individuals with higher baseline functioning achieved greater benefits irrespective of treatment condition. **Conclusions.** CBT seems an effective and promising strategy also in Italy in preventing a first psychotic episode in young individuals with at-risk mental state.

**KEY WORDS:** cognitive behavioural therapy, ultra-high risk of psychosis, psychotic episode, at-risk mental state, randomised controlled trial.

## INTRODUZIONE

Il tema della prevenzione delle psicosi stimola un acceso dibattito tra ricercatori e clinici<sup>1</sup>. Yung et al.<sup>2</sup> propongono una serie di criteri per l'identificazione di giovani "ad alto rischio" di un primo episodio di psicosi (*ultra-high risk of psychosis*), che comprende indici di stato e di tratto. I primi includono: a) sintomi psicotici sotto-soglia (ridotti in intensità/frequenza/durata); b) episodi psicotici intermittenti che vanno in remissione

spontanea in una settimana<sup>3</sup>. I secondi comprendono: a) familiarità per psicosi, espressa da una parentela di I grado; b) disturbo schizotipico di personalità associato a declino nel funzionamento<sup>3</sup>. Secondo una meta-analisi, i giovani tra 16 e 35 anni classificati "ad alto rischio" hanno una possibilità di sviluppare un primo episodio (*converter*) pari a 18% a 6 mesi, 22% a 1 anno, 29% e 36% a 2 e 3 anni<sup>4</sup>.

Vengono condotti trial che valutano varie forme terapeutiche, quali la terapia cognitivo-comportamentale (TCC), di-

*Terapia cognitivo-comportamentale per giovani ad alto rischio di un primo episodio di psicosi*

mostrata efficace strategia di prevenzione per questa popolazione di giovani<sup>5-11</sup>. Una meta-analisi evidenzia il numero ancora ridotto di studi di efficacia<sup>12</sup> e si rileva che un sottogruppo di giovani ad alto rischio continui a manifestare scarso funzionamento pur non avendo sviluppato un episodio psicotico<sup>13</sup>. Si suggeriscono ulteriori indicatori di esito, non focalizzati sui sintomi psicotici<sup>12,13</sup>. Un gruppo di esperti della European Psychiatric Association (EPA)<sup>14</sup> redige linee-guida sull'intervento precoce nelle psicosi definendo i criteri di Yung et al.<sup>2</sup> i più affidabili e la TCC come psicoterapia di prima linea<sup>14</sup>. Si osserva però l'importanza di nuovi studi che indagano aspetti che, pur correlati al rischio di primo episodio, riguardino anche il funzionamento e interventi modulari non solo su sintomi psicotici sotto-soglia<sup>15</sup>. Nel contesto italiano sono assenti studi su strategie di intervento per giovani ad alto rischio.

Il presente studio ha avuto l'obiettivo primario di valutare se un protocollo di TCC riducesse il rischio di primo episodio psicotico in giovani ad alto rischio dopo 6 (post-trattamento) e 14 mesi (follow-up) a confronto con un percorso di supporto psicologico di routine (*treatment as usual*) come condizione di controllo. L'indicatore primario di esito è stato il numero di partecipanti che ha sviluppato un primo episodio. L'obiettivo secondario è stato confrontare la TCC con il controllo sul funzionamento globale.

**METODO**

**Reclutamento e criteri di inclusione/esclusione**

I partecipanti sono stati reclutati con annunci cartacei o elettronici rivolti a professionisti di servizi pubblici. Sono stati inoltre reclutati giovani che, richiedendo una visita di valutazione presso i servizi, erano considerati dai professionisti come possibili candidati. Sono stati inclusi se di età tra 16 e 35 anni e soddisfacevano i criteri di "stato mentale a rischio" alla Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)<sup>3</sup>, intervista che indaga tre gruppi di sintomi tipici dello stato mentale a rischio (Tabella 1). I partecipanti sono stati esclusi se presentavano disturbi neurologici, ritardo mentale, autismo, disturbi psicotici o bipolari attuali/lifetime, ideazione suicidaria, se avevano già intrapreso TCC, assumevano antipsicotici, non avevano adeguata competenza nella lingua italiana. Un concomitante trattamento con antidepressivi o ansiolitici non è stato motivo di esclusione, a meno che il dosaggio fosse stabile durante lo studio.

Lo studio ha previsto i seguenti criteri di uscita: a) interruzione volontaria da parte del partecipante, libero di abbandonare lo studio in qualsiasi momento senza conseguenze negative per successivi percorsi terapeutici nel servizio cui afferiva; b) motivazioni relative alla sicurezza del partecipante giudicate dagli investigator (ovvero, il partecipante soddisfaceva un primo episodio o aveva sviluppato stabile ideazione suicidaria). I partecipanti che avevano sviluppato un primo episodio venivano inseriti in percorsi assistenziali di routine previsti per esordi psicotici dai servizi cui afferivano.

**Misure baseline**

I disturbi psichiatrici di asse I sono stati indagati con Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID-I;

Tabella 1. Stati mentali a rischio identificati dalla CAARMS.

Gruppi di sintomi		Intensità	Frequenza
APS intensità	Contenuto insolito del pensiero	3-5	3-6
	Idee non bizzarre	3-5	3-6
	Anomalie percettive	3-4	3-6
	Eloquio disorganizzato	4-5	3-6
APS frequenza	Contenuto insolito del pensiero	6	3
	Idee non bizzarre	6	3
	Anomalie percettive	5-6	3
	Eloquio disorganizzato	6	3
BLIPS	Contenuto insolito del pensiero	6	4-6
	Idee non bizzarre	6	4-6
	Anomalie percettive	5-6	4-6
	Eloquio disorganizzato	6	4-6

*Legenda.* APS= Attenuated Psychotic Symptoms; BLIPS= Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms; CAARMS= Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States.

SCID-I Italian)<sup>16,17</sup>. Il modulo sulle psicosi è stato somministrato anche a post-trattamento e follow-up. I disturbi di personalità sono stati indagati con Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Personality Disorders (SCID-II)<sup>18</sup>. La SCID-II valuta i disturbi di personalità secondo DSM-IV-TR. La versione italiana<sup>19</sup> ha mostrato buona affidabilità.

CAARMS, SCID-I e SCID-II sono state somministrate da due valutatori indipendenti, formati con tirocini sulla loro conduzione. I valutatori erano in cieco rispetto all'assegnazione alle condizioni di trattamento. Tutte le diagnosi sono state formulate dopo che è stato raggiunto consenso inter-rater. L'accordo inter-rater è stato raggiunto per tutti i partecipanti inclusi, eccetto due per i quali si erano osservate discrepanze nelle valutazioni sullo stato mentale a rischio. Questi sono stati esclusi con consenso di un terzo valutatore.

**Misure di esito primarie**

L'indicatore primario di esito è stato il numero di partecipanti che riportava primo episodio psicotico a post-trattamento o follow-up o qualsiasi disturbo psicotico/bipolare secondo DSM-IV-TR<sup>20</sup>. La diagnosi veniva attribuita con SCID-I e confermata dal

Positive And Negative Syndrome Scales (PANSS)<sup>21</sup>. Lo sviluppo di un primo episodio poteva essere rilevato anche nel momento in cui il terapeuta che svolgeva il trattamento, informava gli investigator del fatto che, probabilmente, si era verificata la transizione in psicosi richiedendo una valutazione.

### Misura di esito secondaria

La Global Assessment of Functioning scale (GAF)<sup>22</sup> indaga aspetti sintomatici oltre a quelli relazionali, sociali e occupazionali del funzionamento su scala da 1 a 100. Un punteggio più alto suggerisce minori sintomi e miglior funzionamento. La GAF è considerata misura gold standard di funzionamento globale nelle psicosi<sup>23</sup>.

### Disegno

Lo studio, condotto secondo lo Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT 2013)<sup>24</sup>, si è basato su un disegno randomizzato controllato di superiorità per gruppi paralleli in singolo cieco. I partecipanti classificati a baseline "ad alto rischio di un primo episodio di psicosi" sono stati assegnati casualmente a TCC o controllo. La condizione di controllo consisteva in 30 sedute settimanali individuali di supporto psicologico, mirate all'identificazione di problemi attuali del partecipante, a validazione, chiarificazione e confrontazione di pensieri ed emozioni, senza l'utilizzo di tecniche TCC sia per esperienze psicotiche sia per qualsiasi sintomatologia (per es., psicoeducazione su psychotic-like experience, ristrutturazione cognitiva). Le sedute di supporto psicologico nella condizione di controllo sono state effettuate da psicologi clinici (Figura 1).

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono state raccolte prima della randomizzazione. La sequenza di assegnazione casuale è stata creata da un programma computerizzato. Un ricercatore, indipendente rispetto allo studio, ha assegnato i partecipanti alle condizioni con randomizzazione a blocchi 1:1. La sequenza di randomizzazione è stata mascherata da un investigator indipendente, con il compito di inserire i numeri di assegnazione all'interno di buste e conservarli in luogo chiuso. Il mascheramento dell'assegnazione è stato garantito dal fatto che l'investigator non ha rivelato il codice di randomizzazione fino a quando il partecipante non fosse stato incluso, ovvero dopo la somministrazione delle misure baseline. È stata adottata una procedura in singolo cieco: le valutazioni baseline, post-trattamento e follow-up sono state condotte da valutatori indipendenti non a conoscenza dell'assegnazione. Una procedura in doppio cieco non è stata impiegata a causa della difficoltà di mantenere i partecipanti non a conoscenza delle assegnazioni.

### Procedura

La partecipazione allo studio era volontaria e non comportava compenso. A tutti i partecipanti che lo necessitavano, sono stati prescritti antidepressivi e ansiolitici secondo pratica clinica. Il case management della terapia farmacologica era a carico dello staff medico, non coinvolto nello studio, in cieco rispetto all'assegnazione, nel servizio cui il partecipante afferiva. Tutti i partecipanti inclusi dovevano sottoscrivere il consenso informato dopo che

erano state loro illustrate le finalità dello studio. I minorenni potevano prendere parte con sottoscrizione di entrambi i genitori o di figure che detenevano la patria potestà. Il consenso poteva essere ritirato in qualsiasi momento senza conseguenze. Il protocollo, in linea con la Dichiarazione di Helsinki, è stato approvato dal comitato etico istituzionale.

### Terapia cognitivo-comportamentale

La TCC è stata effettuata da psicologi clinici con quattro anni di esperienza su TCC ed esordi psicotici. La formazione era consistita in letture di manuali, partecipazione a conferenze, role-playing. Gli psicologi ricevevano supervisioni mensili da un supervisore certificato con 30 anni di esperienza in TCC.

Sono state previste 30 sedute individuali a cadenza settimanale, ciascuna di un'ora per 6 mesi, secondo un trattamento modulare manualizzato per giovani ad alto rischio<sup>11</sup>, la cui efficacia è stata valutata in precedenti studi<sup>7,10</sup>. L'obiettivo dell'intervento è ridurre lo stress provocato dalle esperienze straordinarie<sup>11</sup>. Il protocollo è stato adattato secondo Thompson et al.<sup>15</sup>, che hanno identificato le seguenti componenti: assessment, ingaggio, formulazione del caso, psicoeducazione, strategie TCC, trattamento di comorbidità (depressione, ansia), abilità sociali. Il protocollo di van der Gaag e al.<sup>11</sup> è stato suddiviso in fasi (Tabella 2) e arricchito con componenti mirate a ridurre sintomi depressivi, ansia, rimpugino e incrementare abilità sociali.

### Analisi dei dati

Il confronto tra gruppi su variabili demografiche e cliniche è stato svolto con ANOVA o test non-parametrici. L'indicatore di esito primario è stato analizzato con statistiche di sopravvivenza Kaplan-Meier e test log rank. I partecipanti persi a follow-up sono stati codificati in modo conservativo come non-converter. Sono stati calcolati i numeri di partecipanti che necessitavano di un trattamento per prevenire un episodio di psicosi (numbers needed to treat - NNT). I dati post-trattamento e follow-up sul funzionamento sono stati analizzati nei non-converter con ITT e tecnica LOCF. I cambiamenti nel tempo sono stati analizzati con ANCOVA a post-trattamento e follow-up, con i punteggi baseline GAF come covariata. Eta Quadrato ( $\eta^2$ ) è stato calcolato come effect size. Valori di 0,01, 0,06, 0,14 indicano effetto rispettivamente basso, medio e ampio<sup>25</sup>. Il livello di significatività scelto è stato 0,05. Le analisi sono state svolte con SPSS 21.00.

## RISULTATI

### Caratteristiche demografiche

Sono stati inclusi 58 partecipanti (età media 25,71 anni). Trentanove (67,20%) erano maschi. I due gruppi assegnati a TCC e controllo non sono risultati significativamente differenti nelle caratteristiche demografiche (Tabella 3).

*Terapia cognitivo-comportamentale per giovani ad alto rischio di un primo episodio di psicosi*

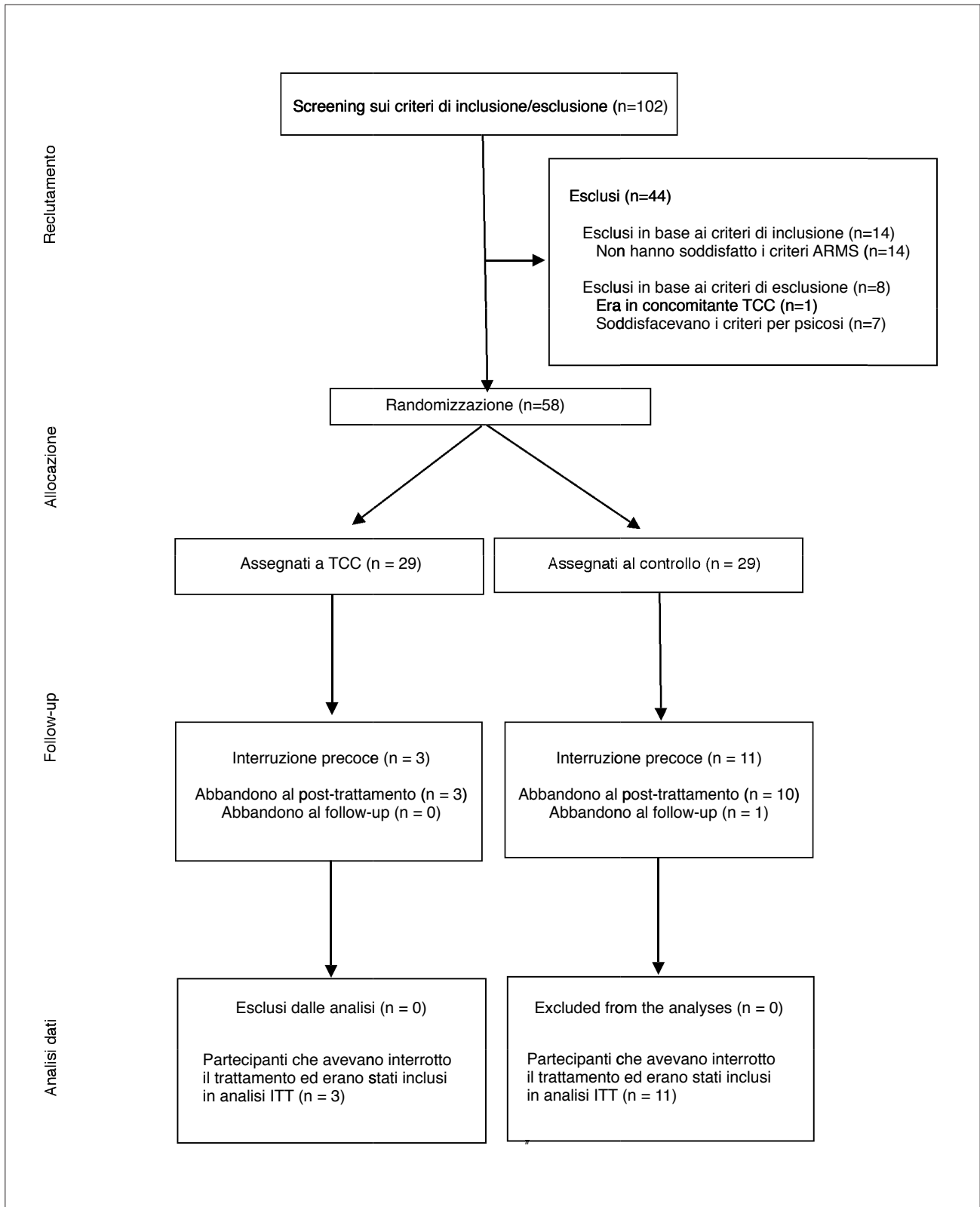


Figura 1. CONSORT flowchart dello studio.

Pozza A et al.

Tabella 2. Componenti della terapia cognitivo-comportamentale (TCC).		
Sessione	Fase	Componenti psicoterapeutiche
1	Introduzione e definizione degli obiettivi	Definizione dell'agenda della seduta Presentazione del modello ABC Discussione dei risultati delle interviste e dei questionari compilati in pre-trattamento Compilazione di diari di automonitoraggio Definizione degli obiettivi terapeutici Presentazione delle tecniche di TCC Richiesta al paziente di un feedback sulla seduta Messaggi-chiave da portare a casa Homework
2	Assessment	Revisione della seduta precedente Definizione dell'agenda della seduta Compilazione dei diari di automonitoraggio Identificazione delle situazioni-trigger Automonitoraggio dei sintomi Esplorazione dei pensieri automatici, credenze intermedie, assunzioni di base Freccia discendente Homework
3	Assessment	Revisione della seduta precedente Definizione dell'agenda della seduta Incontro con familiari e caregiver Richiesta ai familiari di un feedback sulla seduta Homework
4	Ingaggio	Revisione della seduta precedente Definizione dell'agenda della seduta Formulazione del caso Richiesta al paziente di un feedback sulla seduta Homework
5-7	Normalizzazione delle esperienze psicotiche	Definizione dell'agenda della seduta Normalizzazione e psicoeducazione sulle esperienze psicotiche Informazioni sulla <i>dopamine sensitization</i> Materiale terapeutico cartaceo o elettronico Flashcard Richiesta al paziente di un feedback sulla seduta Homework
8-12	Ristrutturazione cognitiva e metacognitiva	Definizione dell'agenda della seduta Introduzione delle distorsioni cognitive Ristrutturazione cognitiva e metacognitiva Identificazione di spiegazioni alternative e pensieri più funzionali Training attentivo Homework
13-15	Ristrutturazione cognitiva e metacognitiva	Definizione dell'agenda della seduta Costruzione della gerarchia Esposizione ed esperimenti comportamentali Richiesta al paziente di un feedback sulla seduta Homework
16	Abilità di riconoscimento e gestione delle emozioni	Definizione dell'agenda della seduta Normalizzazione e psicoeducazione sulle emozioni Materiali cartacei o elettronici sulle emozioni Homework
17	Abilità di riconoscimento e gestione delle emozioni	Definizione dell'agenda della seduta Tecniche di rilassamento (respirazione diaframmatica e rilassamento muscolare progressivo) Materiali terapeutici cartacei o elettronici Flashcard Richiesta al paziente di un feedback sulla seduta Messaggi-chiave da portare a casa Homework

(Segue)

*Terapia cognitivo-comportamentale per giovani ad alto rischio di un primo episodio di psicosi*

(Segue) - Componenti della terapia cognitivo-comportamentale (TCC).

Sessione	Fase	Componenti psicoterapeutiche
18-19	Intervento sui sintomi depressivi	Definizione dell'agenda della seduta Distorsioni cognitive della depressione Ristrutturazione delle credenze depressive Grafici e diari dell'umore Esperimenti comportamentali Riattivazione comportamentale Attività piacevoli Flashcard Homework
20-21	Intervento sui sintomi depressivi	Definizione dell'agenda della seduta Intervento sulla procrastinazione Training auto-istruzionale Homework
22-25	Intervento su rimuginio	Definizione dell'agenda della seduta Problem solving Time for worry Flashcard Homework
26-29	Intervento su ansia sociale	Definizione dell'agenda della seduta Psicoeducazione sull'assertività e le abilità sociali Compilazione dei diari di assertività Role playing per le abilità sociali Esposizioni a situazioni sociali Esercizi di assertività Esercizi per l'autostima Flashcard Homework
30	Prevenzione della ricaduta	Sintesi del percorso terapeutico Identificazione dei segnali precoci di allarme di ricaduta Introduzione dei concetti di lapse e relapse Strategie di fronteggiamento dei lapse
31	Booster session	Revisione del percorso terapeutico Revisione della formulazione del caso Revisione della psicoeducazione sulle esperienze psicotiche sottosoglia Revisione della ristrutturazione cognitiva e metacognitiva Compilazione dei diari ABC sulle situazioni-trigger Homework
32	Booster session	Revisione del concetto di assertività Compilazione dei diari ABC su situazioni-trigger recenti Richiesta al paziente di un feedback sulla seduta Messaggi-chiave da portare a casa Homework Conclusione

**Caratteristiche cliniche baseline**

Nel gruppo totale, tutti i partecipanti riportavano APS intensità/frequenza, 3 (5,20%) BLIPS e 8 (13,80%) familiarità di psicosi o disturbo schizotipico di personalità (Tabella 4). Venti (34,50%) avevano un disturbo d'ansia, 27 (46,60%) avevano un disturbo dell'umore unipolare. La diagnosi di asse I con maggior frequenza è stata distimia (n=18, 31%), seguita da disturbo ossessivo-compulsivo (n=12, 20,70%).

Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nel numero di partecipanti che alla CAARMS riportavano APS (in entrambi i gruppi il 100%), BLIPS [ $\chi^2_{(1)}=0,35$ , p=0,55] e vulnerabilità di tratto [ $\chi^2_{(1)}=0,58$ , p=0,44]. I due gruppi non sono risultati significativamente differenti nel numero di partecipanti con disturbo dell'umore unipolare [ $\chi^2_{(1)}=0,62$ , p=0,43], disturbo d'ansia [ $\chi^2_{(1)}=0,30$ , p=0,58], uno

o più disturbi di personalità [ $\chi^2_{(1)}=1,73$ , p=0,18], disturbo schizotipico/schizoide di personalità [ $\chi^2_{(1)}=1,50$ , p=0,22], uso attuale di cannabis [ $\chi^2_{(1)}=0,89$ , p=0,34]. I due gruppi non differivano nel numero di partecipanti che assumevano antidepressivi [ $\chi^2_{(1)}=0,27$ , p=0,59] e ansiolitici [ $\chi^2_{(1)}=1,61$ , p=0,20].

**Partecipanti che hanno abbandonato lo studio (drop-out)**

In totale 13 partecipanti (22,40%) hanno abbandonato lo studio prima del post-trattamento. Questi sono stati considerati drop-out. In questo sottogruppo, il numero medio di sedute effettuate è stato 4,92 (range=2-11). Il numero di femmine nei drop-out è stato significativamente maggiore rispetto a coloro che hanno completato il post-trattamento



Tabella 3. Caratteristiche demografiche.

	Totale M (SD; range)	TCC M (SD; range)	Controllo M (SD; range)	$\chi^2_{(df)} / F_{(df)}$
Età (anni)	25,71 (6; 16-35)	25,41 (6,12; 16-35)	26 (5,97; 16-35)	0,13 <sub>(1,56)</sub>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sesso				0,78 <sub>(1)</sub>
Maschi	39 (67,20)	19 (65,50)	20 (69)	
Femmine	19 (32,80)	10 (34,50)	9 (31)	
Nazione di nascita				0,15 <sub>(1)</sub>
Italia	51 (87,90)	26 (89,70)	25 (86,20)	
Europa dell'Est	1 (1,70)	0	1 (3,40)	
Europa Centrale/ del Nord	3 (5,20)	0	3 (10,30)	
Africa	2 (3,40)	2 (6,90)	0	
America del Sud	1 (1,70)	1 (3,40)	0	
Stato civile				0 <sub>(1)</sub>
Nubile/ celibe	54 (93,10)	27 (93,10)	27 (93,10)	
Coniugato/a	4 (6,90)	2 (6,90)	2 (6,90)	
Status occupazionale				3,23 <sub>(1)</sub>
Studente/ essa	19 (32,80)	12 (41,40)	7 (24,10)	
Occupato/a	12 (20,70)	7 (24,10)	5 (17,20)	
Disoccupato/a	27 (46,60)	10 (34,50)	17 (58,60)	
Livello di istruzione				2,06 <sub>(1)</sub>
Diploma scuole secondarie I grado	20 (34,50)	7 (24,10)	13 (44,80)	
Diploma scuole secondarie II grado	29 (50)	17 (58,60)	12 (41,40)	
Laurea	9 (15,50)	5 (17,20)	4 (13,80)	

(completer) [ $\chi^2_{(1)}=10,11, p<0,001$ ]. I drop-out e i completer non differivano per età [Mann Whitney U=270, p=0,67], un disturbo non psicotico di asse I [ $\chi^2_{(1)}=0,04, p=0,94$ ], disturbi d'ansia [ $\chi^2_{(1)}=0,10, p=0,75$ ], disturbi dell'umore unipolari [ $\chi^2_{(1)}=0,44, p=0,50$ ], disturbi di personalità [ $\chi^2_{(1)}=0,01, p=0,97$ ] uso di cannabis [ $\chi^2_{(1)}=0,67, p=0,41$ ], intensità di sintomi psicotici positivi sotto-soglia [ $F_{(1,56)}=0,07, p=0,79$ ] o frequenza dei medesimi [ $F_{(1,56)}=0,28, p=0,59$ ] e funzionamento globale [ $F_{(1,56)}=1,29, p=0,26$ ].

### Efficacia di TCC su misure primarie di esito

Nel gruppo TCC il tempo medio di sopravvivenza è stato 445,46 giorni (95% IC: 407,37-483,55); nel controllo è stato 410,24 giorni (95% IC: 350,39-470,09). Il valore di odds ratio è risultato di 0,30 (95% IC: 0,07-1,28). Nel gruppo totale, si è evidenziato un numero di 7 partecipanti (12,10%) a post-trattamento e 11 (19%) a follow-up che hanno riportato un primo episodio di psicosi. Nel controllo si è osservato un numero di 6 partecipanti (20,70%) a post-trattamento e 8 (27,60%) a follow-up, che hanno sviluppato un primo episodio. Nelle analisi di sopravvivenza, coloro che sono stati persi a post-trattamento o follow-up sono stati classificati in modo cumulativo come non-converter. La curva Kaplan-Meier (Figura 2) ha mostrato una differenza tra partecipanti assegnati a TCC e a controllo (Log rank test  $\chi^2_{(1)}=3,66, p=0,05$ ), sebbene a livello marginale di significatività. Il numero necessario di partecipanti da trattare (NNT) per prevenire in modo cumulativo la conversione in psicosi a follow-up è stato di 5,88: in media, 6 partecipanti dovevano essere trattati con TCC per prevenire la transizione in psicosi in un partecipante in più rispetto al controllo.

Nei partecipanti che hanno soddisfatto criteri di conversione in psicosi, le categorie diagnostiche erano episodio psicotico breve (n=5, 8,60%), disturbo schizoaffettivo (n=2, 3,40%), disturbo psicotico non altrimenti specificato (n=1, 1,70%), schizofrenia sottotipo disorganizzato (n=1, 1,70%), episodio maniacale (n=1, 1,70%). Tutti i partecipanti che hanno soddisfatto criteri di conversione a post-trattamento o follow-up, soddisfacevano i criteri per psicosi alla PANSS.

### Efficacia di TCC su funzionamento globale

È emerso un effetto principale significativo dei punteggi baseline a GAF su quelli a post-trattamento con effect size ampio [ $F=13,65, p<0,01, \eta^2= 0,22, \beta=0,75, t=2,93, p<0,01$ ], mentre non si è evidenziato un effetto di interazione tra tali punteggi e l'assegnazione al gruppo né un effetto principale

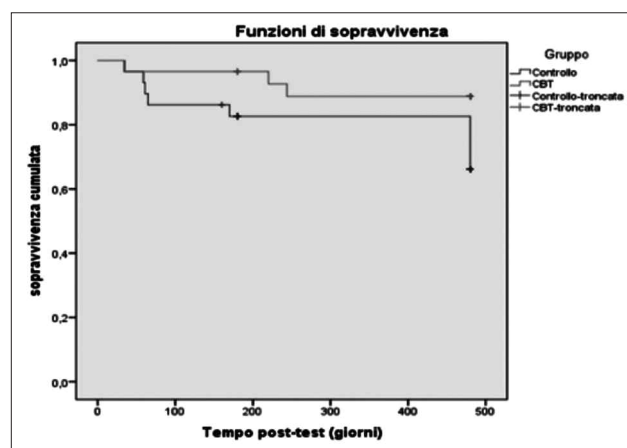


Figura 2. Curve di sopravvivenza e conversione in psicosi in TCC e controllo a 14 mesi.

*Terapia cognitivo-comportamentale per giovani ad alto rischio di un primo episodio di psicosi*

Tabella 4. Caratteristiche cliniche al baseline.

	Totale (n= 58)	TCC (n= 29)	Controllo (n= 29)	$\chi^2_{(df)} / t_{(df)}$
	n (%)	n (%)	n (%)	
Disturbi asse I	45 (77,60)	21 (72,40)	24 (82,80)	0,89 <sub>(1)</sub>
Tipologie di disturbi asse I				
Disturbo d'ansia generalizzata	6 (10,30)	4 (13,80)	2 (6,90)	
Disturbo distimico	18 (31)	11 (37,90)	7 (24,10)	
Disturbo ossessivo-compulsivo	12 (20,70)	7 (24,10)	5 (17,20)	
Disturbo di panico	7 (12,10)	4 (13,80)	3 (10,30)	
Agorafobia	5 (8,60)	1 (3,40)	4 (13,80)	
Fobia sociale	5 (8,60)	4 (13,80)	4 (3,40)	
Disturbo depressivo	8 (13,80)	4 (13,80)	4 (13,80)	
Disturbi alimentari	2 (3,40)	0	2 (6,90)	
Fobie specifiche	2 (3,40)	0	2 (6,90)	
Ipocondria	2 (3,40)	0	2 (6,90)	
Abuso di alcol	1 (1,70)	0	1 (3,40)	
Gioco d'azzardo	1 (1,70)	0	1 (3,40)	
Disturbi personalità				1,73 <sub>(1)</sub>
Schizoide/schizotipico	14 (24,10)	5 (17,20)	9 (31)	1,50 <sub>(1)</sub>
Evitante	6 (10,30)	4 (13,80)	2 (6,90)	
Dipendente	5 (8,60)	2 (6,90)	3 (10,30)	
Borderline	4 (6,90)	1 (3,40)	3 (10,30)	
Ossessivo compulsivo	3 (5,20)	1 (3,40)	2 (6,90)	
Paranoide	1 (1,70)	0	1 (3,40)	
Uso di cannabis	13 (22,40)	5 (17,20)	8 (27,60)	0,89 <sub>(1)</sub>
CAARMS sottogruppi				
APS intensità	58 (100)	29 (100)	29 (100)	0 <sub>(1)</sub>
APS frequenza	58 (100)	29 (100)	29 (100)	0 <sub>(1)</sub>
BLIP	3 (5,20)	2 (6,90)	1 (3,40)	0,35 <sub>(1)</sub>
Gruppo vulnerabilità di tratto	8 (13,80)	3 (10,30)	5 (17,20)	0,58 <sub>(1)</sub>
Antidepressivi	32 (55,20)	17 (58,60)	15 (51,70)	0,27 <sub>(1)</sub>
Benzodiazepine	10 (17,20)	3 (10,30)	7 (24,10)	1,61 <sub>(1)</sub>

del gruppo. I partecipanti con livello di funzionamento baseline più elevato riportavano punteggi più elevati al GAF al post-trattamento al di là dell'assegnazione al gruppo. Non sono risultati significativi né gli effetti principali del gruppo o dei punteggi baseline GAF né l'effetto di interazione sui punteggi GAF a follow-up.

## DISCUSSIONE

Il presente studio ha indagato l'efficacia di TCC modulare per giovani ad alto rischio di psicosi, con l'obiettivo di prevenire un primo episodio a 6 e 14 mesi. Cinquantotto partecipanti sono stati randomizzati a TCC o supporto psicologico.



L'età media è risultata più alta rispetto allo studio di van der Gaag et al.<sup>10</sup>, nel quale era 22,9 anni, e a quello di Stain et al.<sup>9</sup>, in cui era 16,47. Tutti i partecipanti hanno riportato sintomi APS baseline, mentre un sottogruppo anche BLIP (5,20%) o familiarità per psicosi/disturbo schizotipico di personalità (13,80%). Questo dato è risultato coerente con lo studio di Stain et al.<sup>9</sup>. Il numero di drop-out totale (22,40%) è stato inferiore a Stain et al.<sup>9</sup> (53%), ma più alto di van der Gaag et al.<sup>10</sup>, nel quale era 13,77%. Una potenziale spiegazione è che in Stain et al.<sup>9</sup> era stata inclusa una coorte mediamente più giovane. Per quanto riguarda la discrepanza con van der Gaag et al.<sup>10</sup>, una spiegazione potrebbe essere che quello studio aveva confrontato un protocollo generico di TCC con uno specifico per stati a rischio; l'utilizzo di componenti di TCC potrebbe aver ridotto il drop-out, dato che nel presente trial la TCC è stata confrontata con treatment as usual. Nel gruppo totale il numero medio di sedute alle quali i drop-out hanno preso parte è stato relativamente basso<sup>5</sup>. Questo suggerisce che nei giovani con stati a rischio l'abbandono della terapia avviene nelle prime fasi; si richiedono ulteriori strategie per rafforzare la motivazione e prevenire l'abbandono precoce.

Nel gruppo totale il genere femminile è risultato associato a maggior drop-out, in contrasto con precedenti studi, in cui le femmine manifestavano miglior funzionamento e più funzionali comportamenti di richiesta di aiuto rispetto ai maschi<sup>26</sup>. È stato indagato il ruolo nel drop-out di altre variabili in base alla letteratura<sup>27</sup>, quali disturbi di personalità, uso di cannabis, funzionamento e sintomi psicotici sottosoglia, che però non sono risultate associate ad abbandono precoce. Le differenze di genere nel drop-out potrebbero essere legate ad altre variabili cliniche non misurate, quali sintomi depressivi o bias cognitivi psicotici<sup>28-30</sup>. Questa ipotesi potrebbe suggerire di inserire misure di questi outcome in studi futuri. È possibile che l'abbandono precoce sia invece legato a temporaneo miglioramento sintomatico nelle femmine o a fattori protettivi in queste ultime quali maggior supporto sociale<sup>26</sup>.

Il numero di partecipanti che hanno interrotto la terapia è risultato significativamente inferiore nel gruppo TCC (10,30%) rispetto al controllo (34,50%). Questo suggerisce che un protocollo modulare riduce l'abbandono in una popolazione spesso difficile da ingaggiare a causa del ridotto insight o sintomi negativi che interferiscono con la partecipazione al trattamento. L'abbandono precoce è un fenomeno complesso nelle psicosi<sup>12</sup>; nel presente studio sono state adottate strategie per ottimizzare la flessibilità del percorso, come svolgere le sedute a casa per i casi che manifestavano difficoltà di spostamento a causa di agorafobia.

Nel gruppo TCC nessuna delle variabili cliniche prese in esame è risultata un predittore di drop-out. Il numero ridotto di partecipanti in TCC ha impedito di condurre analisi aggiuntive. Si suggeriscono studi futuri su ulteriori variabili potenzialmente correlate con abbandono precoce di TCC.

Il tasso di transizione generale è risultato 19%, superiore a quello di trial nei quali si attesta tra 5 e 9%<sup>5,8-9</sup> e quello dell'EDIE-NL trial di van der Gaag et al.<sup>10</sup>, pari a 16%. Alcune differenze tra gli studi potrebbero spiegare questa discrepanza: in Stain et al.<sup>9</sup> l'ampiezza del follow-up era 12 mesi, mentre nell'EDIE-NL 18. Inoltre, Stain et al.<sup>9</sup> hanno incluso una coorte più giovane. Un'altra spiegazione potrebbe essere che nel presente studio i partecipanti erano stati reclutati con invii da professionisti di salute mentale, mentre nell'EDIE-NL<sup>10</sup> tramite screening con Prodromal Questionnai-

re (PQ)<sup>31</sup> di giovani che richiedevano una prima visita; in seguito l'identificazione dei casi a rischio avveniva con CAARMS. Differenze nel reclutamento si associano a diverse stime di transizione: i partecipanti reclutati con screening sarebbero più inclini a sviluppare psicosi rispetto a quelli reclutati con invio<sup>32</sup>. D'altra parte, i tassi di conversione nel presente studio sono risultati in linea con altri studi, pari a 6-20%<sup>6</sup> e 10-21%<sup>33</sup> e inferiori a Morrison et al.<sup>8</sup>, 22%.

Nel presente studio la TCC era associata a rischio di transizione inferiore rispetto al controllo, sebbene con una differenza marginale. In media 6 partecipanti dovevano essere trattati con TCC per prevenire la conversione in un partecipante in più.

Non è stato riscontrato un effetto principale dell'assegnazione al gruppo sul funzionamento globale: la TCC potrebbe non aver prodotto risultati migliori rispetto ai colloqui di supporto, in linea con van der Gaag et al.<sup>10</sup>, che non avevano benefici aggiuntivi sul funzionamento. Questo aspetto evidenzia l'importanza di integrare nel protocollo nuovi moduli sul funzionamento.

## LIMITI E CONCLUSIONI

È opportuno evidenziare alcuni limiti. Una prima possibile fonte di bias è stata la mancanza di una procedura di screening nella selezione dei partecipanti che richiedevano valutazione psichiatrica/psicologica. Questo potrebbe aver influenzato l'identificazione di casi visto che sono stati reclutati solo giovani individuati con invio. Studi futuri dovranno integrare il reclutamento con lo screening. Un ulteriore limite riguarda l'ampiezza campionaria, relativamente ridotta. Altro aspetto riguarda la composizione dei due gruppi rispetto a variabili che potrebbero incrementare il rischio di conversione, ovvero la combinazione di un disturbo schizotipico di personalità con l'uso di cannabis/alcol. Recenti studi rilevano come l'attuale popolazione di pazienti con psicosi sarebbe minore dell'8% in assenza di uso di cannabinoidi<sup>34</sup>. È opportuno osservare che nel presente studio non vi fossero differenze significative tra i due gruppi nel numero di partecipanti con disturbo schizotipico/schizoide o con uso di cannabis. La combinazione fra tratti schizotipici e uso di cannabinoidi/alcol tende a favorire l'esordio di esperienze psicotiche, incrementando l'incidenza di sintomi psicotici in età giovanile nelle popolazioni ad alto rischio<sup>35,36</sup>. Si suggerisce pertanto, che ricerche future escludano partecipanti che fanno uso di cannabis/alcol, al fine di ridurre un potenziale bias nel rischio di conversione. Altra criticità è la finestra di follow-up: studi futuri dovranno introdurre valutazioni a maggior distanza, dato che il rischio medio di transizione incrementa da 21,7 a 35,8 oltre 2 anni<sup>1</sup>. Il reclutamento è avvenuto presso servizi di salute mentale di secondo livello; studi futuri potrebbero estenderlo a setting primari. Una prospettiva futura riguarda anche l'indagine sull'efficacia della TCC sui sottotipi di sintomi psicotici sottosoglia rilevati dalla CAARMS.

In conclusione, il presente studio amplia le conoscenze sugli interventi per giovani a rischio di psicosi, ancora ridotte in Italia. La TCC, in forma modulare, sembra promettente nel prevenire un primo episodio, anche se la differenza marginale nel numero di partecipanti che sviluppano psicosi e il ridotto effetto sul funzionamento, suggeriscono l'indagine sull'integrazione di ulteriori strategie.

*Terapia cognitivo-comportamentale per giovani ad alto rischio di un primo episodio di psicosi*

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 107-20.
2. Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, et al. Testing the ultra high risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res* 2006; 84: 57-66.
3. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS). *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 964-71.
4. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 220-9.
5. Addington J, Epstein I, Liu L, French P, Boydell KM, Zipursky RB. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2011; 125: 54-61.
6. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 22-9.
7. Ising HK, Kraan TC, Rietdijk J, et al. Four-year follow-up of cognitive behavioral therapy in persons at ultra-high risk for developing psychosis: the Dutch early detection intervention evaluation (EDIE-NL) trial. *Schizophr Bull* 2016; 42: 1243-52.
8. Morrison AP, French P, Stewart S, et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344: e2233.
9. Stain HJ, Bucci S, Baker AL, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy versus non-directive reflective listening for young people at ultra-high risk of developing psychosis: The detection and evaluation of psychological therapy (DEPTh) trial. *Schizophr Res* 2016; 176: 212-9.
10. van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J, et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull* 2012; 38: 1180-8.
11. Van der Gaag M, Nieman D, Van den Berg D. CBT for those at risk of a first episode psychosis: evidence-based psychotherapy for people with an 'at Risk Mental State'. New York, NY: Routledge, 2013.
12. Van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013; 149: 56-62.
13. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry* 2013; 168: 800-5.
14. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015; 30: 388-404.
15. Thompson E, Millman ZB, Okuzawa N, et al. Evidence-based early interventions for individuals at clinical high risk for psychosis: a review of treatment components. *J Nerv Ment Dis* 2015; 203: 342-51.
16. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Firenze: Giunti OS, 1997.
17. Mazzi F, Morosini P, De Girolamo G, Lussetti M, Guaraldi GP. SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Italian Edition). Firenze: Giunti OS, 2000.
18. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II personality disorders (SCID-II). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1997.
19. Maffei C, Fossati A, Agostoni I, et al. Interrater reliability and internal consistency of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II), Version 2.0. *J Pers Disord* 1997; 11: 279-84.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
21. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *British J Psychiatry* 1989; 155: 59-65.
22. Startup M, Jackson MC, Bendix S. The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Clin Psychol* 2002; 41: 417-22.
23. Schwartz RC. Concurrent validity of the Global Assessment of Functioning Scale for clients with schizophrenia. *Psychol Rep* 2007; 100: 571-4.
24. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; 158: 200-7.
25. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ, England: Lawrence Erlbaum Associates, 1997.
26. Barajas A, Ochoa S, Obiols JE, Lalucat-Jo L. Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: a comprehensive literature review. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015: 430735.
27. Willhite RK, Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J, O'Brien MP, Cannon TD. Gender differences in symptoms, functioning and social support in patients at ultra-high risk for developing a psychotic disorder. *Schizophr Res* 2008; 104: 237-45.
28. Rietdijk J, Ising HK, Dragt S. Depression and social anxiety in help-seeking patients with an ultra-high risk for developing psychosis. *Psychiatr Res* 2013; 209: 309-13.
29. Cowan HR, McAdams DP, Mittal VA. Core beliefs in healthy youth and youth at ultra high-risk for psychosis: dimensionality and links to depression, anxiety, and attenuated psychotic symptoms. *Dev Psychopathol* 2018; 6: 1-14.
30. Pozza A, Dettore D. The CBQ-p: a confirmatory study on factor structure and convergent validity with psychotic-like experiences and cognitions in adolescents and young adults. *BPA Applied Psychology Bulletin* 2017; 65: 58-69.
31. Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, Cannon TD. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr Res* 2005; 79: 117-25.
32. Rietdijk J, Klaassen R, Ising H, et al. Detection of people at risk of developing a first psychosis: comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126: 21-30.
33. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with sub-threshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921-8.
34. Bersani G, Iannitelli A. La legalizzazione della cannabis: tra irresponsabilità politica e deresponsabilizzazione degli psichiatri. *Riv Psichiatr* 2015; 50: 195-8.
35. Stirling J, Barkus EJ, Nabosi L, et al. Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. *Psychopathology* 2008; 41: 371-8.
36. Vitali M, Sorbo F, Mistretta M, et al.; Interdisciplinary Study Group CRARL - SITAC - SIPaD - SITD - SIPDip. Dual diagnosis: an intriguing and actual nosographic issue too long neglected. *Riv Psichiatr* 2018; 53: 154-9.