

BJPsych

Advances

Continuing professional development in psychiatry

Italian translation of:

At-risk mental state for psychosis: identification and current treatment approaches

Andrew Thompson, Steven Marwaha and Matthew R. Broome

BJPsych Advances, 2016, 22, 186–193

doi: 10.1192/apt.bp.115.015487

Reprints/permissions To obtain reprints or permission to reproduce material from this article,
please write to permissions@rcpsych.ac.uk

© The Royal College of Psychiatrists 2016

Stati mentali a rischio di psicosi: identificazione e strategie attuali di trattamento

Andrew Thompson, Steven Marwaha e Matthew R. Broome

ARTICOLO

RIASSUNTO

Il concetto di “stato mentale a rischio di psicosi” è nato da ricerche precedenti che tentavano di identificare un presunto prodromo psicotico. In questo articolo sintetizziamo gli attuali criteri utilizzati per identificare individui “a rischio”, come i criteri *ultra-high-risk* (UHR), e l’ulteriore identificazione di importanti fattori di rischio clinico o marcatori biologici per migliorare la predizione di chi potrebbe sviluppare un disturbo psicotico. Trattiamo anche di importanti aspetti etici circa la classificazione e il trattamento di individui a rischio, di attuali *trial* di trattamento in quest’area e di che tipo di trattamento i servizi attuali possono offrire.

OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO

- Comprendere lo sviluppo, la definizione e l’uso di strumenti volti a identificare un presunto prodromo psicotico o uno “stato mentale a rischio”
- Riconoscere le problematiche etiche nell’identificazione e trattamento di individui con uno “stato mentale a rischio” di psicosi
- Considerare le opzioni di trattamento alla luce delle questioni etiche, dei *trial* di ricerca e di ciò che i servizi attuali possono offrire

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno

Tentativi di identificare i prodromi nelle psicosi non sono nuovi. Il tema di poter essere in grado di prevenire l’insorgenza della schizofrenia e altri disturbi psicotici attraverso il riconoscimento e l’intervento nella fase prodromica è un obiettivo di cui si discute da tempo (Sullivan 1927). Mezzo secolo fa Chapman e collaboratori delinearono retrospettivamente i sintomi di sviluppo della schizofrenia (Chapman 1966; Yung 1996). Si tratta spesso di sintomi non specifici come depressione, ansia e disturbi del sonno, e/o di sintomi psicotici abbozzati o non pienamente strutturati.

In questo articolo riassumeremo il lavoro fatto sino ad ora sui tentativi di identificare prospetticamente il prodromo, concentrandoci sul cosiddetto gruppo degli “stati mentali a rischio”, compresa l’efficacia degli interventi. Questo tema è attualmente importante per gli psichiatri del Regno Unito dal momento che i nuovi obiettivi di salute mentale per le psicosi includono questo gruppo, quindi i servizi per questi pazienti potrebbero diventare più diffusi (Marwaha 2016).

Identificazione di un presunto prodromo

A metà degli anni ‘90 i ricercatori cercarono di caratterizzare o identificare un “presunto prodromo” di psicosi in un’ottica prospettica. Questo tentativo nacque sulla scorta di una critica alla categoria di prodromo del DSM-III, del nascente paradigma dell’intervento precoce nelle psicosi e da ulteriori resoconti retrospettivi di sintomi prodromici in pazienti con primo episodio psicotico. Ciò condusse all’idea che l’identificazione di uno stato mentale a rischio di psicosi, basato su alcuni dei sintomi prodromici riportati, sarebbe potuto essere utile al fine di predire il successivo sviluppo di un disturbo psicotico. L’obiettivo era quello di identificare un gruppo ad imminente alto rischio di disturbo psicotico, utilizzando una combinazione di fattori di rischio genetici e clinici (Yung 2003). Da allora, sono stati sviluppati criteri per tentare di identificare questo gruppo, come i criteri di rischio ultra alto (*ultra-high-risk* (UHR) *criteria*) (Yung 2004a) o i simili criteri di alto rischio clinico (*clinical high-*

Andrew Thompson è *Associate Clinical Professor* di Psichiatria all’Università di Warwick e Primario Psichiatra nel Servizio per l’intervento precoce nelle psicosi del nord Warwickshire. Ha lavorato in passato nel servizio *Personal Assessment and Crisis Evaluation* (PACE) a Melbourne, un ambulatorio con finalità di ricerca per pazienti a rischio di psicosi. I suoi interessi di ricerca includono i fattori di rischio e i marcatori biologici per lo sviluppo di psicosi.

Steven Marwaha è *Associate Clinical Professor* all’Università di Warwick e Primario Psichiatra a Coventry. I suoi interessi di ricerca riguardano l’intervento precoce nei disturbi bipolari e l’identificazione di fattori di rischio per i disturbi bipolari. **Matthew R. Broome** è *Senior Clinical Research Fellow* all’Università di Oxford e *Honorary Associate Clinical Professor* di Psichiatria all’Università di Warwick. Lavora come Primario Psichiatra nel servizio per l’intervento precoce nelle psicosi di Oxford. Ha precedentemente lavorato nel servizio *OASIS* per persone a rischio di psicosi a Londra si interessa degli aspetti etici degli stati a rischio e i marcatori biologici predittori di psicosi. **Corrispondenza** Dr Andrew Thompson, Division of Mental Health and Wellbeing, Warwick Medical School, Gibbet Hill, Coventry CV47AL, UK. E-mail andrew.d.thompson@warwick.ac.uk

[†]Titolo originale: ‘At-risk mental state for psychosis: identification and current treatment approaches’, *BJPsych Advances*, 2016, **22**, 186–193. Traduzione della Dr.ssa Giulia Rioli, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. © The Royal College of Psychiatrists.

E’ noto da tempo che la maggioranza dei disturbi psicotici non si sviluppa *de novo*. Vi è immancabilmente un periodo di sintomi non specifici o sottosoglia, o “prodromo”, precedente l’insorgenza di una psicosi franca. In medicina, un prodromo è un sintomo precoce (o un insieme di sintomi) che potrebbe indicare l’inizio di una malattia prima che insorgano sintomi specifici. Un esempio tipico potrebbe essere quello del morbillo, descritto come caratterizzato da un prodromo di 3–4 giorni costituito da sintomi non specifici come febbre, rinite, congiuntivite e tosse. Questo periodo è seguito da un rash cutaneo specifico, che rende così possibile la diagnosi definitiva.

risk (CHR) criteria) (Miller 2003); coloro i quali soddisfano questi criteri sono ritenuti portatori di uno stato mentale a rischio (*at-risk mental state, ARMS*) di psicosi.

In questo articolo utilizzeremo i criteri UHR per identificare questo gruppo, dal momento che sono stati i primi criteri ad essere stati sviluppati (al servizio *Personal Assessment and Crisis Evaluation* (PACE) a Melbourne, in Australia) e sono i più comunemente usati nel Regno Unito. I criteri sono stati nominati criteri di rischio ultra alto per distinguere questo gruppo clinico di soggetti richiedenti attivamente aiuto da altre popolazioni ad alto rischio come quelle a rischio genetico.

In breve, i criteri UHR (Box 1) comprendono tre gruppi:

- sintomi psicotici attenuati, *attenuated psychotic symptoms* (APS): presenza di sintomi psicotici attenuati (sottosoglia per la diagnosi di disturbo psicotico) nei precedenti 12 mesi
- sintomi psicotici brevi limitati intermittenti, *brief limited intermittent psychotic symptoms* (BLIPS): una storia di sintomi psicotici brevi autolimitanti nei precedenti 12 mesi, che si risolvono spontaneamente (entro 7 giorni)
- gruppo con vulnerabilità di tratto, *trait vulnerability group*: vulnerabilità genetica per un disturbo psicotico (disturbo schizotipico di personalità o storia familiare di disturbi psicotici nei parenti di primo grado).

Un calo nel funzionamento o un persistente funzionamento a basso grado per almeno 1 mese nei 12 mesi precedenti è richiesto in tutti e tre i gruppi. Anche l'età è un criterio, dal momento che si focalizza su coloro che sono nel periodo a più alto rischio epidemiologico per lo sviluppo di psicosi. Alla clinica PACE di Melbourne, la fascia di età rappresentata è attualmente tra i 15 e i 25 anni e la maggior parte della letteratura citata di seguito è rivolta a questa giovane popolazione.

I primi studi ad utilizzare questi criteri mostravano che essi identificavano un gruppo ad alto rischio di transizione (o di sviluppo) di un disturbo psicotico sopra soglia, caratterizzato da sintomi psicotici veri e propri presenti per oltre una settimana, considerata la soglia superata la quale i clinici avrebbero generalmente iniziato un trattamento. Una recente metanalisi di ricerche sulla transizione a disturbo psicotico di questa popolazione, utilizzando diversi strumenti simili per la valutazione di uno stato mentale a rischio, ha riportato tassi di transizione del 18% dopo 6 mesi di *follow-up*, e del 22% dopo 1 anno, 29% dopo 2 anni e 36% dopo 3 anni (Fusar-Poli 2012). Questo rischio è circa 400 volte superiore al rischio di sviluppo di psicosi nella popolazione generale. Il

BOX 1 I criteri di rischio ultra alto (UHR) di Melbourne

Il soggetto deve:

- avere un'età compresa tra i 15 e i 25 anni
- essere stato inviato ad un servizio specialistico di salute mentale
- avere sperimentato un calo significativo nel funzionamento per almeno 1 mese nell'anno precedente o un funzionamento stabilmente basso
- soddisfare i criteri per uno o più dei gruppi 1-3 indicati sotto

Gruppo 1: Sintomi psicotici attenuati, *attenuated psychotic symptoms* (APS)

- Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: idee di riferimento, credenze irragionevoli o pensiero magico, disturbi percettivi, ideazione paranoide, pensiero e eloquio peculiari, comportamento e aspetto bizzarri
- Frequenza dei sintomi: almeno diverse volte la settimana
- Origine recente dei sintomi: presenti nell'ultimo anno
- Durata dei sintomi: presenti da almeno una settimana e da non più di 5 anni

Gruppo 2: Sintomi psicotici brevi limitati intermittenti, *brief limited intermittent psychotic symptoms* (BLIPS)

- Sintomi psicotici transitori
- Presenza di almeno uno dei seguenti: idee di riferimento, pensiero magico, disturbi percettivi, ideazione paranoide, pensiero o eloquio bizzarro
- Durata dell'episodio: meno di 1 settimana
- Frequenza dei sintomi: almeno diverse volte alla settimana
- I sintomi si risolvono spontaneamente
- Origine recente dei sintomi: devono essersi verificati nell'anno passato

Gruppo 3: Gruppo con vulnerabilità di tratto, *trait vulnerability group*

- Disturbo di personalità schizotipico nell'individuo considerato, o un familiare di primo grado affetto da un disturbo psicotico

[Adattato da Nelson *et al* (2012)]

rischio sembra continuare anche per un periodo più lungo (Nelson 2013).

Scale di valutazione sono state sviluppate e validate per valutare e riconoscere coloro i quali soddisfacevano i criteri UHR. Lo strumento più diffusamente usato è il *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States* (CAARMS) (Yung 2005), sviluppato a Melbourne, sebbene la simile *Structured Interview for Prodromal Symptoms* (SIPS) e l'associata *Scale of Prodromal Symptoms* (SOPS) (Miller 2003) siano utilizzate più spesso

negli Stati Uniti e in altri centri internazionali. Queste scale si focalizzano sui sintomi positivi della psicosi (credenze, percezioni ed eloquio disturbato) concepiti come la modalità clinica di espressione del rischio.

I sintomi di base e l'approccio ai disturbi del Sè

Un diverso approccio alla comprensione e alla caratterizzazione del prodromo è stato proposto da gruppi di ricerca europei. Questi ultimi sottolineano l'importanza di sottili alterazioni soggettive delle funzioni cognitive, della memoria e del pensiero che potrebbero rendersi evidenti molti anni prima dell'insorgenza del disturbo psicotico (Huber 1989). Queste alterazioni sono state definite basic symptoms, sintomi di base. Gruppi di ricerca hanno sviluppato strumenti di valutazione per identificare coloro che si presentano con sintomi di questo tipo, per esempio il *Schizophrenia Proneness Instrument – Adult version* (SPI-A) (Schultze-Lutter 2007). I soggetti che soddisfano i criteri per i sintomi base hanno un rischio molto più alto di sviluppare un disturbo psicotico nel futuro: uno studio ha riportato che la presenza di almeno 1 dei 66 sintomi di base a tempo zero prediceva lo sviluppo di schizofrenia al follow up a 9.6 anni di distanza, con una specificità del 59%, una sensibilità del 98%, un valore predittivo positivo (PPV) del 70% e un valore predittivo negativo del 96% (Klosterkotter 2001). Diversi gruppi di ricerca hanno combinato i due concetti e classificato coloro che soddisfacevano questi criteri dei sintomi di base come soggetti in uno stadio prodromico più precoce, mentre i criteri UHR identificherebbero uno stadio prodromico già avanzato (Bechdolf 2012).

Una serie di criteri correlata esamina il disturbo della percezione del Sè in pazienti ritenuti prodromici utilizzando strumenti come *l'Examination of Anomalous Self-Experience* (EASE) (Parnas 2005). Qui ci concentreremo sul concetto UHR/ARMS perchè questo è utilizzato più diffusamente nella pratica inglese, sebbene questo approccio trascuri relativamente coloro i quali si presentano con problemi cognitivi o sintomi negativi.

Al momento, l'applicazione della valutazione e dei criteri per l'identificazione dei sintomi di base e dei disturbi del Sè richiede una formazione considerevole ed è anche poco accessibile ai clinici nella pratica, tuttavia il loro uso rimane di significativo interesse in diversi Paesi.

Problemi con i criteri UHR e come potenziare il potere predittivo

Nonostante l'entusiasmo iniziale per l'identificazione prospettica di individui UHR sono state mosse delle

critiche, specialmente quando sono state proposte per questi soggetti strategie di intervento e di trattamento. Anzitutto, sebbene i tassi di transizione fossero alti, rimaneva il fatto che più della metà degli individui identificati essere a rischio non sviluppava la psicosi nei successivi 12 mesi. Questo potrebbe non essere un problema per alcuni disturbi ma, per un disturbo potenzialmente stigmatizzante come la psicosi, specialmente se si prende in considerazione un trattamento, è un aspetto importante. In secondo luogo, erano riportati dati secondo i quali il tasso di transizione verso la psicosi poteva non essere alto come inizialmente notato. Questo sembra essere un problema particolare nelle cliniche consolidate, dove i tassi di transizione sono calati nel tempo (Yung 2007). Vi sono diverse possibili spiegazioni a questo fatto, ma un fattore importante è la popolazione da cui è estratto il campione. Come in ogni test diagnostico, il potere predittivo positivo di questi criteri è condizionato dalla prevalenza del disturbo nella popolazione. Pertanto, se questi criteri fossero applicati ad un campione di popolazione che non ha ricercato attivamente aiuto questi potrebbero (e dovrebbero) avere un potere predittivo più basso che non se usati in un campione rivoltosi ad un servizio per esordi psicotici ma che non soddisfa pienamente i criteri per un disturbo psicotico. Uno studio di 104 individui UHR condotto dal gruppo a Melbourne ha studiato se particolari fattori clinici o demografici, in aggiunta ai criteri UHR, potessero essere utilizzati per migliorare la predizione di coloro i quali, tra questi individui, avrebbero sviluppato un disturbo psicotico (Yung 2004b).

Sono stati identificati al tempo zero quattro predittori clinici di transizione a psicosi: una combinazione di sintomi psicotici attenuati e rischio genetico; una lunga durata di sintomi prima dell'inizio dello studio; funzionamento sociale scarso; e scarsa attenzione. Un modello che richiedeva la presenza di almeno uno di questi quattro potenziali predittori ha dato una buona validità predittiva, con un PPV di 80.8% e una sensibilità e specificità rispettivamente di 60.0% and 92.6%. Anche l'appartenenza ad almeno uno dei tre gruppi di inclusione e al gruppo BLIPS aumentavano a loro volta il rischio di transizione.

Il gruppo *The North American Prodrome Longitudinal Study* (NAPLS) ha approfondito il potere predittivo di un gran numero di variabili utilizzando un campione costituito da 291 casi (Cannon 2008). Questo è stato uno studio particolarmente importante dato che una delle difficoltà metodologiche nella ricerca UHR sino a quel punto era stata la scarsa numerosità dei campioni. Il gruppo ha trovato che cinque variabili erano fortemente predittive di transizione alla psicosi e che quando queste variabili venivano

combinare assieme il PPV raggiungeva il 81%, senza una sostanziale compromissione in termini di sensibilità o di specificità. Questi predittori avevano delle sovrapposizioni sostanziali, ma non complete, con i predittori trovati nel precedente studio di Melbourne descritto sopra (Yung 2004b). Tre delle cinque variabili sono state trovate associate con la transizione in uno studio di conferma: alti punteggi su contenuto di pensiero inusuale alle scale di valutazione; basso funzionamento; e l'aver un rischio genetico con declino funzionale (Thompson 2011).

Il gruppo *The European Prediction of Psychosis Study* (EPOS) group, sempre utilizzando dati da studi multicentrici, ha investigato predittori in un campione europeo. Questi ricercatori hanno riportato un alto PPV (83.3%) per un modello a sei variabili che includeva sintomi positivi, pensiero bizzarro, disturbi del sonno, disturbo schizotipico di personalità, punteggio alla *Global Assessment of Functioning* (GAF) e anni di scolarizzazione. Hanno anche riportato un metodo diverso ed innovativo di valutazione del rischio utilizzando un indicatore prognostico che consente di calcolare il rischio dei singoli pazienti (Ruhmann 2010). L'aggiunta dei criteri UHR e dei criteri dei sintomi di base, così come dei correlati sintomatici del disturbo del Sè, hanno mostrato anch'essi di incrementare il potere predittivo rispetto alla transizione a psicosi (Nelson 2012).

E' interessante notare che in un altro studio, condotto nel servizio PACE di Melbourne, il parere clinico iniziale di medici esperti riguardo la possibilità che un individuo che soddisfaceva i criteri UHR e veniva inviato al servizio avrebbe potuto successivamente sviluppare una psicosi era un predittore adeguato (una sensibilità dell'80%, specificità dell'84%, PPV del 32%) ma non estremamente accurati, per cui veniva raccomandata cautela sulla accuratezza della predizione clinica basata sulle impressioni cliniche iniziali ("*praecox feelings*") (Nelson 2010).

In sintesi, sembra che fattori clinici aggiuntivi specifici come certi sintomi positivi, deterioramento nel funzionamento, sintomi negativi e lievi disturbi nelle funzioni cognitive e nel senso del Sè potrebbero incrementare il valore predittivo dei criteri UHR. L'ulteriore categorizzazione di questi individui utilizzando profili di rischio individuali è un'area di sviluppo della ricerca.

Fattori di rischio o biomarkers

Un numero considerevole di marcatori biologici o fenotipici sono stati studiati per vedere se essi possano incrementare la capacità predittiva dei criteri UHR. *Biomarkers* di nota comprendono

cambiamenti strutturali all'*imaging*, come nel volume della materia grigia paraippocampale (Mechelli 2011), con studi che riassumono dati da studi multicentrici che confermano il ruolo che i cambiamenti neuroanatomici possono avere nella predizione della psicosi (ad es. Koutsouleris 2015). Anche il *neuroimaging* funzionale è stato utilizzato per predire la psicosi - sia misurando la neurochimica *in vivo* sia con risonanza magnetica funzionale (fMRI), sia sotto stimolo che a riposo. Cambiamenti di *imaging* funzionale che possono predire la psicosi comprendono cambiamenti nella funzione prefrontale e corticale sulla fluenza verbale e la loro relazione con i livelli di dopamina (Fusar-Poli 2011; Allen 2012), miglioramento nella funzione del giro frontale inferiore di sinistra correlata con la riduzione dei sintomi prodromici nel *follow-up* longitudinale (Fusar-Poli 2011) e, attraverso l'analisi funzionale dei *networks*, un cambiamento nella centralità della corteccia cingolata anteriore nel *network* (Lord 2012). Utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) per studiare cambiamenti neurochimici, la riduzione nei livelli presinaptici di dopamina prediceva la transizione alla psicosi (Howes 2011) e livelli più bassi di glutammato talamico erano associati a un esito funzionale più basso (Allen 2015). *Markers* elettrofisiologici come il p300 e il *sensory gating and mismatch negativity* (MMN) sono stati trovati tutti alterati in coloro che erano a rischio di psicosi, con l'evidenza particolarmente forte che MMN può predire l'insorgenza del disturbo (Bodatsch 2015). Altri indicatori biologici includono *markers* di infiammazione e di stress ossidativo e varianti genetiche come il gene della neuregulina (Keri 2009). Uno studio recente ha trovato che 15 *markers*, relativi a infiammazione, stress ossidativo, ormoni e metaboliti sarebbero potenzialmente utili come test ematici per predire la psicosi (Perkins 2015). Marcatori fenotipici includono la cognitivà sociale e deficit neurocognitivi come teoria della mente, memoria di lavoro o funzionamento esecutivo e fluenza verbale scarsi (Giuliano 2012).

Nessuno dei marcatori biologici qui menzionati è stato sino ad ora utilizzato praticamente nei contesti clinici quotidiani, sebbene la ricerca stia lavorando per tentare di combinare alcuni di questi *markers* con fattori clinici per essere d'aiuto in questo ambito.

Studi di intervento

Sino ad ora sono stati condotti numerosi studi randomizzati controllati su interventi nel gruppo UHR con diversi agenti quali antipsicotici, terapia

cognitivo-comportamentale (CBT), acidi grassi omega-3, con lo scopo precipuo di prevenire o ritardare l'insorgenza della psicosi. Questi studi sono illustrati nella Tabella DS1 online. Per gli interventi farmacologici abbiamo ristretto gli studi inclusi nella tabella a disegni sperimentali controllati con placebo. Sono disponibili ad oggi tre metanalisi che confrontano questi trattamenti utilizzando come esito la transizione a disturbo psicotico franco (Preti 2010; Stafford 2013; van der Gaag 2013) e suggeriscono che ci sono aspetti promettenti in tutti gli interventi disponibili; la metanalisi di Van der Gaag e colleghi ha riportato un *number needed to treat* (NNT) di 9 per prevenire la psicosi a 12 mesi. L'entusiasmo iniziale per l'uso di antipsicotici a basse dosi è stato temperato dai tassi non trascurabili di effetti collaterali (incremento ponderale con olanzapina e sintomi extrapiramidali con risperidone) (McGorry 2002; McGlashan 2006) e dalla scoperta che la riduzione a breve termine nei tassi di transizione non si manteneva nel tempo (Phillips 2007). In modo simile, gli entusiasmi iniziali per piccoli studi di CBT (Morrison 2004) sono stati seguiti da risultati meno rilevanti (per lo meno in termini di tassi di transizione) in *trials* su più larga scala (Morrison 2012), sebbene altri studi abbiano trovato risultati più positivi sui tassi di transizione (van der Gaag 2012). Un singolo studio con acidi grassi omega-3 controllato con placebo (Amminger 2010) è stato particolarmente promettente, ma i risultati iniziali dal primo di due studi replicativi non hanno trovato un effetto positivo significativo in termini di transizione a psicosi a 12 mesi (McGorry 2015).

Trials non randomizzati senza controllo con placebo hanno suggerito i benefici di farmaci antidepressivi (Cornblatt 2007) e dell'amisulpiride (Ruhmann 2007). L'efficacia di altri interventi farmacologici, come la glicina, e di strategie non farmacologiche come la terapia familiare sono attualmente oggetto di ricerca. Un problema di tutti gli studi che specificatamente perseguono un minor tasso di transizione riguarda il quesito se il risultato dell'intervento sia semplicemente una dilazione del tempo di transizione alla fine dello studio o se la protezione sia persistente.

Il diminuito tasso di transizione a disturbo psicotico riscontrato negli anni recenti (Yung 2007) fa sì che sia probabile che molti più *trials* relativi agli interventi nel gruppo UHR abbiano un potere insufficiente. In un gran numero di studi la terapia standard di supporto amichevole, di monitoraggio attivo o del case management hanno ottenuto risultati buoni tanto quanto interventi attivi se si guarda al tasso di transizione a disturbo psicotico. Ciò ha indotto alcuni ricercatori coinvolti in questi

trials a suggerire un'alternativa all'impressione che i loro studi fossero depotenziati; al contrario, essi hanno ipotizzato che gli interventi relativamente non specifici di controllo come il monitoraggio attivo e la terapia supportiva (che non sono in effetti trattamenti standard ma già interventi a basso grado) potrebbero essere efficaci in alcuni individui che soddisfano i criteri UHR (Morrison 2012; McGorry 2013).

Problemi etici

Vale la pena evidenziare di nuovo che l'idea di trattare i sintomi psicotici molto precocemente nel prodromo e nei pazienti UHR è stata materia di un gran dibattito da prospettive sia cliniche che etiche (Yung 2007). Alcuni ritengono che questo approccio porti a trattare le persone troppo precocemente e ad etichettare e/o potenzialmente stigmatizzare individui (Yang 2013), quando meno del 50% di essi svilupperà un disturbo psicotico nel breve-medio termine. Questi sono i cosiddetti "falsi positivi" individui a rischio – cioè coloro i quali non sono nella fase prodromica di un'eventuale psicosi e per i quali c'è quindi il rischio di un sovratattamento. Inoltre, dove gli antipsicotici sono usati come intervento, c'è il rischio di sensibilizzazione iatrogena alla dopamina, rebound dei sintomi alla sospensione del farmaco e modificazioni cerebrali conseguenti all'esposizione agli antipsicotici (Moncrieff 2006). Più recentemente, l'attenzione si è focalizzata sulla persistenza e sullo sviluppo di altri disturbi psichiatrici in questo gruppo e sullo scarso funzionamento di questi pazienti, indipendentemente dal fatto che sviluppino o meno una psicosi (Lin 2015). La percentuale di pazienti che soddisfa i criteri per un altro disturbo mentale è alta. Ciò rinforza l'idea che questi individui, oltre a poter essere a rischio di psicosi, sono certamente a rischio di altri esiti sfavorevoli (Lin 2015). Questo ha portato alla discussione circa la necessità di occuparsi anche del funzionamento oltre che di una definita soglia psicotica in questa popolazione.

C'è stato intenso dibattito tra tutte le parti interessate durante la stesura del manuale diagnostico DSM-5 (American Psychiatric Association (APA) 2013) rispetto alla necessità di inclusione di una "sindrome a rischio di psicosi" nel corpo principale del manuale. Il dibattito si è incentrato sul fatto se fosse prematuro includerlo come un disturbo solamente sulla base della validità predittiva dei criteri (Yung 2010). Una versione dei criteri UHR definita "sindrome psicotica attenuata" è stata alla fine inclusa, ma nella sezione III (la sezione del DSM-5 per le condizioni che necessitano di ulteriori studi), indicando come studi ulteriori siano necessari prima della possibile

inclusione nel testo principale. Alcuni hanno sostenuto come la diagnosi DSM-5 di “altri disturbi specifici dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici” (298.8 nel DSM-5, F28 nell’ICD-10) includa la “sindrome psicotica attenuata”. I criteri APA saranno oggetto di altri *trials* sul campo prima della prossima revisione del DSM. Un ulteriore motivo di preoccupazione etica che molti clinici che operano in quest’area affrontano quotidianamente è la tensione tra rassicurazione e normalizzazione delle esperienze inusuali/anomale, da un lato, e il *follow-up*, il monitoraggio e l’effettiva definizione del rischio necessaria in pazienti ad alto rischio, dall’altro. Se non attuato con abilità ed esperienza, il monitoraggio (e il trattamento offerto) potrebbero essi stessi avere un impatto sull’ansia, sull’assetto psicologico e così via, e ciò potrebbe avere l’effetto paradossale di incrementare, piuttosto che ridurre, il tasso di transizione. Diffondere la consapevolezza clinica di queste condizioni ed espandere l’offerta di trattamento potrebbe condurre a questo ed altri risultati non voluti, e non previsti, per esempio il modo in cui la giustizia criminale decida di trattare un aggressore che mostri una “sindrome psicotica attenuata”: sarà considerata come un disturbo mentale, con tutte le conseguenze relative per il paziente, i giudici e i clinici, o il sistema legale considererà lo stato a rischio solo come tale? Questioni etiche più sottili riguardano come comunicare con soggetti giovani considerati a rischio. Come sopra notato, la maggioranza di questi individui non sviluppano una psicosi franca. I clinici che si occupano del riconoscimento precoce, quindi, dovrebbero prendere in considerazione l’eventuale diritto dei pazienti di non conoscere la propria prognosi? Uno potrebbe sostenere che, dal momento nessun trattamento specifico ha chiaramente mostrato di alterare il decorso clinico, non ci sarebbe alcun beneficio nel saperlo. Inoltre, sarebbero da considerare anche le possibili ferite dell’autostigmatizzazione e la paura di diagnosi potenziali. Nonostante questi aspetti, molti potrebbero controbattere che, se interventi delicati ed appropriati potessero ritardare o ridurre l’impatto di sviluppare una psicosi, anche in una minoranza degli individui, ciò sarebbe giustificato dato il peso di essere affetti da un disturbo psicotico per la maggior parte dei soggetti.

Attuali servizi specializzati UHR

Sebbene i concetti di UHR e ARMS siano stati più diffusamente accettati, ci sono pochi servizi che forniscono interventi specifici per pazienti identificati a rischio nel Regno Unito. L’assistenza è per lo più fornita dai servizi di intervento precoce nelle psicosi (EIP) (sempre più chiamati

semplicemente servizi di intervento precoce). OASIS *Outreach and Support* nel sud di Londra, i servizi *Early Detection and Intervention Team* (EDIT) a Birmingham e Manchester e il servizio di intervento precoce CAMEO a Cambridge sono eccezioni di nota di specifici *teams* UHR. Questi servizi hanno spesso un focus di ricerca specifico. A livello mondiale c’è stata una notevole espansione di questi servizi e sembra probabile che questo andamento continui. Centri specializzati offrono protocolli di intervento di matrice CBT insieme alla gestione del caso e al trattamento di comorbidità psichiatriche. Un esempio di un modello adottato nella clinica specializzata PACE di Melbourne è illustrato nel Box 2. Questi ambulatori specializzati si sono rivelati economicamente *cost-effective* (Valmaggia 2009), elemento che si è aggiunto a supporto dell’idea di fornire servizi specifici per i pazienti UHR. L’identificazione e il trattamento di questi pazienti è stato incluso nei nuovi standards dei tempi di attesa del Ministero della Salute

BOX 2 Il modello di trattamento del servizio PACE per le persone a rischio ultra alto

- 1 Valutazione, diagnosi e presa in carico
- 2 Psicoeducazione
- 3 *Case management* – che include:
 - monitoraggio regolare dello stato mentale e dei rischi del soggetto
 - assicurarsi che il paziente, la famiglia o chi se ne prende cura siano ben informati circa la natura dei problemi di salute mentale e del loro trattamento
 - ridurre il trauma e l’ansia associati a ricoveri eventualmente necessari
 - facilitare un trattamento adeguato per i disturbi in comorbidità
 - sostenere la riduzione di ogni conseguenza negativa della malattia nella vita psicosociale del paziente, per esempio
 - nelle relazioni, abitazione, formazione, lavoro, sicurezza economica
 - sostenere la recovery della persona, la reintegrazione nella società e il reupero di un normale sviluppo
 - valutazione e gestione del rischio
- 4 Interventi familiari
- 5 CBT con l’adozione di un modello stress-vulnerabilità
 - gestione dello stress
 - sintomi positivi
 - depressione/sintomi negativi
 - sintomi di base
 - comorbidità

[Adattata da PACE Manual Writing Group 2012]

per il primo episodio psicotico (Department of Health 2014).

Cosa dovrebbe fare un clinico quando non sono disponibili servizi specialistici?

Quali sono allora le opzioni per i clinici che vedono nella propria pratica pazienti UHR e non hanno la possibilità di indirizzarli ad un servizio specializzato? Spesso i team locali di intervento precoce hanno una loro idea su quale trattamento consigliare e potrebbero fornire una valutazione utilizzando la CAARMS o uno strumento simile. Tuttavia, questo è spesso un atteggiamento attendista e il grado di intervento specifico è minimo. Con l'avvento di nuovi obiettivi di ridurre al minimo l'attesa per il trattamento dei primi episodi psicotici è probabile che più servizi forniranno interventi specifici per persone che soddisfano i criteri UHR (Department of Health 2014).

Il problema del rischio necessita di essere affrontato con cura, come evidenziato sopra. Per gli psichiatri, la tentazione potrebbe essere quella di prescrivere a qualche soggetto con sintomi sottoglia basse dosi di antipsicotici, specialmente se non disponibili altri interventi non farmacologici. La ricerca attuale suggerisce che: (a) più della metà dei pazienti UHR non svilupperà una malattia psicotica anche sul lungo periodo e pertanto gli psichiatri potrebbero trattare una grande quota di soggetti in modo inappropriato e non ritardando né riducendo di fatto la transizione alla psicosi; (b) sebbene ci siano alcuni indicatori dei soggetti a rischio più elevato, gli strumenti attualmente disponibili e i predittori clinici sono lontani dalla perfezione. Complessivamente, il messaggio è che gli antipsicotici non dovrebbero essere usati in prima battuta. Le attuali linee guida internazionali suggeriscono anche che gli antipsicotici non dovrebbero essere la prima linea di trattamento, ma solo in caso di rapido peggioramento di sintomi psicotici associati a un significativo deterioramento del funzionamento correlato a questi sintomi e a un alto rischio per sé e per gli altri gli antipsicotici atipici potrebbero essere presi in considerazione, in associazione ad uno stretto monitoraggio e supporto (Early Psychosis Guidelines Writing Group 2010: p. 45).

Ciò è anche raccomandato dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), le cui linee guida sulla psicosi e la schizofrenia negli adulti affermano: “Non somministrare trattamento antipsicotico a: persone considerate ad aumentato rischio di sviluppo di psicosi [...] o con l'obiettivo di diminuire il rischio o prevenire la psicosi” (NICE 2014: p. 15). Il trattamento delle frequenti comorbidità come la depressione e l'ansia, se sopra

soglia per iniziare il trattamento, è assolutamente consigliato ed è suggerito un approccio più prudente di attesa, dal momento che l'incertezza diagnostica è comune.

Come menzionato prima, alte dosi di acidi grassi omega-3 inizialmente sembravano promettenti per la prevenzione della transizione alla psicosi con praticamente assenza di effetti collaterali ma ricerche recenti non paiono avere portato a repliche robuste degli iniziali risultati positivi. In servizi in cui sono disponibili interventi psicologici specializzati, la CBT sarebbe appropriata. Con individui UHR, le strategie cognitivo-comportamentali spesso si focalizzano su altre difficoltà come la depressione e l'ansia piuttosto che semplicemente sui sintomi psicotici (Box 2).

Per alcuni pazienti, spesso per quelli i cui sintomi sono esacerbati dallo stress o dall'uso di droghe, soluzioni più pratiche offerte nella fase di valutazione o di coordinamento del trattamento, o interventi per l'abuso di sostanze, possono avere effetti benefici.

Le linee guida NICE ora includono le seguenti raccomandazioni sul trattamento di pazienti a rischio: “offrire terapia CBT individuale con o senza intervento familiare [...] e offrire interventi raccomandati nelle linee guida NICE per le persone con disturbi d'ansia, depressione, disturbi di personalità o abuso di sostanze” (NICE 2014: p. 15).

Conclusioni

Tentativi di identificare prospettivamente individui a rischio molto alto di sviluppo di un disturbo psicotico hanno fatto considerevolmente progredire le conoscenze sia sui meccanismi di sviluppo della psicosi, sia sugli approcci a interventi molto precoci o di prevenzione indicata. Nonostante l'entusiasmo iniziale rispetto alla possibilità di identificare e trattare presentazioni cliniche come gli stati UHR, è stata suggerita cautela riguardo la validità predittiva dei criteri correnti e le conseguenze dell'utilizzo di queste etichette. L'ulteriore perfezionamento dei criteri, ivi compreso l'uso dei marcatori biologici, fenotipi e caratteristiche cliniche, è il passo successivo nel percorso verso l'obiettivo di modificare il decorso dei disturbi psicotici.

Riferimenti bibliografici

- Allen P, Luigjes J, Howes OD, et al (2012) Transition to psychosis associated with prefrontal and subcortical dysfunction in ultra high-risk individuals. *Schizophrenia Bulletin*, **38**: 1268–76.
- Allen P, Chaddock CA, Egerton A, et al (2015) Functional outcome in people at high risk for psychosis predicted by thalamic glutamate levels and prefronto-striatal activation. *Schizophrenia Bulletin*, **41**: 429–39.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edn)* (DSM-5). APA.

MCQ risposte

1 c 2 c 3 e 4 a 5 e

- Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al (2010) Long-chain (omega)-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, **67**: 146–54.
- Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, et al (2012) Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *British Journal of Psychiatry* **200**: 22–9.
- Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J, et al (2015) Forecasting psychosis by event-related potentials: systematic review and specific meta-analysis. *Biological Psychiatry*, **77**: 951–8.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al (2008) Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry*, **65**: 28–37.
- Chapman J (1966) The early symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **112**: 225–51.
- Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al (2007) Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry*, **68**: 546–57.
- Department of Health (2014) *Achieving Better Access to Mental Health Services by 2020*. Department of Health.
- Early Psychosis Guidelines Writing Group (2010) *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis* (2nd edn). Orygen Youth Health.
- Fusar-Poli P, Broome MR, Matthiasson P, et al (2011) Prefrontal function at presentation directly related to clinical outcome in people at ultra high risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, **37**: 189–98.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al (2012) Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, **69**: 220–9.
- Giuliano AJ, Li H, Meshulam-Gately RI, et al (2012) Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Current Pharmaceutical Design*, **18**: 399–415.
- Howes O, Bose S, Turkheimer F, et al (2011) Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Molecular Psychiatry*, **16**: 885–6.
- Huber G, Gross G (1989) The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Progressi in Medicina*, **80**: 646–52.
- Keri S, Kiss I, Kelemen O (2009) Effects of a neuregulin 1 variant on conversion to schizophrenia and schizophreniform disorder in people at high risk for psychosis. *Molecular Psychiatry*, **14**: 118–9.
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, et al (2001) Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, **58**: 158–64.
- Koutsouleris N, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, et al (2015) Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. *Schizophrenia Bulletin*, **41**: 471–82.
- Lin A, Wood SJ, Nelson B, et al (2015) Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, **172**: 249–58.
- Lord LD, Allen P, Expert P, et al (2012) Functional brain networks before the onset of psychosis: a prospective fMRI study with graph theoretical analysis. *NeuroImage Clinical*, **1**: 91–8.
- Marwaha S, Thompson A, Upthegrove R, et al (2016) 15 years on – early intervention for a new generation. *British Journal of Psychiatry*, in press.
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al (2006) Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, **163**: 790–9.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al (2002) Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of General Psychiatry*, **59**: 921–8.
- McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, et al (2013) Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *Journal of Clinical Psychiatry*, **74**: 349–56.
- McGorry P, Markulev C, Nelson B, et al (2015) NEURAPRO-E study protocol: a multicentre randomized controlled trial of omega-3 fatty acids and cognitive-behavioural case management for patients at ultra high risk of schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, **41** (suppl 1): S322–3.
- Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, et al (2011) Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: A multicenter study. *Archives of General Psychiatry*, **68**: 489–95.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al (2003) Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, **29**: 703–15.
- Moncrieff J (2006) Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **114**: 3–13.
- Morrison AP, French P, Walford L, et al (2004) Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, **185**: 291–7.
- Morrison AP, French P, Stewart SLK, et al (2012) Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ*, **344**: e2233.
- National Institute for Health and Care Excellence (2014) *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management* (NICE Clinical Guideline CG178). NICE.
- Nelson B, Yung AR (2010) Can clinicians predict psychosis in an ultra high risk group? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **44**: 625–30.
- Nelson B, Thompson A, Yung AR (2012) Basic self-disturbance predicts psychosis onset in the ultra high risk for psychosis 'prodromal' population. *Schizophrenia Bulletin*, **38**: 1277–87.
- Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, et al (2013) Predictors of transition to psychosis in the ultra high risk ("prodromal") population: a long term follow up study. *Archives of General Psychiatry*, **70**: 793–802.
- PACE Manual Writing Group (2012) *The PACE Clinic Manual: A Treatment Approach for Young People at Ultra High Risk of Psychosis*. Orygen Youth Health.
- Parnas J, Handest P, Jansson L, et al (2005) Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: empirical investigation. *Psychopathology*, **38**: 259–67.
- Perkins DO, Jeffries CD, Addington J, et al (2015) Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. *Schizophrenia Bulletin*, **41**: 419–28.
- Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP, et al (2007) Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, **96**: 25–33.
- Preti A, Cella M (2010) Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: A review of treatment effectiveness. *Schizophrenia Research*, **123**: 30–6.
- Ruhrmann S, Bechdolf A, Kuhn KU, et al (2007) Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, **191** (suppl 51): s88–95.
- Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al (2010) Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European Prediction of Psychosis Study. *Archives of General Psychiatry*, **67**: 241–51.
- Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, et al (2007) *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*. Giovanni Fioriti Editore.
- Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, et al (2013) Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, **346**: f185.
- Sullivan HS (1927) The onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **6**: 105–34.
- Thompson A, Nelson B, Yung A (2011) Predictive validity of clinical variables in the 'at risk' for psychosis population: international

comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Research*, **126**: 51–7.

Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M, et al (2009) Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychological Medicine*, **39**: 1617–26.

van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J, et al (2012) Cognitive behavioral therapy for subjects at ultra high risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophrenia Bulletin*, **38**: 1180–8.

van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, et al (2013) Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophrenia Research*, **149**: 56–62.

Yang LH, Anglin DM, Wonpat-Borja AJ, et al (2013) Public stigma associated with psychosis risk syndrome in a college population: implications for peer intervention. *Psychiatric Services*, **64**: 284–8.

Yung AR, McGorry PD (1996) The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **30**: 587–99.

Yung AR, McGorry PD (2007) Prediction of psychosis: setting the stage. *British Journal of Psychiatry*, **191** (suppl 51): s1–8.

Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al (2003) Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophrenia Research*, **60**: 21–32.

Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD (2004a) *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*. Taylor & Francis.

Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al (2004b) Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research*, **67**: 131–42.

Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al (2005) Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **39**: 964–71.

Yung AR, Yuen HP, Berger G, et al (2007) Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophrenia Bulletin*, **33**: 673–81.

Yung AR, Nelson B, Thompson AD, et al (2010) Should a 'risk syndrome for psychosis' be included in the DSMV? *Schizophrenia Research*, **120**: 7–15.

MCQs

Scelga l'opzione di risposta migliore per ogni domanda

1 I criteri di rischio ultra-alto (UHR):

- a si basano solamente su sintomi clinici
- b si basano sui disturbi della percezione del sé
- c includono tre gruppi che si basano su fattori clinici, rischio genetico e declino funzionale
- d sono sinonimi del concetto di schizotipia
- e sono un tentativo di identificare il rischio a lungo termine di psicosi.

2 Una meta-analisi suggerisce che il tasso di sviluppo di psicosi a 12 mesi in coloro i quali soddisfano i criteri di stato mentale a rischio a tempo zero è circa:

- a 5%
- b 10%
- c 20%
- d 40%
- e 60%.

3 Considerazioni etiche sulla diagnosi e i trattamenti di stati mentali a rischio di psicosi includono:

- a il potenziale uso eccessivo di farmaci in "falsi positivi"
- b la stigmatizzazione degli individui
- c l'incremento del rischio di sviluppo derivante dai trattamenti
- d la patologizzazione di esperienze potenzialmente normali
- e tutte le risposte sopra.

4 In trial clinici randomizzati controllati, il seguente trattamento si è mostrato efficace nella riduzione della transizione a psicosi:

- a terapia cognitivo-comportamentale
- b *N*-acetilcisteina
- c glicina
- d inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
- e litio.

5 Le linee guida correnti sul trattamento di un soggetto con uno stato mentale a rischio includono:

- a trattamento delle comorbidità come la depressione, se presente
- b terapia cognitivo-comportamentale mirata, se disponibile
- c l'evitamento di farmaci antipsicotici in prima istanza a meno del verificarsi di un rapido peggioramento dei sintomi psicotici, associato a un significativo deterioramento del funzionamento legato ai sintomi e a alto rischio di pericolosità per sé e per gli altri
- d interventi pratici o basati sui bisogni e interventi per l'uso di sostanze
- e tutte le precedenti.

Thompson A, Marwaha S, Broome MR (2016) Stati mentali a rischio di psicosi: identificazione e strategie attuali di trattamento. *BJPsych Advances*, 22: 186–193 (doi: 10.1192/apt.bp.115.0154870)

**DATI
AGGIUNTIVI**

TABELLA DS1 Studi clinici randomizzati controllati di interventi in pazienti a rischio ultra-alto (ultra-high risk, UHR) di psicosi.

Studio	Clinical inclusion criteria	Trattamento	Controllo	Sintesi dei principali risultati e problematiche
McGorry <i>et al</i> , 2002; Phillips <i>et al</i> , 2007 Randomizzato singolo cieco	Criteri PACE UHR Età 14–30 anni	Risperidone (1–2 mg/die) + CBT modificata + interventi basati sui bisogni (case management, aiuto nella gestione dei problemi professionali e familiari) Durata: 6 mesi 31 partecipanti	Interventi basati sui bisogni (case management, aiuto nella gestione dei problemi professionali e familiari) 28 partecipanti	Il tasso di passaggio a psicosi nel gruppo di trattamento era significativamente minore alla fine della fase di trattamento ($P=0.03$, NNT=4), ma a un anno dal tempo zero questo effetto si perdeva ($P=0.24$). Sono stati riportati effetti collaterali extrapiramidali e sedazione. Aderenza al risperidone variabile. A 3–4 anni 41 dei 59 partecipanti iniziali sono stati seguiti al follow-up. Non c'era differenza significativa tra i due gruppi in termini di tasso di transizione, livello della sintomatologia o funzionamento.
Morrison <i>et al</i> , 2004, 2007 Randomizzato singolo cieco	Criteri PACE UHR Età 16–36 anni	CBT (26 sedute in 6 mesi) Durata: 6 mesi 37 partecipanti	Arruolati solo 23 partecipanti	A 1 anno, si registrava un significativamente minore tasso di transizione nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo ($P=0.028$). Anche i sintomi psicotici positivi erano significativamente migliorati a 12 mesi nel gruppo di trattamento. La mediana di sedute di CBT era 11. In 3 anni, i tassi di transizione non erano significativamente diversi: gruppo di trattamento, 20.0%; gruppo di controllo, 30.4%. Tasso di abbandono al follow-up a più lungo termine piuttosto alto.
McGlashan <i>et al</i> , 2006 Randomizzato doppio cieco	Criteri UHR equivalenti per gli stati prodromici (COPS) utilizzando l'Intervista Strutturata per Sintomi Prodromici (SIPS) Età 12–45 anni	Olanzapina (5–15 mg/die) Durata: 12 mesi 31 partecipanti	Placebo 21 partecipanti	Non significativamente minore tasso di transizione a psicosi alla fine del periodo di trattamento ($P=0.08$; NNT=4.5). Incremento ponderale (8.8 kg) nel gruppo con olanzapina. Relativamente alto numero di abbandoni. Parzialmente finanziato con il contributo per un progetto di ricerca di una società farmaceutica. A 1 anno di trattamento solo 12 dei 60 soggetti erano stati seguiti al follow-up – i tassi di transizione erano simili nei due gruppi (33% olanzapina, 25% placebo).
Amminger <i>et al</i> , 2010, 2015 Randomizzato doppio cieco	Criteri PACE UHR Età 13–25 anni	1.2 g/die di acidi grassi polinsaturi omega-3 (PUFAs), con 700 mg EPA/480 mg DHA Durata: 12 settimane 41 partecipanti	Placebo 40 partecipanti	A 12 mesi dall'entrata nello studio i soggetti nel braccio di trattamento avevano un significativamente minor tasso di transizione a psicosi ($P=0.007$). Anche i sintomi positivi, negativi e generali erano tutti significativamente migliori nel gruppo trattato con omega-3. Il tasso di abbandoni era basso e non c'erano differenze negli effetti collaterali tra i due gruppi. Alla mediana di 6.7 anni di follow-up si mantenevano le differenze nei tassi di transizione, sintomi psicotici e funzionamento tra il gruppo omega-3 e il gruppo; 87.7% sono stati seguiti al follow-up. Range di età più basso e prevalenza femminile rispetto ad altri trials.
Yung <i>et al</i> , 2010; McGorry <i>et al</i> , 2013 Randomizzato doppio cieco	Criteri PACE UHR Età 14–30 anni	Gruppo di trattamento 1: CBT + risperidone (0.5–2 mg/die) (43 partecipanti) Gruppo di trattamento 2: CBT + placebo (44 partecipanti) Durata: 6 mesi	Terapia supportiva + placebo 28 partecipanti	A 6 mesi non vi era una differenza statisticamente significativa nel tasso di transizione tra i 3 gruppi: 4.7% nel gruppo CBT + risperidone; 9.1% nel gruppo CBT + placebo; 7.1% nel gruppo terapia supportiva + placebo. I risultati erano simili al follow-up a 12 mesi. Tutti i 3 gruppi randomizzati mostravano un miglioramento significativo nei punteggi BPRS totale, BPRS sottoscala psicotica e punteggi HDRS (depressione). Tutti i gruppi miglioravano significativamente nel funzionamento. Non c'erano differenze significative negli effetti collaterali tra i 3 gruppi. Terapeuti parzialmente 'ciechi'.

(continua)

TABELLA DS1 *Continua*

Studio	Clinical inclusion criteria	Trattamento	Controllo	Sintesi dei principali risultati e problematiche
Addington <i>et al</i> , 2011 Randomizzato singolo cieco	Criteri COPS UHR-equivalenti, utilizzando la SIPS Età 14–30 anni	CBT Durata: 6 mesi 27 partecipanti	Terapia supportiva attiva 24 partecipanti	Non differenze significative tra i tassi di transizione tra gruppi, ma con numeri piccoli e molte poche transizioni (solo 3 individui nel gruppo di controllo e nessuno nel gruppo trattato con CBT hanno sviluppato una psicosi nel corso dell'intero studio). In entrambi i gruppi si misurava un miglioramento nei sintomi ma non c'era una differenza significativa tra gruppo di trattamento e di controllo. Relativamente bassi tassi di esposizione al trattamento (media 12/20 sedute).
Morrison <i>et al</i> , 2012 Randomizzato singolo cieco	Criteri UHR equivalenti PACE Età 14–35 anni	CBT + trattamento usuale Durata: up to 26 settimane 144 partecipanti	Monitoraggio, incluso ascolto supportivo, guida, gestione della crisi + trattamento usuale 144 partecipanti	Non differenze significative tra i gruppi nei tassi di transizione: a 12 mesi 6.9% nel gruppo di trattamento e 9.0% nel gruppo di controllo ($P=0.45$). Tasso di transizione complessivo minore di quanto atteso. La CBT riduceva la frequenza e l'intensità dei sintomi psicotici ma non modificava significativamente lo stress correlato ai sintomi psicotici o ai livelli di depressione, ansia sociale e soddisfazione di vita. Bassi tassi di esposizione al trattamento (media 9/26 sedute) Diverse rotture della 'ciecità' (22%).
Van der Gaag <i>et al</i> , 2012 Randomizzato singolo cieco	Criteri PACE UHR Età 14–35 anni	CBT + trattamento usuale Durata: up to 26 settimane 95 partecipanti	Trattamento usuale 101 partecipanti	Significativamente più transizioni nel gruppo di controllo (trattamento usuale) piuttosto che nel gruppo di trattamento (CBT) a 18 mesi di follow-up ($P=0.03$) e significativamente più remissioni dallo stato UHR. A 18 mesi di follow-up, il NNT per prevenire la transizione alla psicosi era di 9 (95% CI 4.7–89.9). Non differenze tra CBT e gruppo di controllo nelle misure di esito riguardanti la severità della depressione e l'ansia. In entrambi i gruppi, i punteggi di severità della depressione e dell'ansia si riducevano alla valutazione al follow-up. Bassi livelli di esposizione al trattamento (media 10/26 sedute).

Tabella adattata da Bucur & Whale (2012), con licenza.

BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CBT, cognitive-behavioural therapy; COPS, Criteria for Prodromal States; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; NNT, number needed to treat; PACE, Personal Assistance and Clinical Evaluation Clinic; POPS, Presence of Psychosis Scale; SIPS, Structured Interview for Prodromal Symptoms.

Riferimenti bibliografici per la tabella DS1

Addington J, Epstein I, Liu L, et al (2011) A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, **125**: 54–61.

Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al (2010) Long-chain {omega}-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, **67**: 146–54.

Amminger GP, Schafer MR, Schlogelhofer M, et al (2015) Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications*, **6**: 7934.

Bucur M, Whale R (2012) Systematic review of randomized interventions for patients at high risk of developing psychosis (2012 update). *Early Intervention in Psychiatry*, **6** (suppl 1): 123.

McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al (2006) Randomized, double-blind trial of Olanzapina versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, **163**: 790–9.

McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al (2002) Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of General Psychiatry*, **59**: 921–8.

McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, et al (2013) Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *Journal of Clinical Psychiatry*, **74**: 349–56.

Morrison AP, French P, Walford L, et al (2004) Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, **185**: 291–7.

Morrison AP, French P, Parker S, et al (2007) Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophrenia Bulletin*, **33**: 682–7.

Morrison AP, French P, Stewart SLK, et al (2012) Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ*, **344**: e2233.

Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP, et al (2007) Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, **96**: 25–33.

van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J, et al (2012) Cognitive behavioral therapy for subjects at ultra high risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophrenia Bulletin*, **38**: 1180–8.

Yung AR, Nelson B, Thompson AD, et al (2010) Should a 'risk syndrome for psychosis' be included in the DSMV? *Schizophrenia Research*, **120**: 7–15.