

I Disturbi d'Ansia

Carlo Marchesi

Dipartimento di Neuroscienze

Sezione di Psichiatria

Università di Parma

carlo.marchesi@unipr.it

Ansia

1. Non sempre ha un significato patologico
2. L'ansia è presente in tutti i disturbi psichici
3. Non è considerata un sintomo patognomonico

Disturbi Psichici nella popolazione generale: 18-54 anni-prevalenza ad un anno

DISTURBI D'ANSIA	13.3%
-------------------------	--------------

Fobie	8.0%
-------	------

Disturbo Ansia Generalizzata	2.8%
------------------------------	------

Disturbo di Panico	1.7%
--------------------	------

Disturbo Ossessivo-Compulsivo	2.4%
-------------------------------	------

DISTURBI MENTALI	20.9%
-------------------------	--------------

(Narrow et al, Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 115-123)

Panic disorder

Peter P Roy-Byrne, Michelle G Craske, Murray B Stein

Panic disorder is a common mental disorder that affects up to 5% of the population at some point in life. It is often disabling, especially when complicated by agoraphobia, and is associated with substantial functional morbidity and reduced quality of life. The disorder is also costly for individuals and society, as shown by increased use of health care, absenteeism, and reduced workplace productivity. Some physical illnesses (eg, asthma) commonly occur with panic disorder, and certain lifestyle factors (eg, smoking) increase the risk for the disorder, but causal pathways are still unclear. Genetic and early experiential susceptibility factors also exist, but their exact nature and pathophysiological mechanisms remain unknown. Despite an imprecise, although increased, understanding of cause, strong evidence supports the use of several effective treatments (eg, pharmacological, cognitive-behavioural). The adaptation and dissemination of these treatments to the frontlines of medical-care delivery should be urgent goals for the public-health community.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 354;22 WWW.NEJM.ORG JUNE 1, 2006

CLINICAL PRACTICE

Panic Disorder

Wayne J. Katon, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the author's clinical recommendations.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
N ENGL J MED 350;3 WWW.NEJM.ORG JANUARY 15, 2004

CLINICAL PRACTICE

Obsessive–Compulsive Disorder

Michael A. Jenike, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the author's clinical recommendations.

Attacco di Panico (DSM-IV)

Un periodo preciso di intensa paura o disagio, durante il quale 4 (o più) dei seguenti sintomi si sono sviluppati improvvisamente ed hanno raggiunto il picco nel giro di 10 minuti:

- 1) palpitazioni, cardiopalmo, o tachicardia
- 2) sudorazione
- 3) tremori fini o a grandi scosse
- 4) dispnea o sensazione di soffocamento
- 5) sensazione di asfissia
- 6) dolore o fastidio al petto
- 7) nausea o disturbi addominali
- 8) sensazioni di sbandamento, di instabilità, di testa leggera o di svenimento
- 9) derealizzazione (sensazione di irrealtà) o depersonalizzazione (essere distaccati da sé stessi)
- 10) paura di perdere il controllo o di impazzire
- 11) paura di morire
- 12) parestesie (sensazioni di torpore o di formicolio)
- 13) brividi o vampate di calore.

Attacco di Panico

1- inatteso

2- situazionale

3- sensibile alla situazione

Disturbo di Panico (DSM-IV)

Entrambi 1) e 2):

- 1) **attacchi di panico inaspettati ricorrenti**
- 2) **almeno uno degli attacchi è stato seguito per 1 mese (o più) da uno (o più) dei seguenti sintomi:**
 - a) preoccupazione persistente di avere altri attacchi
 - b) preoccupazione a proposito delle implicazioni dell'attacco o delle sue conseguenze (per es., perdere il controllo, avere un attacco cardiaco, "impazzire")
 - c) significativa alterazione del comportamento correlata agli attacchi.

Disturbo di Panico (DSM-V proposta)

includes diagnoses of Panic Disorder with or without Agoraphobia

A. Recurrent unexpected panic attacks

B. At least one of the attacks has been followed by 1 month (or more) of one or both of the following:

1. Persistent concern or worry about additional panic attacks or their consequences (e.g., losing control, having a heart attack, going crazy).
2. Significant maladaptive change in behavior related to the attacks (e.g., behaviors designed to avoid having panic attacks, such as avoidance of exercise or unfamiliar situations).

C. The Panic Attacks are not restricted to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hyperthyroidism, cardiopulmonary disorders).

D. The Panic Attacks are not restricted to the symptoms of another mental disorder, such as Social Anxiety Disorder (e.g., in response to feared social situations), Specific Phobia (e.g., in response to a circumscribed phobic object or situation), Obsessive-Compulsive Disorder (e.g., in response to dirt in someone with an obsession about contamination), Posttraumatic Stress Disorder (e.g., in response to stimuli associated with a traumatic event), or Separation Anxiety Disorder (e.g., in response to being away from home or close relatives).

Agorafobia (DSM-IV)

- A. Ansia relativa all'essere in luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile (o imbarazzante) allontanarsi, o nei quali potrebbe non essere disponibile aiuto nel caso di un Attacco di Panico inaspettato o sensibile alla situazione, o di sintomi tipo panico.
- B. Le situazioni vengono evitate (per es., gli spostamenti vengono ridotti), oppure sopportate con molto disagio o con l'ansia di avere un Attacco di Panico o sintomi tipo panico, o viene richiesta la presenza di un compagno.

Agoraphobia (DSM-V proposta)

Agoraphobia is a codable disorder

- A. Marked fear or anxiety about at least two agoraphobic situations, such as the following:
 - 1) being outside of the home alone;
 - 2) public transportation (for example, traveling in buses, trains, ships, planes);
 - 3) open spaces (for example, parking lots, marketplace);
 - 4) being in shops, theaters, or cinemas;
 - 5) standing in line or being in a crowd.
- B. The individual fears and/or avoids these situations because escape might be difficult or help might not be available in the event of incapacitation or panic-like symptoms
- C. The agoraphobic situations consistently provoke fear or anxiety
- D. The agoraphobic situations are avoided, require the presence of a companion, or are endured with intense fear or anxiety
- E. The fear or anxiety is out of proportion to the actual danger posed by the agoraphobic situations.

Agoraphobia (DSM-V proposta)

F. The duration is at least 6 months.

G. The fear, anxiety, and avoidance cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

H. The fear, anxiety, and avoidance are not restricted to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., cardiopulmonary disorders).

I. The fear, anxiety, and avoidance are not restricted to the symptoms of another mental disorder, such as

- Specific Phobia (e.g., if limited to one or a few circumscribed phobic objects or situations),
- Social Anxiety Disorder (e.g., in response to feared social situations),
- Obsessive-Compulsive Disorder (e.g., in response to dirt in someone with an obsession about contamination),
- Posttraumatic Stress Disorder (e.g., in response to stimuli associated with a traumatic event),
- Separation Anxiety Disorder (e.g., if limited to being away from home or close relatives).

Disturbo di Panico

- prevalenza nella vita: 1.6-2.2%
- 2 volte più frequente nelle donne
- rischio 8 volte maggiore nei familiari di 1° grado
- esordio: 3° decade di vita
- Agorafobia → 30-50%
- Elevato utilizzo dei servizi medici
- Depressione Maggiore → 50-60% (in 1/3 precede il Panico)
- Abuso di alcool

(APA 2009)

Disturbo di Panico

Decorso

- dopo 4-6 anni dal trattamento:
 - 30% benessere
 - 40-50% meglio ma con sintomi
 - 20-30% nessun miglioramento o peggiorati

(Weissman et al, 1997)

- dopo 20 anni:
 - 50% senza attacchi
 - 30% senza agorafobia e depressione
 - 10% senza attacchi, depressione e compromissione sociale

(Keller e Baker, 1992)

Prevalenza Disturbi Psichici

	Comunità %	MG %	Ospedale %
Tutti i Disturbi	16	21-26	30-60
Depressione Maggiore	2-6	5-14	> 15
Disturbo Panico	1	11	-

(Academy of Psychosomatic Medicine, 1999)

Disturbo di Panico e Servizi di Emergenza

- visite al PS $> 4 \rightarrow$ 3 volte più probabile il DP
- chiamate al 911 $> 2 \rightarrow$ 2 volte più probabile il DP
 $> 10 \rightarrow$ 5 volte più probabile il DP

(Zane et al, 2003)

Durante il peggior AP $\rightarrow$ 31% PS

8% ambulanza

17% amici o familiari

12% MMG (palpitazioni pericolose per la vita)

7% psichiatra (prevedibilità degli attacchi)

5% psicologo

9% auto-trattamento

(Katerndahl, 2002)

Disturbo di Panico, PS e Medico di MG

Perché il paziente con DP si rivolge al PS ?
Perché non è disponibile il MMG ?



Utilizzo improprio del PS

- associato positivamente con ansia e depressione
 - non associato con condizione cronica
 - n° visite al MMG 2 volte maggiore
- n° di chiamate urgenti al MMG 10 volte maggiore

(Martin et al, 2002)

Disturbi psichici in Medicina d'Urgenza a PR

Pazienti arruolati 556

	ED ward	
Mental disorders	n.	%
No Disorder	309	55.6
All Disorders	247	44.4
Anxiety Disorders	121	21.7
Generalized Anxiety Disorder	62	11.1
Panic Disorder	52	9.3
Mood Disorders	57	10.2
Major Depression	35	6.3
Dysthymia	21	3.8
Adjustment Disorders	54	9.7

(Marchesi et al., Stress Health 2001; 17: 47-53)

Disturbi psichici in Medicina d'Urgenza a PR

Pazienti arruolati 556

Diagnoses at discharge

ICD-9 Diagnostic Category	ED ward	
	n.	%
Injuries and adverse effects	146	26.3
Signs, symptoms and ill-defined conditions	127	22.8
Mental Diseases	23	4.1
Psychiatric consultation	32	5.7

(Marchesi et al., Stress Health 2001; 17: 47-53)

Pazienti ricoverati in MU a Parma

Follow-up a 1 anno

200 pazienti ricoverati in MU

Disturbi Depressivi o Ansiosi

Spediti per posta
HADS e DUSOI

No

100

Si

100

Questionari
ritornati

80

85

Ricoveri nell'anno successivo
desunti dal database H e
dalle informazioni del paziente

Disturbi psichici in Ospedale

Follow-up a un anno di pazienti ricoverati in MU a PR

DISORDERS	None n. 80	Depressive n. 37	Anxiety n. 48
Patients re-admitted			
ED ward ^a	2 : 2.5%	8 ; 21.6%	6 ; 12.5%
All other wards	17 ; 21.3%	9 ; 24.3%	8 ; 16.7%
Number of re-admissions per person			
ED ward ^b	0.02±0.16	0.24±0.49	0.17±0.48
All other wards	0.38±0.82	0.38±0.76	0.17±0.38

^a χ^2 : 11.1; df=2; p=0.004

^b F: 5.2; df=2, 162; p=0.006 (Depressive, Anxiety Disorders > No Disorders)

(Marchesi et al., Int J Psychiat Med 2001;31:265-275)

I pazienti ansiosi

rispetto alla popolazione generale :

- sono responsabili del 6-12% delle visite ambulatoriali
- si rivolgono al Pronto Soccorso 10 volte più spesso
- il 70% viene visitato da almeno 10 medici prima della

diagnosi corretta

(Katon e Schulber, 1992; Johnson et al., 1992)

Disturbo di Panico (DP)

Attacchi di Panico:

- n° di sintomi 8.8 ± 2.6
- n° di sintomi somatici 6.3 ± 2.8

(Roy-Byrne et al, 1999)

Tra i sintomi somatici più frequenti:
dolore toracico , palpitazioni

(Zaubler e Katon, 1998)

Dolore Toracico

- nella MG, 80-90% dei pazienti con dolore toracico → accertamenti negativi
- Angiografia nei pazienti con dolore toracico → 10-30% nessun segno di coronaropatia
- Ad un anno dall'angiografia (negativa) → 50% dei pazienti presentano un dolore toracico debilitante
- 16-20% dei pazienti con dolore toracico che si rivolgono al PS hanno un DP
- 40-60% dei pazienti con dolore toracico e angiografia negativa hanno un DP

Dolore toracico atipico e DP

Dolore tipico :

1. Retrosternale
2. Da sforzo
3. Passa col riposo o con la nitroglicerina

Dolore atipico quando non sono presenti tutte le caratteristiche → DP 46% dei pazienti (223/486)

Nei coronaropatici dolore **atipico** vs tipico → DP 41% vs 0%

(Huffman e Pollack, 2003)

Dolore Toracico e DP

In un paziente con dolore toracico il
DP è probabile se:

1. dolore atipico
2. giovane età
3. sesso femminile
4. assenza di coronaropatia
5. punteggi elevati ad un test per l'ansia

(Huffman e Pollack, Psychosomatics 2003; 44: 222-236)

Palpitazioni e DP

- nella MG, 16% dei pazienti lamentano palpitazioni
(Zaubler e Katon, 1998)
- DP responsabile di palpitazione nel 20% dei pazienti
(Barsky et al, 1994)
- 190 pazienti con palpitazioni: causa → cardiaca 43%,
psichiatrica 31%, miscellanea 10%, ignota 16%
(Weber e Kapoor, 1995)

Come trattare il Disturbo di Panico

Linee guida

Treatment of Panic Disorder	References
American Psychiatric Association	Treatment of Patients with Panic Disorder Practice guideline, 2009
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	Aust N Z J Psychiatry 2003; 37: 641-656
World Council of Anxiety	CNS Spectr 2003; 8 (suppl 1): 17-30
National Institute of Clinical Excellence 2004	available on web site: www.nice.org.uk
British Association for Psychopharmacology	J Psychopharmacology 2005; 19: 567-596
Canadian Psychiatric Association	Can J Psychiatry 2006; 51 (suppl 2): 9S-91S
Pharmacological treatment of Panic Disorder	
International Consensus Group on Depression and Anxiety	J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 8): 47-54
World Federation of Societies of Biological Psychiatry	World J Biol Psychiatry 2002; 3: 171-199

Disturbo di Panico

Obiettivi del trattamento

1. Ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi;
2. Ridurre l'ansia anticipatoria;
3. Ridurre l'evitamento fobico
4. Trattare la depressione

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

1. Psicofarmaci: antidepressivi, ansiolitici
2. Psicoterapia cognitivo-comportamentale

Efficacia pressoché sovrapponibile
dei due trattamenti

Elevata risposta al placebo

Mechanisms

Pain	Activation of endogenous opioids and dopamine (placebo); activation of cholecystokinin and deactivation of dopamine (nocebo) ^{17–22}
Parkinson's disease	Activation of dopamine in the striatum and changes in activity of neurons in basal ganglia and thalamus ^{23–25}
Depression	Changes of electrical and metabolic activity in different brain regions (eg, ventral striatum) ^{26,27}
Anxiety	Changes in activity of the anterior cingulate and orbitofrontal cortices; genetic variants of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase 2 ^{28,29}
Addiction	Changes of metabolic activity in different brain regions ³⁰
Autonomic responses to deep brain stimulation	Change of neuronal excitability in limbic regions ³¹
Cardiovascular system	Reduction of β -adrenergic activity of heart ³²
Respiratory system	Conditioning of opioid receptors in the respiratory centres ³³
Immune system	Conditioning of some immune mediators (eg, interleukin 2, interferon γ , lymphocytes) ^{34,35}
Endocrine system	Conditioning of some hormones (eg, growth hormone, cortisol) ³⁶
Physical performance	Activation of endogenous opioids and increased muscle work ^{37,38}
Alzheimer's disease	Prefrontal executive control and functional connectivity of prefrontal areas ²¹

Table: Mechanisms for placebo effects in medical conditions and physiological systems

Magnitude of placebo response and drug–placebo differences across psychiatric disorders

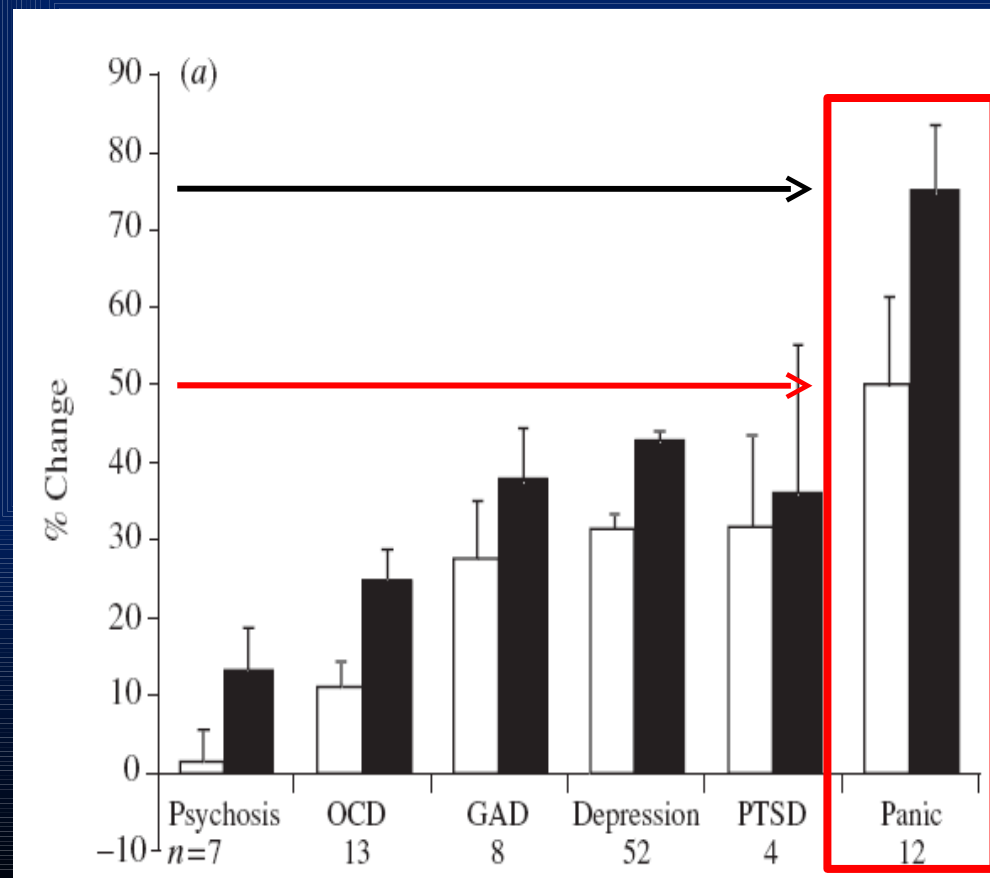
Psychological Medicine, 2005, **35**, 743–749

Table 1. *Summary of pivotal trials for FDA-approved psychotropics*

Indication	No. of pivotal trials	No. of trials with active comparator	No. of randomized patients			
			Investigational drug	Active comparator	Placebo	Total
Depression	52	24 ^a	5682	1577	3411	10 670
Psychosis	7	4 ^b	1203	261	462	1926
Obsessive compulsive	13	3 ^c	1843	266	1126	3235
Panic	12	3 ^d	1681	256	1157	3094
Generalized anxiety	8	7 ^e	708	328	435	1471
Social anxiety	3	0	522	0	339	861
Post-traumatic stress	2	0	145	0	144	289
Bipolar	2	1 ^f	89	36	97	222
Pooled data	99	42	11 873	2724	7171	21 768

Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders

Psychological Medicine, 2005, **35**, 743–749



Disturbo di Panico: opzioni terapeutiche

	Pharmacotherapy	CBT
Side-effects	++	0
Rapid onset of action	++ *	+
Efficacy on more severe panic attacks and anticipatory anxiety	++	+
Efficacy on phobic avoidance	+	++
Efficacy on severe depression	++ §	+
Persistence of effect after stopping treatment	0	+
Use in primary care setting	++	0
Used by experienced therapist	+	++
Need to perform “homework” or to confront feared situations	0	++

Particularly benzodiazepines * or antidepressants §

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Psicofarmaci

AD → vantaggi: assenza sedazione, assuefazione, dipendenza;
→ svantaggi: latenza effetto (2-3 settimane); panic-like symptoms

BDZ → vantaggi : rapida comparsa effetto;
→ svantaggi: sedazione, assuefazione, dipendenza

(APA 2009)

In the past decade, BDZ remained one of the most prescribed medications for the treatment of PD. In fact, BDZ was the only treatment used during a follow-up period of 10 years in more than one third of PD patients (Bruce et al, 2003).

The rapid onset of action, the high tolerability and the high patient acceptance are probably the reasons why BDZ are so often used.

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche: gli antidepressivi

SSRI* da preferire ai TCA per effetti collaterali:**

- < effetti anti-Ach e cardiovascolari, sedazione, aumento di peso
- > ansia, agitazione, insonnia, effetti sessuali, nausea, cefalea
- > potenza → n° limitato di pastiglie, monosomministrazione

* fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, es-citalopram

** imipramina, clorimipramina

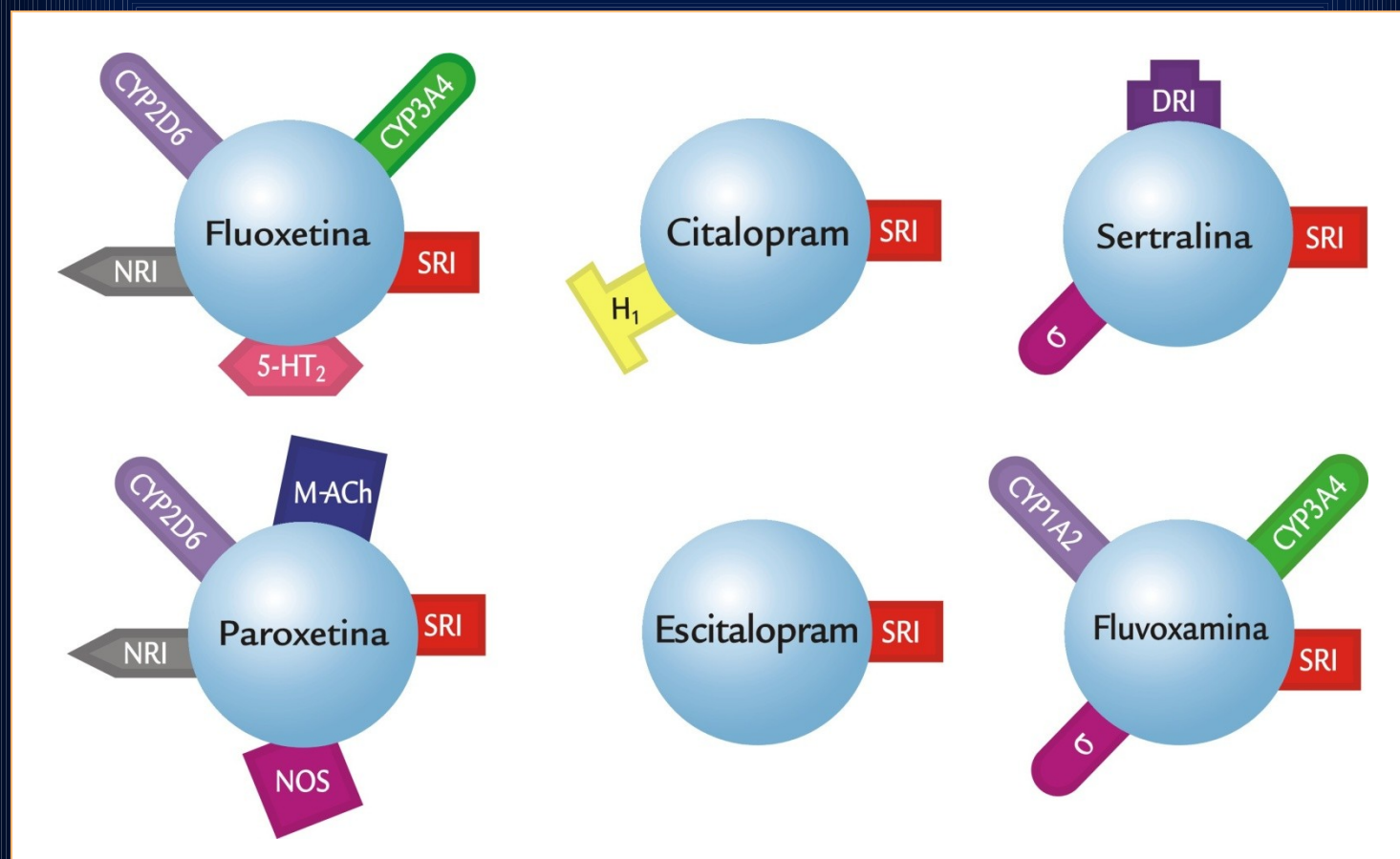
Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche: gli antidepressivi

Table 3 Advantages and disadvantages of the different classes of drugs commonly used in the treatment of panic disorder

	SSRI	TCA	BDZ
Rapidity of effect	+	+	+++
Antidepressant efficacy	+++	+++	0
Efficacy in anxiety comorbidity	+++	+++	0
Sedation	0	+ / ++	++
Cognitive impairment	0	+	++
Anticholinergic effects	0	++	0
Orthostatic hypotension	0	++	0
Hyperstimulation	++	+	0
Nausea	++	0	0
Weight gain	0/+	++	0
Sexual dysfunction	++	+	0
Physical dependence	0	0	++
Discontinuation symptoms	+	+	+++
Risk of abuse	0	0	++
Cardiovascular effects	0	++	0
Safety in overdose	0	++	0
Drug interaction	0/++	0	0

Profilo farmacodinamico e farmacocinetico degli SSRI



Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche: il dosaggio

	citalopram	escitalopram	fluoxetina	fluvoxamina	paroxetina	sertraline
Anticholinergic effects	0	0	0/+	0	0/+	0
Sedation	0/+	0	0	0/+	0/+	0
Insomnia	0/+	+	+	0/+	+	+
Orthostatic hypotension	0	0	0	0	0	0
Hyperstimulation	+	+	++	+	++	+
Nausea,	+	+	+	+	+	+
Weight gain	0/+	0	0	0	+	0/+
Sexual dysfunction	+	+	+	+	++	+
Discontinuation symptoms	+	+	0/+	+	++	+
Cardiovascular effects	0	0	0	0	0	0
Safety in overdose	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Half-life (longer than 24 h)	+	+	+++	0	0	+
Inhibition cytochrome P450	0/+	0/+	++	++	+	0/+

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche: il dosaggio (APA 2009)

TABLE 5. Dosing of Antidepressants and Benzodiazepines for Panic Disorder

	Starting Dose and Incremental Dose (mg/day)	Usual Therapeutic Dose (mg/day) ^a
SSRIs		
Citalopram	10	20–40
Escitalopram	5–10	10–20
Fluoxetine	5–10	20–40
Fluvoxamine	25–50	100–200
Paroxetine	10	20–40
Paroxetine CR	12.5	25–50
Sertraline	25	100–200
SNRIs		
Duloxetine	20–30	60–120
Venlafaxine ER	37.5	150–225
TCAs		
Imipramine	10	100–300
Clomipramine	10–25	50–150
Desipramine	25–50	100–200
Nortriptyline	25	50–150
Benzodiazepines		
Alprazolam	0.75–1.0 ^b	2–4 ^b
Clonazepam	0.5–1.0 ^c	1–2 ^c
Lorazepam	1.5–2.0 ^b	4–8 ^b

^aHigher doses are sometimes used for patients who do not respond to the usual therapeutic dose.

^bUsually split into three or four doses given throughout the day.

^cOften split into two doses given morning and evening.

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Durata del trattamento

SSRI

- associare solo per le prime settimane BDZ
- risposta 8-12 settimane
- mantenerli per almeno 6 mesi o più dopo la risposta

“ With each of the antidepressant medications, therapeutic effects are generally maintained for as long as medication is continued. “

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Psicoterapia cognitivo-comportamentale

- **Psicoeducazione** → informazione
- **Monitoraggio costante dei sintomi** → relazione con stimoli causali
- **Tecniche di respirazione** → controllo dei sintomi
- **Ristrutturazione cognitiva** → controllare il timore delle conseguenze dei sintomi
- **Esposizione alle situazioni temute**
- **Esercizi da ripetere a casa**

(APA 1998)

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Psicoterapia

- CBT → **vantaggi**: assenza degli effetti indesiderati dei farmaci
- **svantaggi**: 10-30% dei pazienti non sono in grado di fare gli esercizi a casa o di esporsi alle situazioni temute; non è sempre reperibile un terapeuta

Frequenza → sedute settimanali

Durata trattamento

- risposta 10-15 sedute
- poi eventuali sedute mensili (n° imprecisato) per evitare ricadute (efficacia non dimostrata)

Disturbo di Panico

I β -bloccanti

Propanololo vs diazepam: miglioramento 7/21 vs 18/21

(Noyes et al, 1984)

Propanololo vs alprazolam vs placebo:

nessun attacco → alprazolam 75%

→ propanololo 37%

→ 43% placebo

(Munjack et al, 1989)

Propanololo vs alprazolam: alprazolam azione più rapida

(Ravari et al, 1991)

Alprazolam+Propanololo: aumento di efficacia

(Shehi e Patterson, 1984)

Disturbo di Panico

I β -bloccanti

I β -bloccanti, utilizzati in monoterapia, non appaiono efficaci nel ridurre gli attacchi di panico e i sintomi fobici

(APA 1998)

I β -bloccanti dovrebbero essere considerati un provvedimento terapeutico inefficace nel DP

(Ballenger et al, 1998)

“ .. these agents should not be considered in the routine treatment of panic disorder.”

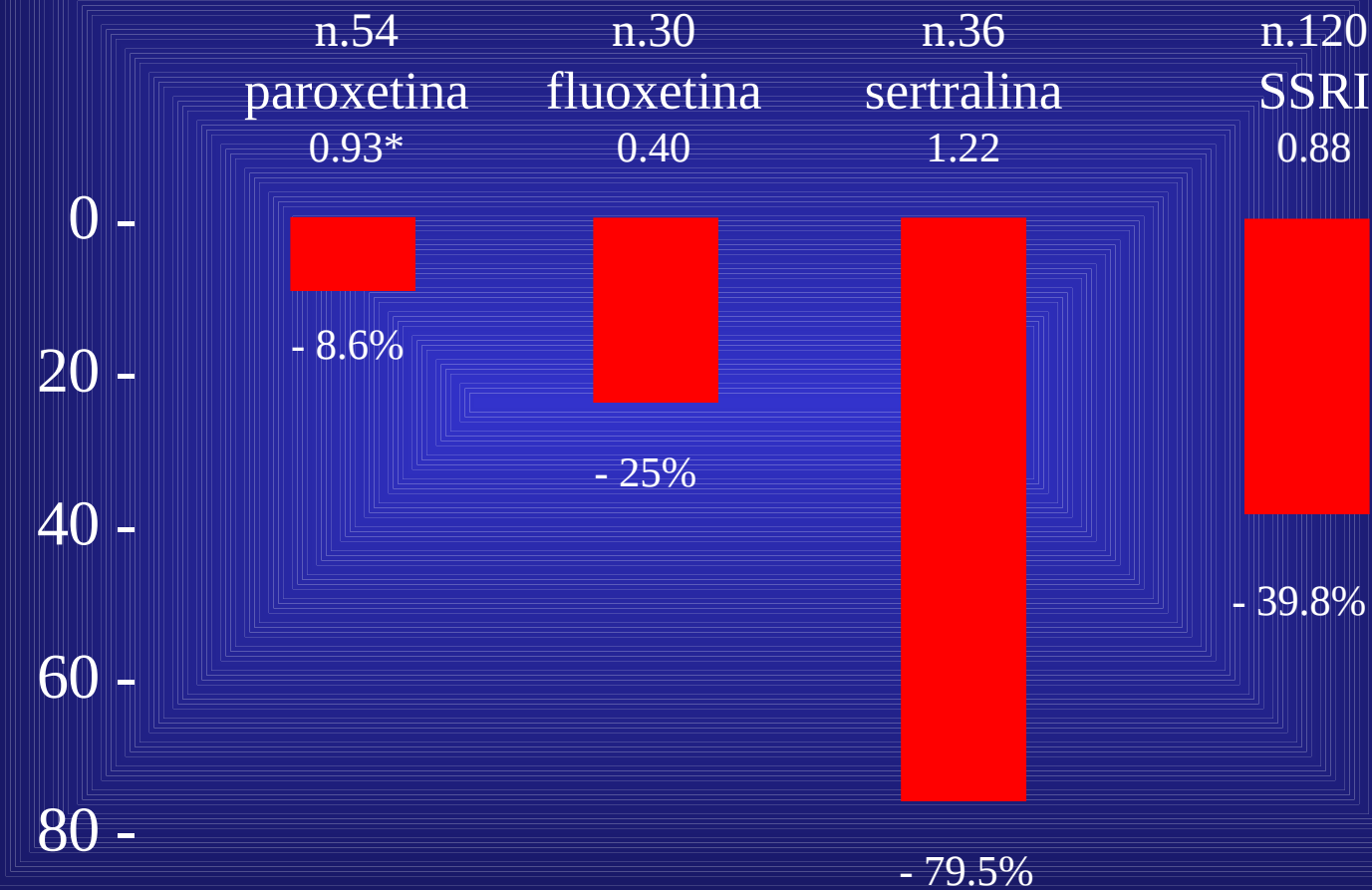
(APA 2009)

Benzodiazepine

- efficacia ---> ansia, agitazione, insonnia
- attività recettoriale ---> GABA_A
- emivita ---> 3-100 h
- potenza ---> 0.125-30 mg
- metabolismo ---> epatico e non
- latenza d'azione ---> 10-40 min
- assuefazione
- astinenza

Disturbo di Panico

Riduzione visite in PS ed esami diagnostici



* visite ed esami/paziente nei 6 mesi pre-trattamento

(Roy-Byrne et al, 2001)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
N ENGL J MED 350;3 WWW.NEJM.ORG JANUARY 15, 2004

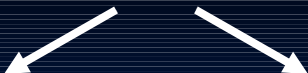
CLINICAL PRACTICE

Obsessive–Compulsive Disorder

Michael A. Jenike, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the author's clinical recommendations.

Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DSM-IV)



Ossessioni

1. idee, pensieri, impulsi o immagini, ricorrenti o persistenti, che vengono esperiti come intrusivi e privi di senso;
2. il soggetto tenta di ignorare o di sopprimere questi pensieri o impulsi o di neutralizzarli con qualche altro pensiero o azione;
3. il soggetto le riconosce come prodotto della sua mente;
4. se è presente un altro Disturbo di Asse I, il contenuto dell'ossessione non è collegato ad esso.

Compulsioni

1. Comportamenti ripetitivi, finalizzati e intenzionali messi in atto in risposta ad una ossessione, o secondo certe regole, o in maniera stereotipata;
2. hanno lo scopo di neutralizzare o prevenire qualche situazione temuta; non sono connesse in modo realistico a ciò che dovrebbero prevenire o sono chiaramente eccessivi;
3. il soggetto li riconosce come eccessivi o irragionevoli.

Sono causa di un marcato disagio, costituiscono una notevole perdita di tempo (più di un'ora/die), o interferiscono significativamente con la normale attività del soggetto

Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DSM-V proposta)

The work group is recommending that this disorder be included under a grouping of Anxiety and Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders

A. Either obsessions or compulsions:

Obsessions as defined by (1) and (2):

1. Recurrent and persistent thoughts, urges, or images that are experienced, at some time during the disturbance, as intrusive and unwanted and that in most individuals cause marked anxiety or distress
2. The person attempts to ignore or suppress such thoughts, urges, or images, or to neutralize them with some other thought or action (i.e., by performing a compulsion)

Compulsions as defined by (1) and (2):

1. Repetitive behaviors (e.g., hand washing, ordering, checking) or mental acts (e.g., praying, counting, repeating words silently) that the person feels driven to perform in response to an obsession, or according to rules that must be applied rigidly
2. The behaviors or mental acts are aimed at preventing or reducing anxiety or distress, or preventing some dreaded event or situation; however, these behaviors or mental acts either are not connected in a realistic way with what they are designed to neutralize or prevent, or are clearly excessive

B. The obsessions or compulsions are time consuming (for example, take more than 1 hour a day), or cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DSM-V proposta)

C. (formerly Criterion E.). The obsessive-compulsive symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition.

D. The content of the obsessions or compulsions is not restricted to the symptoms of another mental disorder (e.g., excessive worries about real life problems in Generalized Anxiety Disorder; **preoccupation with food or ritualized eating behavior in an Eating Disorder**; hair pulling in Hair Pulling Disorder(Trichotillomania); stereotypies in Stereotypic Movement Disorder; preoccupation with appearance in Body Dysmorphic Disorder; preoccupation with drugs in a Substance Use Disorder; preoccupation with having a serious illness in Hypochondriasis; preoccupation with sexual urges or fantasies in a Paraphilia or Hypersexual Disorder; preoccupation with gambling or other behaviors in behavioral addictions or impulse control disorders; **guilty ruminations in Major Depressive Disorder**; **paranoia or thought insertion in a Psychotic Disorder**; or repetitive patterns of behavior in Autism Spectrum Disorder).

Specify whether OCD beliefs are currently characterized by:

Good or fair insight: Recognizes that OCD beliefs are definitely or probably not true, or that they may or may not be true

Poor insight: Thinks OCD beliefs are probably true

Absent insight: Completely convinced OCD beliefs are true

Caratteri differenziali tra idea ossessiva e idea prevalente.

IDEA OSSESSIVA	IDEA PREVALENTE
vissuta come estranea alla personalità	vissuta come parte integrante della personalità
non ha rapporti diretti con l'affettività	sostenuta da un fondo affettivo intenso
non viene accettata dal paziente (“psichismo di difesa”)	viene accettata anche se spiacevole
criticata come assurda	criticabile, ma non ritenuta assurda
limita l'espressione della personalità	talora connessa ad attività creative

DOC

Approccio classico

- ansia è la componente centrale



Classificato tra i Disturbi d'Ansia nel DSM-IV

Ma il ruolo dell'ansia nella formazione
dei sintomi è lungi dall'essere chiarita

(McKay et al. *Clin Psychol Rev* 2004; 24: 283-313)

Editorial

As the American Psychiatric Association committees begin formal work on DSM-V, we welcome brief editorials on issues that should be considered in its formulation.

Issues for DSM-V: How Should Obsessive-Compulsive and Related Disorders Be Classified?

Am J Psychiatry 164:9, September 2007

There is insufficient consensus at present to decide whether or not OCD should be removed from the supraordinate category of anxiety disorders. An important research question is whether anxiety is a core phenomenon of OCD or just a consequence of obsessions and compulsions.

DOC

Thought-Action-Fusion



Pazienti DOC credono che :

- pensare un evento negativo lo possa far accadere
- pensare un evento “catastrofico” equivalga, in senso etico, a compierlo

(Amir et al. *Behav Res Ther* 2001; 39: 765-776)

Reasons Given by Experts for Removing or Maintaining OCD Under the Anxiety Disorders Category in DSM-V (N=186)

Expert View and Reason	Frequency	Percent
OCD should be <u>removed from anxiety disorders category</u> ^a	115	61.5
The key features of OCD are obsessions and compulsions	93	80.9
Some patients do not experience pathological anxiety	66	57.4
Anxiety is a by-product of OCD	56	48.7
ICD-10 has already put OCD in a separate category	31	27.0
Anxiety is not in the current DSM-IV-TR criteria	14	12.2
OCD should <u>remain with anxiety disorders category</u> ^b	71	38
OCD and other anxiety disorders respond to similar treatments	48	67.6
OCD co-occurs with other anxiety disorders	37	52.1
All patients experience pathological anxiety	31	43.7
Anxiety is the core problem (obsessions and compulsions are by-products)	31	43.7

DOC

Caratteristiche cognitive

- **alterazione attenzione e vigilanza:** aumentate per parole a contenuto di “contaminazione”; ricordano maggiormente le parole a contenuto negativo e le dimenticano più difficilmente;
- **incapacità di inibire o spostare l'attenzione** da pensieri o azioni che creano disagio ad altri più piacevoli;
 - **alterazioni delle strategie organizzative**
- **rallentamento psicomotorio**, conseguente al deficit delle strategie esecutive e dell'attenzione e al dubbio nelle decisioni.

(Chamberlain et al, *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 399-419;
Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

Disturbi dello Spetto Ossessivo

DOC → Tricotillomania: 3%

Dismorfofobia: 8-12%

Ipocondria: 13%

Sindrome di Tourette: 2-7% adulti
15% bambini

Tricotillomania: DOC 13-15%

Dismorfofobia: DOC 30%

Ipocondria: DOC 10%

Sindrome di Tourette: sintomi ossessivi 30-60%

(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

Disturbi dello Spetto Ossessivo

1. Disturbo del Controllo degli Impulsi
(gioco d'azzardo, cleptomania, tricotillomania,
auto-lesionismo, comportamenti sessuali
compulsivi)
2. Dismorfofobia
3. Ipocondria
4. Anoressia Nervosa
5. Sindrome di Tourette
6. Corea di Sydenham
7. Corea di Huntington

(Micallef and Blin. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 191-207)

Editorial

As the American Psychiatric Association committees begin formal work on DSM-V, we welcome brief editorials on issues that should be considered in its formulation.

Issues for DSM-V: How Should Obsessive-Compulsive and Related Disorders Be Classified?

Am J Psychiatry 164:9, September 2007

The survey also revealed that if a new OCD spectrum disorders category is created, the expert consensus is to keep it narrow and only include body dysmorphic disorder (72% agree), trichotillomania (70% agree), and possibly tic disorders (61% agree) and hypochondriasis (57% agree). There was mixed support (45% agree) for the inclusion of obsessive-compulsive personality disorder. A majority of experts disagreed with the inclusion of other disorders classified elsewhere in DSM-IV-TR (see the data supplement).

Disturbo Ossessivo-Compulsivo di Personalità (DSM-IV)

Un quadro pervasivo di preoccupazione per l'ordine, perfezionismo, e controllo mentale e interpersonale, a spese di flessibilità, apertura ed efficienza, che compare entro la prima età adulta ed è presente in una varietà di contesti, come indicato da quattro (o più) dei seguenti elementi:

- 1) attenzione per i dettagli, le regole, le liste, l'ordine, l'organizzazione o gli schemi, al punto che va perduto lo scopo principale dell'attività;
- 2) mostra un perfezionismo che interferisce con il completamento dei compiti;
- 3) eccessiva dedizione al lavoro e alla produttività, fino all'esclusione delle attività di svago e delle amicizie;
- 4) esageratamente coscienzioso, scrupoloso, inflessibile in tema di moralità, etica o valori;
- 5) è incapace di gettare via oggetti consumati o di nessun valore, anche quando non hanno alcun significato affettivo
- 6) è riluttante a delegare compiti o a lavorare con altri, a meno che non si sottomettano esattamente al suo modo di fare le cose
- 7) adotta una modalità di spesa improntata all'avarizia, sia per sé che per gli altri; il denaro è visto come qualcosa da accumulare in vista di catastrofi future

Obsessive-Compulsive Type (DSM-IV propоста)

Individuals who resemble this personality disorder type are ruled by need for order, precision, perfection, and control.

There is an overdeveloped sense of duty and obligation, and significant insecurity, anxiety, guilt, or shame over real or perceived deficiencies or failures may arise.

At the same time, behavior or attitudes are commonly controlling, competitive, and critical. There may be conflict about authority (e.g., pressure to submit to it or rebel against it), a tendency toward power struggles (overtly or covertly), and a self-righteous or moralistic attitude. Appreciation of the ideas, emotions, and behaviors of other people is compromised at times.

For the most part, strong emotions – both positive (e.g., love) and negative (e.g., anger) – are not consciously experienced or expressed, although irritability over self or others falling short of expectations may be common.

Activities are often conducted in super-methodical and overly detailed ways, along with concerns with time, punctuality, schedules, and rules. The need to try to do things perfectly may result in a paralysis of indecision, as the pros and cons of alternatives are weighed, such that important tasks may not ever be completed. Tasks, problems, and people are approached rigidly, and there is limited capacity to adapt to changing demands or circumstances.

Instructions: Rate the patient's personality using the 5-point rating scale shown below. Circle the number that best describes the patient's personality.

- 5 Very Good Match: patient *exemplifies* this type
- 4 Good Match: patient *significantly* resembles this type
- 3 Moderate Match: patient has *prominent features* of this type
- 2 Slight Match: patient has *minor features* of this type
- 1 No Match: description does not apply

DOC

1. **Prevalenza** life-time: 2-3%
2. Età media di **esordio**: ~ 20 anni
3. Rapporto **maschio-femmina**: 1-1.5
4. **Sottotipi**: contaminazione/lavaggio; controllo; collezione; simmetria/ordine;
5. **Decorso**: tendenzialmente cronico con fluttuazione di intensità dei sintomi (tipicamente alcuni persistono anche dopo un trattamento efficace);
6. Intervallo tra esordio dei sintomi e **diagnosi corretta**: 9 anni (prima della diagnosi consultati mediamente 3-4 medici);
7. Richiedono più spesso un **trattamento medico** (20% dei pazienti a visita dermatologica);
8. Tempo tra esordio sintomi ed inizio **trattamento adeguato**: 17 anni

(Jenike, *Lancet* 2004;350:259-256; Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221
Chamberlain et al, *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 399-419)

DOC

Basi genetiche

- Prevalenza DOC → 1.9-2.7% nella popolazione generale
→ 10-11% nei familiari di I grado
→ 25-30% nei familiari di bambini DOC
- Tasso di concordanza → 67% monozigoti
→ 31% dizigoti

candidato → polimorfismo regione che codifica:

- trasportatore 5HT
- recettori 5HT
- recettori D₄

(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221
Chamberlain et al, *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 399-419)

DOC

Comorbidità life-time

1. Depressione Maggiore: 67%
2. Fobia semplice 22%
3. Fobia Sociale 18%
4. Disturbo di Panico 12%
5. DCA 17%
6. Abuso o dipendenza da alcool 14%

(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

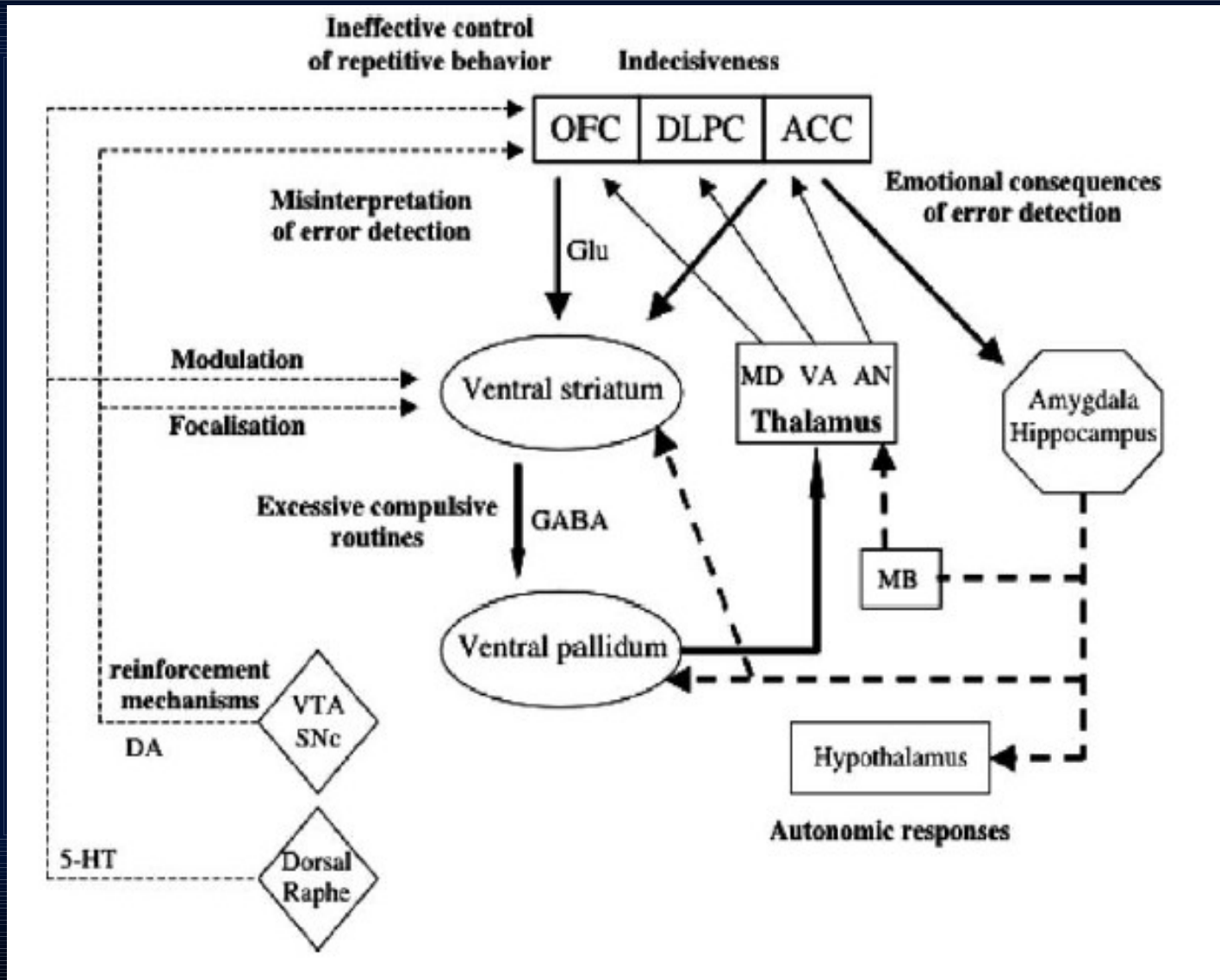
DOC

Alterazioni neuro-funzionali

1. Nell'animale, l'attivazione della corteccia pre-frontali e del caudato si associa a comportamenti ripetitivi indotti da agonisti DA;
2. nell'uomo, lesioni traumatiche corteccia orbito-frontale determina la comparsa di DOC, in assenza di pregressi sintomi;
3. sintomi ossessivo-compulsivi come manifestazione dei PANDAS o di patologie determinate da compromissione dei gangli della base ;
4. modificazione dell'attività pre-frontale e sottocorticale indotta dal trattamento.

DOC

Basi neurofunzionali



(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

Serotonina

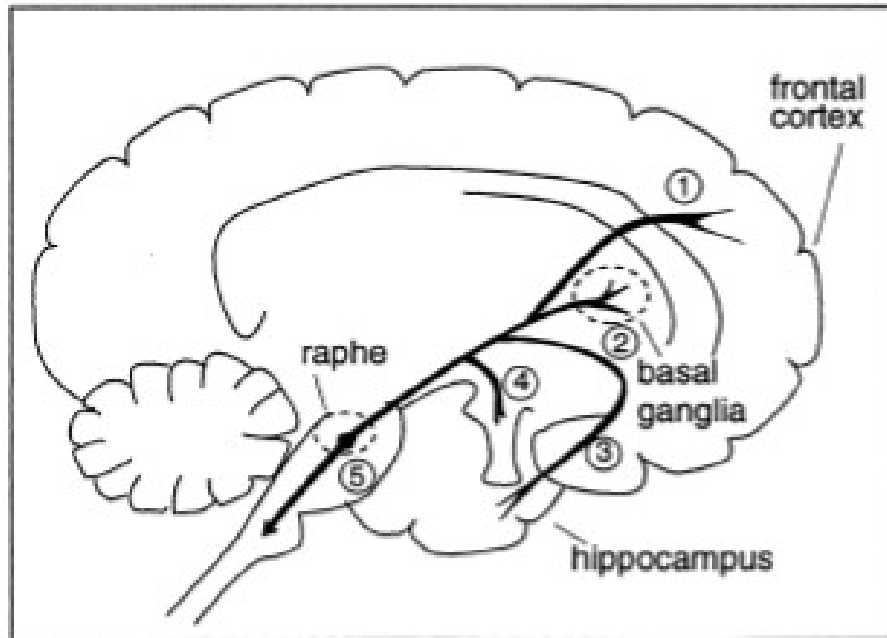


Fig. 5. Schematic representation of serotonin pathways in the central nervous system. Five pathways are indicated, including projections from midbrain raphe to prefrontal cortex (1); basal ganglia (2); hippocampus (3), hypothalamus (4), and spinal cord (5).

5HT

considerata come un inibitore generale dell'attività motoria:

- **aumento** → limitazione delle risposte comportamentali agli stimoli;
- **riduzione** → incremento attività motoria ed esplorativa

(Stahl, *J Affect Dis* 1998; 51: 215-235;
Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

DOC

ipotesi serotoninergica

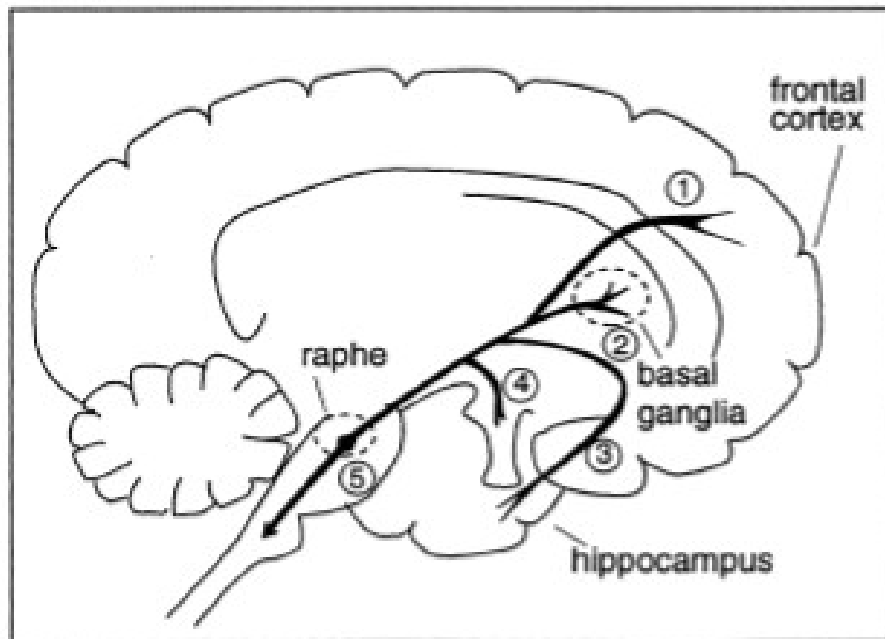
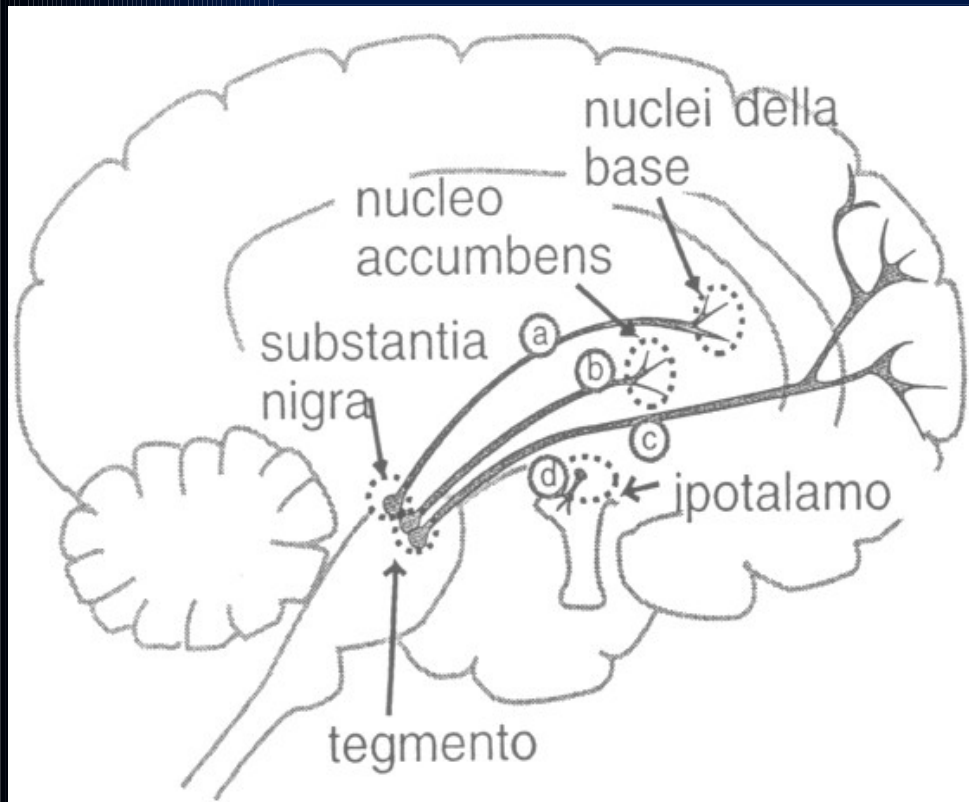


Fig. 5. Schematic representation of serotonin pathways in the central nervous system. Five pathways are indicated, including projections from midbrain raphe to prefrontal cortex (1); basal ganglia (2); hippocampus (3), hypothalamus (4), and spinal cord (5).

- miglioramento dei sintomi con SSRI;
- miglioramento dei sintomi si associa a riduzione del 5HIAA nel liquor e della 5HT nelle piastrine;
- mCPP (agonista 5HT) peggiora i sintomi;
- conflittuali i dati su attività 5HT pre-trattamento

(Micallef and Blin. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 191-207)

Dopamina

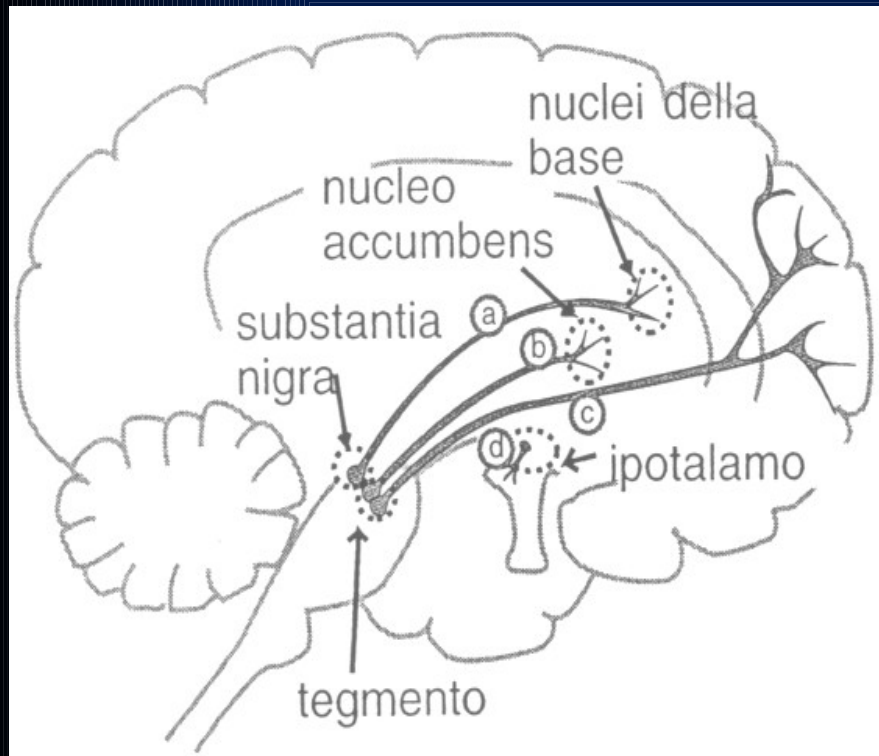


DA
organizzazione e
regolazione del
comportamento finalizzato
al raggiungimento di un
obiettivo (ricompensa) e in
risposta ad uno stimolo

(Stahl, 2000; Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

DOC

ipotesi dopaminergica



- amfetamina induce movimenti ripetitivi; cocaina accentua i tic;
- sintomi ossessivi presenti nei disturbi neurologici e psichiatrici connessi ad una disfunzione DA;
- farmaci anti-DA utilizzati nel DOC;

Iperattività DA potrebbe essere secondaria alla disfunzione 5HT

(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

PANDAS

(**P**ediatric **A**utoimmune **N**europsychiatric **D**isorders
Associated with **S**treptococcal Infection)

Sintomi

- sintomi ossessivi-compulsivi;
- anomalie neurologiche: tic, iperattività, movimenti coreiformi, deficit cognitivi;
- possono essere presenti: labilità emotiva, ansia, irritabilità, incubi notturni, comportamenti oppositivi;

Esordio

- età prepuberale (media 6-7 anni);
- improvviso ed esplosivo con un decorso caratterizzato da esacerbazioni e remissioni;
- relazione temporale tra la comparsa dei sintomi, le esacerbazioni e l'infezione streptococcica (6 settimane prima);

(Swedo et al, *Am J Psychaitry* 1998; 155: 264-271)

PANDAS

Fisiopatologia

- infezione streptococcica
- suscettibilità genetica
(Ag D8/17 linfociti B)



una risposta immunitaria anomala



alterazioni infiammatorie gangli della base



sintomi neuropsichiatrici

(Swedo, *Mol Psychiatry* 2002; 7: S24-S25)

Trattamento del DOC

Linee guida

THE JOURNAL OF
CLINICAL PSYCHIATRY

Volume 58

1997

Supplement 4

S U P P L E M E N T

The Expert Consensus Guideline Series

TREATMENT OF
OBSESSIVE-COMPULSIVE
DISORDER

EDITORS FOR THE GUIDELINES
John S. March, Allen Frances,
Daniel Carpenter, and David A. Kahn

WCA Recommendations for the Long-Term Treatment of Obsessive- Compulsive Disorder in Adults

By John H. Greist, MD, Borwin Bandelow, MD, Eric Hollander, MD, Donatella Marazziti, MD, Stuart A. Montgomery, MD, David J. Nutt, MD, FRCP, FRCPsych, FMedSci, Ahmed Okasha, MD, PhD, FRCP, FRCPsych, FACP, Richard P. Swinson, MD, FRCPC, FRCPsych, DPM, and Joseph Zohar, MD

FOCUS POINTS

- Both psychotherapy and pharmacotherapy are recommended for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD).
- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are

paroxetine, sertraline, or citalopram) in preference to clomipramine, due to the latter's less favorable adverse-event profile. Further, pharmacotherapy for a minimum of 1–2 years is recommended before very gradual withdrawal may be considered.

CNS Spectr 2003;8(suppl 1):7-16

International Journal of Neuropsychopharmacology (2005), 8, 107–129. Copyright © 2004 CINP
DOI: 10.1017/S1461145704004675

Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder

Naomi A. Fineberg¹ and Tim M. Gale²

¹ Department of Psychiatry, Queen Elizabeth II Hospital, Welwyn Garden City, UK

² Department of Psychology, University of Hertfordshire, Hatfield, UK

American Psychiatric Association
Treatment of patients with OCD. Practice Guideline,
2007

DOC

Opzioni terapeutiche

1. Psicofarmaci: Serotonin Reuptake Inhibitors (SRI)
2. Psicoterapia cognitivo-comportamentale

Scarsa risposta al placebo

Magnitude of placebo response and drug–placebo differences across psychiatric disorders

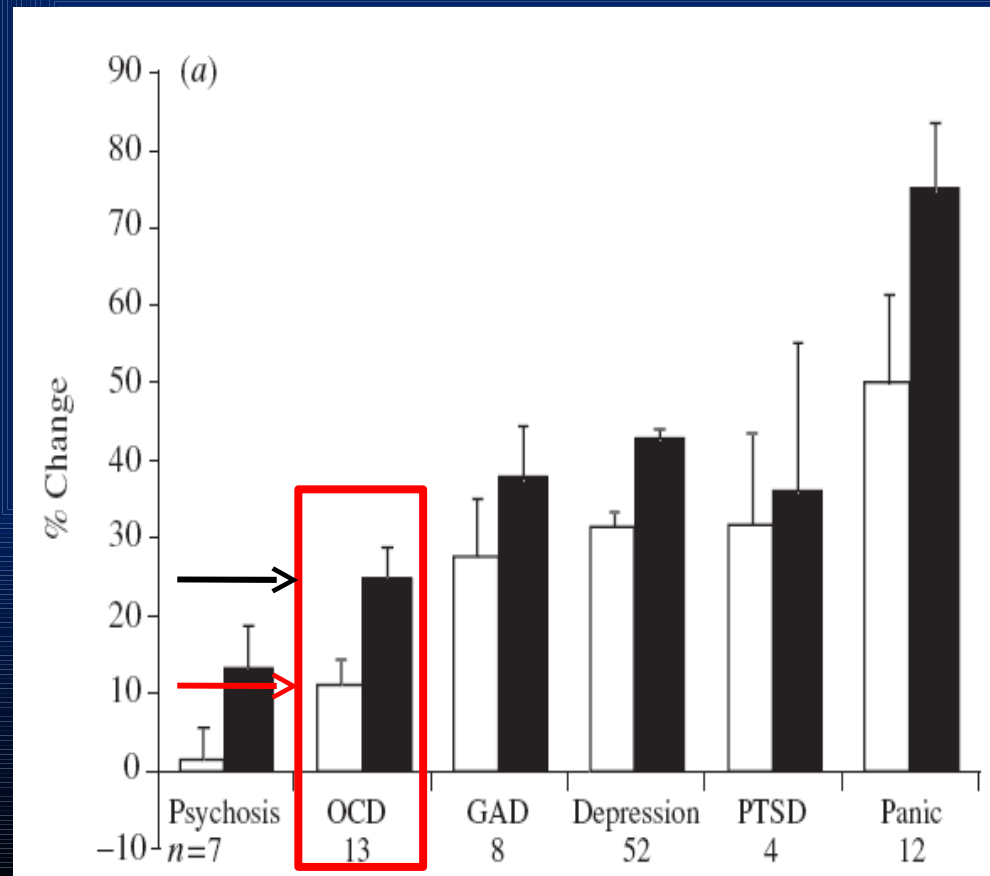
Psychological Medicine, 2005, **35**, 743–749

Table 1. *Summary of pivotal trials for FDA-approved psychotropics*

Indication	No. of pivotal trials	No. of trials with active comparator	No. of randomized patients			
			Investigational drug	Active comparator	Placebo	Total
Depression	52	24 ^a	5682	1577	3411	10 670
Psychosis	7	4 ^b	1203	261	462	1926
Obsessive compulsive	13	3 ^c	1843	266	1126	3235
Panic	12	3 ^d	1681	256	1157	3094
Generalized anxiety	8	7 ^e	708	328	435	1471
Social anxiety	3	0	522	0	339	861
Post-traumatic stress	2	0	145	0	144	289
Bipolar	2	1 ^f	89	36	97	222
Pooled data	99	42	11 873	2724	7171	21 768

Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders

Psychological Medicine, 2005, **35**, 743–749



Trattamento del DOC

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Adult OCD	
	Milder	More Severe
First line	CBT first	CBT+SRI SRI first
Second line	CBT+SRI SRI first	CBT first

YBOCS: 0-7 sub-clinico
8-15 lieve
16-23 moderato
24-31 grave
32-40 gravissimo

DOC: opzioni terapeutiche

	SRI	CBT	SRI+CBT
More severe disorder	+++	0	+++
More severe depression	+++	0	+++
More severe anxiety	+++	0	+++
Patient cooperation	+	+++	+++
Need to perform “homeworks”	0	++	++
Persistence of effect after stopping treatment	0	+	+
Used by experienced therapist	0	+	+
Side effects	++	0	++
Non-response to a previous treatment	+	+	++

Trattamento farmacologico del DOC

Quesiti

1. Scelta del farmaco
2. Dose efficace
3. Durata del trattamento
4. Strategie terapeutiche per i resistenti
5. Come trattare i bambini e gli adolescenti

Trattamento farmacologico del DOC

Scelta del farmaco

Efficacia

Maggiore del placebo

Clorimipramina
Fluoxetina
Fluvoxamina
Paroxetina
Sertralina
Citalopram

Uguale al placebo

Amitriptilina
Nortriptilina
Imipramina
Desimipramina
Fenelzina

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Scelta del farmaco

Efficacia

```
graph TD; A[Scelta del farmaco] --> B[Efficacia]; A --> C[Tollerabilità]; B --> D[SRI vs placebo]; B --> E[Confronti tra SRI]; D --> F["Clorimipramina<br/>maggiori % di risposta<br/>(efficacia negativamente<br/>correlata a selettività 5HT)"]; E --> G["% di risposta<br/>simili"]; C --> H["Minori effetti collaterali per SSRI vs clorimipramina"];
```

SRI vs placebo

Clorimipramina
maggiori % di risposta
(efficacia negativamente
correlata a selettività 5HT)

Confronti tra SRI

% di risposta
simili

Tollerabilità

Minori effetti collaterali per SSRI vs clorimipramina

Trattamento farmacologico del DOC

Table 2. Recommended Treatments for OCD.*

Treatment	Initial Daily Dose	Target Daily Dose	Common Side Effects
	mg		
Selective serotonin-reuptake inhibitors†			Anxiety, decreased libido, sexual dysfunction, diarrhea, sedation, headache, insomnia, dizziness, nausea
Fluoxetine (Prozac)	20	80	
Fluvoxamine (Luvox)	50	300	
Sertraline (Zoloft)	50	200	
Paroxetine (Paxil)	20	60	
Citalopram (Celexa)	20	60	
Escitalopram (Lexapro)	10	Unknown	
Clomipramine (Anafranil, tricyclic antidepressant)	25–50	250	Dizziness, sedation, dry mouth, weight gain, sexual dysfunction
Venlafaxine (Effexor)	75	375	Accommodation disorder, blurred vision, headache, sexual dysfunction, paresthesias, nausea, weight loss, withdrawal syndrome (dizziness, nausea, weakness)

* OCD denotes obsessive–compulsive disorder.

† All selective serotonin-reuptake inhibitors except escitalopram have been formally studied in patients with OCD. Side-effect profiles may vary among these agents; an alternative agent in this class should be tried if one agent proves to be ineffective or is associated with substantial side effects.

(Jenike, *N Engl J Med* 2004;350:259-256)

switch to venlafaxine is less likely to produce an adequate response

APA guideline, 2007

Trattamento farmacologico del DOC

TABLE 3. Dosing of Serotonin Reuptake Inhibitors (SRIs) in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)

SRI	Starting Dose and Incremental Dose (mg/day) ^a	Usual Target Dose (mg/day)	Usual Maximum Dose (mg/day)	Occasionally Prescribed Maximum Dose (mg/day) ^b
Citalopram	20	40–60	80	120
Clomipramine	25	100–250	250	— ^c
Escitalopram	10	20	40	60
Fluoxetine	20	40–60	80	120
Fluvoxamine	50	200	300	450
Paroxetine	20	40–60	60	100
Sertraline ^d	50	200	200	400

^aSome patients may need to start at half this dose or less to minimize undesired side effects such as nausea or to accommodate anxiety about taking medications.

^bThese doses are sometimes used for rapid metabolizers or for patients with no or mild side effects and inadequate therapeutic response after 8 weeks or more at the usual maximum dose.

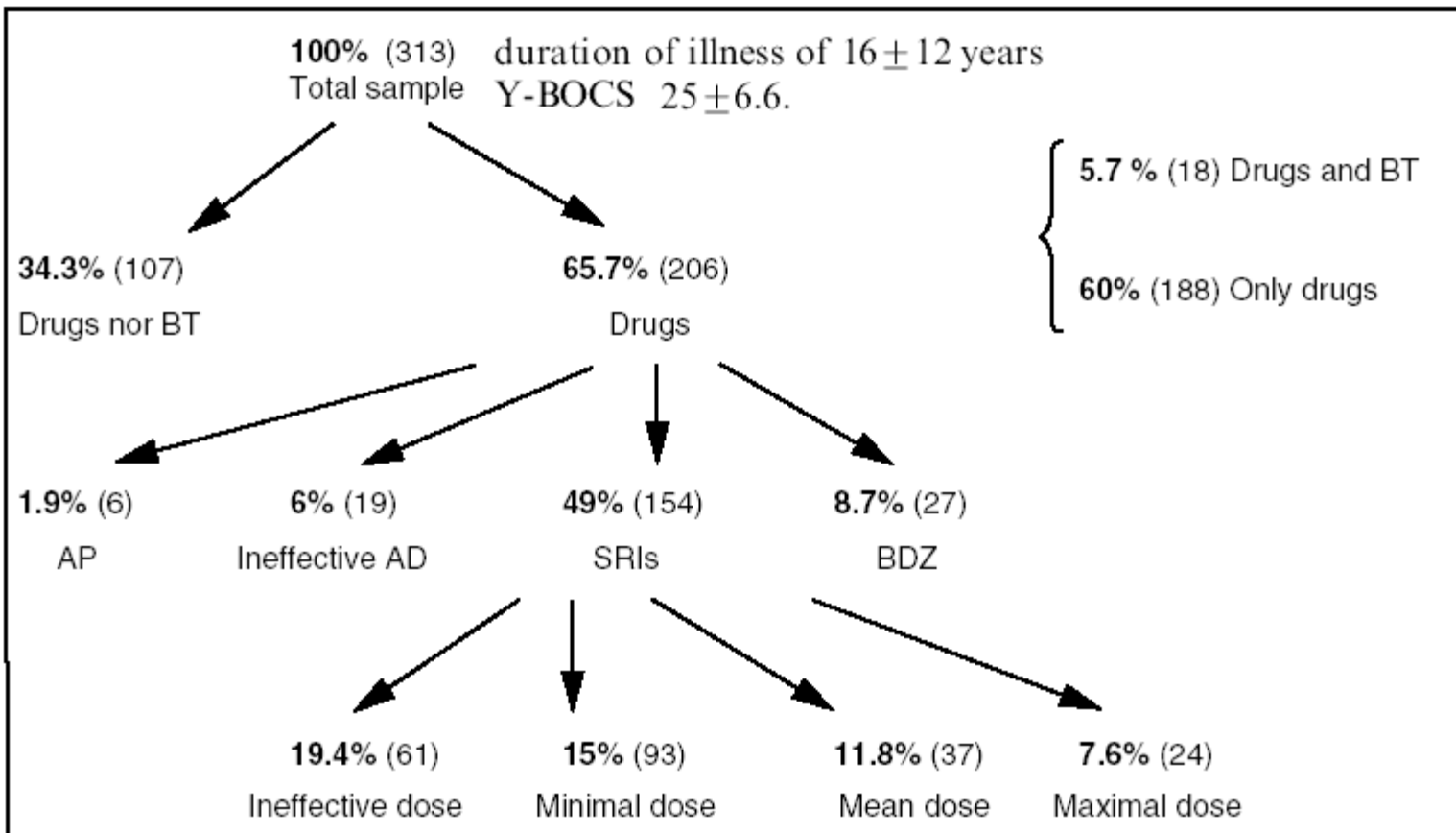
^cCombined plasma levels of clomipramine plus desmethylclomipramine 12 hours after the dose should be kept below 500 ng/mL to minimize risk of seizures and cardiac conduction delay.

^dSertraline, alone among the SSRIs, is better absorbed with food.

The adequacy of pharmacotherapy in outpatients with obsessive–compulsive disorder

D. Denys, H. van Megen and H. Westenberg

Department of Psychiatry, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands



Trattamento farmacologico del DOC

Durata del trattamento

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Visit schedule for first 3–6 months after acute treatment ⁴²	When to consider medication taper ⁴³	How to discontinue medications ⁴⁴	Long-term prophylactic maintenance medication ⁴⁵
Recommendations	Monthly visits	Not before 1–2 years	Gradual* with monthly follow-up	After 2–4 severe relapses After 3–4 mild-to-moderate relapses

Dose → la stessa della fase acuta

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Durata del trattamento

Peggioramento dei sintomi entro le prime (4-8) settimane di sospensione del SRI, anche dopo un lungo periodo di trattamento (fino a 2 anni).

Il trattamento ha una funzione protettiva sulle “ricadute” fin quando è mantenuto.

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Risposta al trattamento

Circa il 40-60% dei pazienti presentano un miglioramento medio dei sintomi del 20-40% dopo trattamento con un SRI

Raramente si manifesta la remissione, ma se i sintomi diminuiscono i pazienti possono lavorare, formare una famiglia e avere una vita sociale attiva

(Jenike, *Lancet* 2004;350:259-256)

Trattamento farmacologico del DOC

Indici predittivi di risposta al trattamento

- precoce età d'esordio,
- compulsioni,
- maggior gravità dei sintomi,
- maggior durata,
- decorso cronico,
- presenza di tics, ADHD,
- disturbo di personalità (schizotipico)



risposta SRI

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Resistenza al trattamento

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Inadequate Response to SRI Alone ²⁹		Inadequate Response to Combined CBT/SRI ³⁰	
	No response	Partial response	No response	Partial response
First line	<i>Add CBT</i> Switch SRIs	<i>Add CBT</i> Switch SRIs	Switch SRIs	Switch SRIs New CBT technique or intensity Add augmenting medication
Second line	Add augmenting medication ^{ss} New CBT setting or format	Add augmenting medication New CBT setting or format	Add augmenting medication New CBT technique or intensity New CBT setting or format	New CBT setting or format

Trattamento farmacologico del DOC

Resistenza al trattamento

In alcuni casi la risposta può manifestarsi anche dopo 6 mesi

Consigliato → cambiamento dopo 8-12 settimane di non risposta o risposta parziale alla dose massima di SSRI

- 40% probabilità di risposta ad un secondo SRI
- dopo il fallimento di 2-3 SSRI, passare alla CMI

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Resistenza al trattamento

Finenberg and Gale,
Int J Neuropsychopharmacol
2005; 8: 107-129

Double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy studies

May be effective

- Intravenous clomipramine^a
- Adding haloperidol^c
- Adding risperidone
- Adding quetiapine
- Adding clonazepam^b

Apparently ineffective

- Adding lithium
- Adding buspirone
- Adding triiodothyronine (liothyronine)
- Adding desipramine
- Adding inositol

Promising treatments warranting controlled study

- Higher-dose SSRI monotherapy
- Combined SSRI-clomipramine treatment
- Extended SRI therapy
- Adding olanzapine
- Adding amisulpride
- Intravenous citalopram
- Tryptans that enter the CNS, e.g. zolmitriptan
- Immunoglobulins and plasmapheresis
- Deep brain stimulation
- Neurosurgery (gamma knife surgery)

Trattamento del DOC nell'infanzia e adolescenza

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Adolescent OCD		Prepubertal OCD	
	Milder	More Severe	Milder	More Severe
First line	CBT first	CBT + SRI	CBT first	CBT first
Second line	CBT + SRI	CBT first	CBT+SRI	CBT+SRI
	SRI first	SRI first	SRI first	SRI first

Which SSRI? A Meta-Analysis of Pharmacotherapy Trials in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder

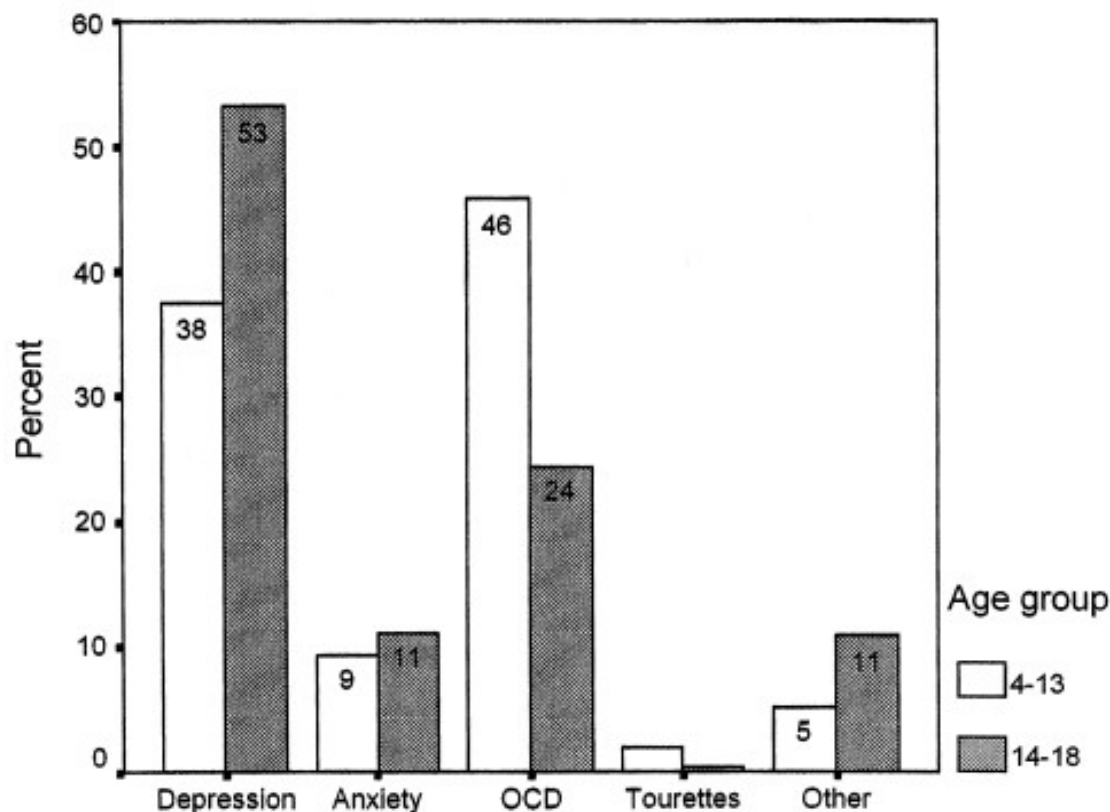
Geller et al/*Am J Psychiatry* 2003; 160:1919–1928

To conclude, this meta-analysis showed that serotonergic medications are highly significantly superior to placebo in treating OCD in pediatric patients, with consistent findings across studies and a modest overall effect. Clo-mipramine, a nonselective serotonergic drug, was statistically superior to the more selective agents in reducing OCD symptoms but may not be a first-line treatment due to its pharmacokinetic properties and side effect profile. The SSRIs examined in this meta-analysis were more or less comparably effective in this population.

Christine Buhl Sørensen
Ea Bøhm Jepsen
Per Hove Thomsen
Søren Dalsgaard

Indications for and use of antidepressants in child and adolescent psychiatry

A cross-sectional survey in Denmark



Christine Buhl Sørensen
Ea Böhm Jepsen
Per Hove Thomsen
Søren Dalsgaard**Indications for and use of antidepressants
in child and adolescent psychiatry**
A cross-sectional survey in Denmark

		Age group	
		0–13 (N = 96)	14–18 (N = 286)
SSRI	Citalopram	57 (59.4)	126 (44.0)
	Sertraline	27 (28.1)	85 (29.7)
	Paroxetine	8 (8.3)	32 (11.2)
	Fluoxetine	3 (3.1)	8 (2.8)
	Fluvoxamine	0	6 (2.1)
Dual action	Mirtazapin	1 (1.0)	12 (4.2)
	Venlafaxin	0	5 (1.7)
	Reboxetin	0	2 (0.7)
	Nefazodon	0	2 (0.7)
Cyclic	Nortriptylin	0	2 (0.7)
	Amitriptylin	0	1 (0.3)
	Mianserin	0	1 (0.3)
MAO	Moclobemid	0	3 (1.0)
Lithium	Li-carbonate	0	1 (0.3)

	Age group		Total
	0–13 (N = 96)	14–18 (N = 286)	
Medical treatment:			
Antipsychotic	14 (1.6)	50 (17.5)	64 (16.8)
Anxiolytica	1 (1.0)	10 (3.5)	11 (2.9)
Antidepressant (second)	0	8 (3.2)	8 (2.1)
Hypnotica	0	6 (2.1)	6 (1.6)
Antiepileptica	2 (2.1)	4 (1.4)	6 (1.6)
Therapy:			
Individual	42 (43.8)	182 (63.6)	224 (58.6)
Family	45 (46.9)	80 (28.0)	125 (32.7)
Environment	6 (6.3)	29 (10.1)	35 (9.2)
Group	1 (1.0)	4 (1.4)	5 (1.3)
Other:			
Physio-, light therapy etc.	14 (14.6)	55 (19.1)	71 (18.6)
None:	8 (8.3)	20 (8.1)	34 (8.9)

Citalopram was prescribed in daily dosages ranging from 5–160 mg, with a mean daily dosage in both age groups at approximately 40 mg. Sertraline was prescribed with a mean daily dosage of approximately 50 mg in the younger age group and 75 mg in the older group, with a range of daily dosages of 20–125 mg and 20–200 mg respectively.

Side effects	Citalopram (%)			Sertraline (%)		
	0–13 years	14–18 years	total	0–13 years	14–18 years	total
Nausea	3.5	5.6	4.9	7.4	11.8	10.7
Sleeping problems	1.8	5.6	4.4	3.7	5.9	5.4
Agitation	10.5	1.6	4.4	0.0	0.0	0.0
Headache	2.5	3.9	3.3	0.0	4.7	3.6

ferent agent groups: SSRIs had been prescribed for a period of time between 1 week and 58 months; the dual-ac-

With antidepressant medications, concerns have been raised about the potential for treatment-related increases in self-harming or suicidal behaviors. Based primarily on data in children and adolescents (226), the FDA has issued warnings that apply to all antidepressants, which indicate that the risk of increased suicidal thinking and behavior in patients under the age of 25 must be balanced with the clinical need for pharmacotherapy (227). No deaths from suicide occurred in any of the pediatric clinical trials, but pooled analyses of 24 placebo-controlled trials of nine antidepressants in pediatric patients with a variety of psychiatric disorders showed a risk of suicidal thinking and behavior during the first few months of antidepressant treatment that was approximately twice that of patients receiving placebo (4% in the active treatment groups vs. 2% in the placebo groups) (226, 228, 229). A more recent meta-analysis suggested that benefits of antidepressant treatment were greater than the risks of increased suicidal ideation or behaviors across indications, including anxiety disorders (230). In adults, antidepressant treatment does not appear to be associated with an increase in suicide risk per se (227, 231, 232).

226. Leslie LK, Newman TB, Chesney PJ, Perrin JM: The Food and Drug Administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116:195–204 [G]
227. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Revisions to Product Labeling, May 2, 2007. http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/antidepressants_label_change_2007.pdf [G]
228. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:332–339 [E]
229. Mosholder AD, Willy M: Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:25–32 [E]
230. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297:1683–1696 [E]

Trattamento farmacologico

Disturbi Spettro Ossessivo

Expert Consensus Guidelines
J Clin Psychiatry
1997; 58 (suppl 4)

	Responsiveness to SRI Pharmacotherapy (
First line	Body Dysmorphic Disorder Bulimia
Second line	Trichotillomania Hypochondriasis Picking skin Anorexia Self-mutilation Paraphilias Other impulse control disorders Gambling Shoplifting

listed in order of decreasing responsiveness

Fobia Sociale

- A. Paura marcata e persistente di una o più situazioni sociali o prestazionali nelle quali la persona è esposta a persone non familiari o al possibile giudizio degli altri. L'individuo teme di agire (o di mostrare sintomi di ansia) in modo umiliante o imbarazzante.
- B. L'esposizione alla situazione temuta quasi invariabilmente provoca l'ansia, che può assumere le caratteristiche di un Attacco di Panico causato dalla situazione o sensibile alla situazione.
- C. La persona riconosce che la paura è eccessiva o irragionevole.
- D. Le situazioni temute sociali o prestazionali sono evitate o sopportate con intensa ansia o disagio.
- E. L'evitamento, l'ansia anticipatoria, o il disagio nella/e situazione/i sociale o prestazionale interferiscono significativamente con le abitudini normali della persona, con il funzionamento lavorativo (scolastico) o con le attività o relazioni sociali, oppure è presente marcato disagio per il fatto di avere la fobia.
- F. Negli individui al di sotto dei 18 anni la durata è di almeno 6 mesi.
- G. Non dovuto ad un altro Disturbo Mentale o ad un'altra condizione medica o fisica

Fobia Specifica

- A. Paura marcata e persistente, eccessiva o irragionevole, provocata dalla presenza o dall'attesa di un oggetto o situazione specifici (per es., volare, altezze, animali, ricevere un'iniezione, vedere il sangue).
- B. L'esposizione allo stimolo fobico quasi invariabilmente provoca una risposta ansiosa immediata, che può prendere forma di Attacco di Panico situazionale o sensibile alla situazione. Nota Nei bambini l'ansia può essere espressa piangendo, con scoppi di ira, con l'irrigidimento, o con l'aggrapparsi a qualcuno.
- C. La persona riconosce che la paura è eccessiva o irragionevole.
- D. La situazione (le situazioni) fobica viene evitata oppure sopportata con intensa ansia o disagio.
- E. L'evitamento, l'ansia anticipatoria o il disagio nella situazione (situazioni) temuta interferiscono in modo significativo con la normale routine della persona, con il funzionamento lavorativo (o scolastico), o con le attività o le relazioni sociali, oppure è presente disagio marcato per il fatto di avere la fobia.
- F. Negli individui al di sotto dei 18 anni la durata è di almeno 6 mesi.
- G. L'ansia, gli Attacchi di Panico o l'evitamento fobico associati con l'oggetto o situazione specifici non sono meglio giustificati da un altro disturbo mentale

Disturbo d'Ansia Generalizzata (DSM-IV)

- Ansia e preoccupazione eccessive, che si manifestano per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi, a riguardo di una quantità di eventi o di attività.
- La persona ha difficoltà nel controllare la preoccupazione.
- L'ansia e la preoccupazione sono associate con tre (o più) dei sei sintomi seguenti (con almeno alcuni sintomi presenti per la maggior parte dei giorni negli ultimi 6 mesi):
 - 1) irrequietezza, o sentirsi tesi o con i nervi a fior di pelle
 - 2) facile affaticabilità
 - 3) difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria
 - 4) irritabilità
 - 5) tensione muscolare
 - 6) alterazioni del sonno (difficoltà ad addormentarsi, a mantenere il sonno, sonno inquieto e insoddisfacente).
- L'ansia, la preoccupazione, o i sintomi fisici causano disagio clinicamente significativo o menomazione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Disturbo post-traumatico da stress

A. La persona è stata esposta ad un evento traumatico nel quale erano presenti entrambe le caratteristiche seguenti:

- 1) la persona ha vissuto, ha assistito, o si è confrontata con un evento o con eventi che hanno implicato morte, o minaccia di morte, o gravi lesioni, o una minaccia all'integrità fisica propria o di altri
- 2) la risposta della persona comprendeva paura intensa, sentimenti di impotenza, o di orrore.

B. L'evento traumatico viene rivissuto persistentemente in uno (o più) dei seguenti modi:

- 1) ricordi spiacevoli ricorrenti e intrusivi dell'evento, che comprendono immagini, pensieri, o percezioni.
- 2) sogni spiacevoli ricorrenti dell'evento.
- 3) 3) agire o sentire come se l'evento traumatico si stesse ripresentando (ciò include sensazioni di rivivere l'esperienza, illusioni, allucinazioni, ed episodi dissociativi di flashback, compresi quelli che si manifestano al risveglio o in stato di intossicazione).
- 4) disagio psicologico intenso all'esposizione a fattori scatenanti interni o esterni che simbolizzano o assomigliano a qualche aspetto dell'evento traumatico
- 5) reattività fisiologica o esposizione a fattori scatenanti interni o esterni che simbolizzano o assomigliano a qualche aspetto dell'evento traumatico.

Disturbo post-traumatico da stress

C. Evitamento persistente degli stimoli associati con il trauma e attenuazione della reattività generale (non presenti prima del trauma), come indicato da tre (o più) dei seguenti elementi:

- 1) sforzi per evitare pensieri, sensazioni o conversazioni associate con il trauma
- 2) sforzi per evitare attività, luoghi o persone che evocano ricordi del trauma
- 3) incapacità di ricordare qualche aspetto importante del trauma
- 4) riduzione marcata dell'interesse o della partecipazione ad attività significative
- 5) sentimenti di distacco o di estraneità verso gli altri
- 6) affettività ridotta (per es., incapacità di provare sentimenti di amore)
- 7) sentimenti di diminuzione delle prospettive future (per es. aspettarsi di non poter avere una carriera, un matrimonio o dei figli, o una normale durata della vita).

D. Sintomi persistenti di aumentato arousal (non presenti prima del trauma), come indicato da almeno due dei seguenti elementi:

- 1) difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno
- 2) irritabilità o scoppi di collera
- 3) difficoltà a concentrarsi
- 4) ipervigilanza
- 5) esagerate risposte di allarme.

Disturbo post-traumatico da stress

- E. La durata del disturbo (sintomi ai Criteri B, C e D) è superiore a 1 mese.
- F. Il disturbo causa disagio clinicamente significativo o menomazione nel funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Specificare se:

Acuto: se la durata dei sintomi è inferiore a 3 mesi

Cronico: se la durata dei sintomi è 3 mesi o più.

Ad esordio ritardato: se l'esordio dei sintomi avviene almeno 6 mesi dopo l'evento stressante.