

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Sede Amministrativa del Dottorato di Ricerca

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Sede Convenzionata

XV CICLO DEL

DOTTORATO DI RICERCA IN

**PSICHIATRIA DI CONSULTAZIONE E COMORBILITÀ PSICHIATRICA**

## **IL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO E I DISTURBI PSICHIATRICI ASSOCIATI**

Dottorando

Dott. Umberto ALBERT 168

*Umberto Albert*

CS

Coordinatore del Collegio dei Docenti

Chiar.mo Prof. Eugenio AGUGLIA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Relatore

Chiar.mo Prof. Eugenio AGUGLIA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Un ringraziamento particolare per gli insegnamenti ricevuti ed il tempo dedicatomi al Prof. Eugenio Aguglia, al Prof. Filippo Bogetto e al Prof. Giuseppe Maina

## PRESENTAZIONE DEL LAVORO

Scopo del presente lavoro è fornire una ampia ed aggiornata revisione degli studi pubblicati negli ultimi anni sul rapporto tra Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) e alcuni disturbi psichiatrici di cui è stata postulata l'appartenenza ad un comune gruppo di disturbi associati al DOC, denominato spettro ossessivo-compulsivo.

In particolare il presente lavoro si propone di analizzare i rapporti tra DOC, da un lato, e Disturbo Ossessivo-Compulsivo di Personalità (DOCP) e Disturbi del Controllo degli Impulsi (DCI) Non Altrimenti Classificati (Cleptomania, Piromania, Gioco d'Azzardo Patologico, Tricotillomania), dall'altro, in quanto il dibattito circa l'appartenenza di tali disturbi allo spettro ossessivo-compulsivo è al momento ancora aperto ed esistono diverse opinioni in merito in letteratura. Altro motivo per cui vengono analizzati i rapporti tra DOC e questi disturbi psichiatrici consiste nella mole di lavori scientifici pubblicati negli ultimi anni proprio su tali disturbi. Tale interesse dei ricercatori è stato indotto dalla proposta avanzata da Hollander e colleghi di una comune appartenenza dei disturbi del controllo degli impulsi allo spettro ossessivo-compulsivo. Nel presente lavoro ci proponiamo di verificare, quindi, ad una decina di anni di distanza dalla proposta di Hollander se i dati di letteratura, in particolare circa la comorbidità e il trattamento farmacologico e non, supportano l'ipotesi della appartenenza ad un comune spettro di disturbi a presunta eziologia comune. Per quanto concerne il DOCP, pur non essendo tale disturbo di personalità inserito nello spettro ossessivo-compulsivo, il dibattito circa la relazione preferenziale con il DOC è ancora aperto; nella presente tesi ci proponiamo di verificare l'ipotesi di tale relazione preferenziale, che in termini scientifici si tradurrebbe in un aumento della prevalenza del DOCP in soggetti affetti da DOC, ad esempio, aumento specifico per il DOC e non presente in altri disturbi psichiatrici.

Il primo capitolo tratta della epidemiologia del DOC. In tale capitolo vengono analizzati gli studi epidemiologici condotti onde determinare la prevalenza e l'incidenza di tale disturbo nella popolazione generale. Dopo una premessa di ordine metodologico inerente l'epidemiologia psichiatrica, verranno presentati i dati di prevalenza in campioni di adulti e di giovani adolescenti. Un cenno particolare viene rivolto alla sindrome ossessivo-compulsiva sottosoglia, oggetto di indagini anche da parte del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino. Scopo generale del primo capitolo è fornire una stima di prevalenza del DOC in modo tale da poter confrontare successivamente tale dato di prevalenza nella popolazione generale con i tassi di prevalenza del DOC riscontrati nei disturbi del controllo degli impulsi.

Il secondo capitolo affronta l'argomento del trattamento farmacologico e non farmacologico del DOC. Scopo di tale capitolo è fornire una revisione il più dettagliata ed aggiornata possibile delle strategie attualmente disponibili per la gestione terapeutica di tale disturbo, onde poter verificare successivamente se tali strategie siano applicabili anche in disturbi diversi la cui appartenenza allo spettro ossessivo-compulsivo è stata proposta. In tale capitolo vengono presentati una serie di studi condotti presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, studi pubblicati su riviste

internazionali ed italiane, su diversi aspetti del trattamento del DOC. Viene altresì presentato uno studio condotto in collaborazione con la Clinica Psichiatrica dell'Università di Trieste sul trattamento farmacologico del DOC con venlafaxina, farmaco non attualmente indicato per il DOC, ma la cui efficacia è stata dimostrata, sia pure in singolo-cieco, comparabile con quella della clomipramina.

Il terzo capitolo concerne il rapporto tra DOC e DOCP. In tale capitolo vengono inizialmente presentati i dati derivanti dagli studi, peraltro poco numerosi, che hanno indagato nella popolazione generale la prevalenza del disturbo ossessivo-compulsivo di personalità. Nella seconda parte del capitolo vengono presentati i risultati di uno studio condotto presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino (attualmente in corso di pubblicazione su *Comprehensive Psychiatry*) per verificare la specificità dell'associazione tra DOCP e DOC. In tale studio vengono confrontate le prevalenze del DOCP in un campione di pazienti con diagnosi di DOC, di disturbo di panico e in un campione di popolazione generale (pazienti afferenti ad ambulatori di medicina generale). Dall'analisi di tali dati si può concludere che l'ipotesi di una associazione preferenziale tra DOC e DOCP è invalidata dal riscontro di tassi di prevalenza simili nei due campioni di pazienti con disturbo d'ansia.

Nel quarto capitolo, infine, si affronta l'argomento della relazione tra DOC e disturbi del controllo degli impulsi. In tale capitolo viene presentata una analisi comparativa psicopatologica dei sintomi caratterizzanti il DOC e i DCI; quindi vengono singolarmente presi in rassegna i singoli DCI. Per ogni disturbo vengono presentate le caratteristiche cliniche distintive, i dati epidemiologici (onde avere dei riferimenti in termini di prevalenza nella popolazione generale – ove possibile – per poter confrontare i tassi di comorbidità tra DOC e DCI), e i risultati degli studi sul trattamento (farmacologico e non). La presentazione dei risultati degli studi sul trattamento ha lo scopo di verificare le strategie attualmente a disposizione del clinico per tali disturbi, strategie la cui validazione derivi da studi ove possibile controllati verso placebo, in modo tale da verificare se le opzioni terapeutiche sono le stesse impiegate e validate nel DOC. L'ultima parte di tale capitolo esamina in dettaglio i dati di comorbidità tra DOC e DCI; ogni singolo disturbo del controllo degli impulsi viene separatamente esaminato, presentando i dati di comorbidità esistenti. Lo scopo di una analisi specifica per ogni singolo disturbo è quello di verificare se esiste una associazione preferenziale tra singoli disturbi e DOC, ipotizzando che tale relazione preferenziale (esaminata sul piano della comorbidità personale e familiare) valga per alcuni disturbi e non per altri. I tassi di comorbidità vengono analizzati tenendo a mente i dati di prevalenza del DOC e dei DCI nella popolazione generale, presentati nel primo capitolo per il DOC e nei paragrafi precedenti di questo stesso capitolo per i DCI.

L'ultimo capitolo, breve, espone le conclusioni della tesi, sottolineando la necessità di ulteriori studi sul rapporto tra DOC e altri disturbi psichiatrici, di Asse II come il DOCP, o di Asse I come i DCI.



## **CAPITOLO 1**

### **EPIDEMIOLOGIA DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO**

## **EPIDEMIOLOGIA DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO**

### **1. Introduzione**

Fino agli anni '80 si riteneva comunemente che il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) fosse un disturbo raro, sulla base di studi clinici in cui si era valutata, per lo più retrospettivamente, la frequenza delle diagnosi di nevrosi ossessiva sul totale dei pazienti che si rivolgevano a strutture psichiatriche. Secondo tali analisi retrospettive, condotte negli anni '50 e '60, il DOC rappresentava non più dell' 1-4% di tutte le diagnosi psichiatriche. La nozione della rarità del DOC fu confermata da uno studio epidemiologico che rilevò una prevalenza pari a 5/10.000 nella popolazione generale, anche se tale studio appare, con i criteri metodologici odierni, molto datato (Rudin, 1953).

Lo studio della prevalenza dei disturbi mentali nella popolazione generale fu ritenuto di primaria importanza per la psichiatria solo negli anni '80, quando il National Institute of Mental Health americano promosse e finanziò il primo studio epidemiologico che aveva come obiettivo la stima della prevalenza dei più comuni disturbi mentali (o quelli che si riteneva allora che fossero i più comuni disturbi psichiatrici) nella popolazione generale americana, studio che prese il nome di Epidemiologic Catchment Area (ECA) survey. A tale scopo il NIMH promosse la creazione e validazione di uno strumento specifico (una intervista strutturata) da utilizzare in tale studio, la Diagnostic Interview Schedule (DIS), che rifletteva i criteri allora in uso per le diagnosi di disturbi mentali, criteri codificati nel Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali, III edizione (DSM-III) della Associazione Americana di Psichiatria.

I risultati di tale studio, pubblicati nella seconda metà degli anni '80, promossero il fiorire di molti altri studi epidemiologici sia in America sia in altre parti del mondo; nel caso specifico del DOC, l'ECA rilevò che per prevalenza lifetime il DOC era il quarto disturbo più frequente, dopo fobie, abuso di sostanze e depressione maggiore. Tale rilievo ebbe negli anni successivi un profondo impatto sulla psichiatria, e determinò un aumento progressivo e costante delle pubblicazioni su tale disturbo e altresì, in modo parallelo, delle diagnosi di DOC. Uno studio retrospettivo condotto presso il McLean Hospital di Boston ha, infatti, rilevato un aumento delle diagnosi di DOC di circa quattro volte dagli anni '70 agli anni '80 e '90 (da 0.2% del totale delle diagnosi alle dimissioni nel decennio 1969-1979 all'1.4% alla fine degli anni '80), correlato all'aumento del numero di pubblicazioni sullo stesso argomento (Stoll et al., 1992).

### **2. Aspetti metodologici**

Prima di analizzare gli studi che hanno indagato la prevalenza del DOC nella popolazione generale occorre fare alcune considerazioni di ordine metodologico che aiuteranno ad interpretare in modo corretto i risultati degli studi epidemiologici.

Nell'analizzare uno studio epidemiologico occorre tenere a mente:

- 1) come è stato scelto il campione in cui valutare la prevalenza di un determinato disturbo psichico (*campionamento*),
- 2) come è avvenuta la selezione dei soggetti da intervistare (*screening*), e
- 3) come sono stati definiti i casi (soggetti affetti dal disturbo di cui si vuole stimare la prevalenza)(*case definition*)(Angst, 1994).

## 2.1 Campionamento

Uno dei primi problemi riguarda la scelta del campione da intervistare. Gli studi epidemiologici si possono dividere in *random community sample studies* e *cohort studies*, ciascuno dei quali presenta vantaggi e svantaggi. I primi sono “costruiti” per valutare la prevalenza nella popolazione generale e selezionano il campione da intervistare in modo tale che esso sia rappresentativo della popolazione generale dell'area in cui viene condotto lo studio. Un esempio di tale studio è l'Epidemiologic Catchment Area (ECA) Survey (Robins et al., 1984; Karno et al., 1988), sponsorizzato negli anni '80 dal National Institute of Mental Health americano e condotto in cinque aree geografiche distinte degli Stati Uniti. Tale studio ha impiegato per la selezione del campione il metodo dei nuclei familiari (*household*), vale a dire ha selezionato un individuo per gruppo familiare da intervistare in determinate aree geografiche. Inoltre, ha intervistato anche individui istituzionalizzati. Uno dei vantaggi di tale metodologia consiste nel selezionare un campione molto rappresentativo (per età, sesso, composizione etnica, stato sociale, ecc.) della popolazione residente in quell'area geografica. Il vantaggio di intervistare anche individui istituzionalizzati risiede nella teorica possibilità di identificare soggetti affetti da patologie mentali di gravità tale da richiedere una istituzionalizzazione, soggetti che altrimenti verrebbero “persi” nel calcolo delle stime di prevalenza. Le stime di prevalenza così calcolate riflettono, quindi, molto accuratamente la prevalenza del disturbo nella popolazione generale studiata. Lo svantaggio di un *random community sample study* consiste, vista in genere la complessità della metodologia impiegata per selezionare un campione che risulti rappresentativo di tutta la popolazione considerata, nel fatto che le stime di prevalenza sono calcolate a partite da un'unica intervista (*cross-sectional evaluation*).

Il secondo tipo di studi epidemiologici, gli *studi di coorte*, identificano a priori un insieme di soggetti (coorte) sulla base, ad esempio, dell'età e selezionano un campione che sia rappresentativo di tale insieme. Tali gruppi sono altamente omogenei tra loro e permettono analisi ripetute (ad esempio interviste ripetute a distanza di tempo – *longitudinal evaluation*). I dati di prevalenza così ottenuti sono in genere molto più accurati, sia perchè i soggetti intervistati sono più numerosi sia perchè la valutazione può essere ripetuta nel tempo sullo stesso soggetto. Gli studi di coorte, in genere, hanno scopi diversi da quelli di comunità e permettono di valutare la stabilità della diagnosi, il decorso di un disturbo, il valore predittivo di una diagnosi rispetto allo sviluppo di un altro disturbo di asse I, o ancora il significato causale di alcuni eventi. Un esempio di tale secondo tipo di studi è rappresentato

dallo Zurich Follow-up Study (Degonda et al., 1993), che ha scelto una coorte di soggetti di età compresa tra 19 e 20 anni, e l'Iceland Study (Stefansson et al., 1991), che ha scelto una coorte di soggetti nati in Islanda nel 1931 e intervistati in un'età compresa tra 55 e 57 anni. Lo svantaggio di tali studi è che le stime di prevalenza che ne risultano riflettono la prevalenza del disturbo in una fascia ristretta di popolazione e non possono essere attribuite alla popolazione generale. Un altro esempio è costituito dagli studi epidemiologici condotti su campioni di soggetti che si presentano alla visita di leva (Zohar et al., 1992; Maina et al., 1999); le stime di prevalenza derivate da tali studi rappresentano la stima della frequenza del disturbo in soggetti di sesso maschile e in giovane età.

## **2.2 Selezione del campione**

Un secondo problema metodologico emerge quando si cerchi di stimare la prevalenza di un disturbo che si presuppone raro. In tal caso, per ovviare alla necessità di ampliare oltre misura (a scapito della fattibilità dello studio in termini di costi oltreché di tempi) il campione da intervistare, si può utilizzare un disegno in due stadi (*two-stage design*). In un primo momento si seleziona il campione da intervistare mediante opportune scale di valutazione in modo tale da aumentare la probabilità di identificare soggetti affetti (si "arricchisce il campione"), e solo in un secondo momento si intervistano direttamente i soggetti così selezionati. Tale metodologia è stata impiegata, ad esempio, per la valutazione della prevalenza del DOC in un campione di adolescenti (Flament et al., 1988); tramite la Leyton Obsessional Inventory (LOI) è stato selezionato un campione di soggetti con punteggi elevati, che è stato poi intervistato direttamente per effettuare una diagnosi precisa. Il campione selezionato presentava un elevato numero di falsi positivi, il che ha permesso di identificare anche soggetti con sintomi subclinici. Altro esempio di studio che ha impiegato un disegno in due stadi successivi è lo Zurich Study (Degonda et al., 1993), che ha selezionato tramite la Symptom Checklist 90-R il campione da intervistare direttamente. Nuovamente, questo disegno ha permesso di identificare una quota di soggetti con sintomi ossessivo-compulsivi ma non disturbo ossessivo-compulsivo secondo i criteri del DSM.

Le stime di prevalenza che si ottengono con uno studio che abbia utilizzato un disegno in due tappe successive sono in teoria più accurate, sempre che non intervengano altri fattori di errore, ad esempio nella scelta degli strumenti di impiego per la definizione dei casi.

## **2.3 Definizione dei casi**

Il calcolo delle stime di prevalenza dipende, infine, anche da quali strumenti vengono scelti per identificare i casi, e quindi da quali criteri vengono impiegati per la diagnosi.

Esistono tre aspetti metodologici da considerare: a) la concordanza maggiore o minore tra i criteri diagnostici previsti dai sistemi classificatori internazionali e i criteri previsti dallo strumento utilizzato

per la definizione dei casi; b) il problema della definizione di una soglia per la definizione dei casi; c) il problema di chi somministra lo strumento in questione (psichiatra/psicologo versus personale addestrato ma privo di esperienza clinica – *lay interviewers*).

a) Il problema della non perfetta concordanza tra lo strumento impiegato per definire i casi nello studio in questione e i criteri generalmente impiegati nella pratica clinica per porre diagnosi di DOC è esemplificato dalle critiche rivolte agli studi condotti con la DIS. La maggior parte degli studi epidemiologici condotti ha, infatti, utilizzato la Diagnostic Interview Schedule (DIS), strumento che riflette ma non completamente i criteri diagnostici del DSM-III. Secondo alcuni autori, tale discrepanza sarebbe responsabile di per se' della tendenza a sovrastimare la reale prevalenza del DOC (Rasmussen e Eisen, 1990; Angst, 1994). La maggior parte degli studi epidemiologici condotti negli anni '80 e nei primi anni '90 con la DIS (ECA survey e gli altri studi epidemiologici rivisitati dal Cross National Collaborative Group) fornirebbe quindi stime di prevalenza superiori rispetto a quelle supposte reali.

A favore di questa ipotesi sta il fatto che la popolazione identificata come affetta da DOC negli studi epidemiologici condotti con tale strumento non corrisponde a quella identificata mediante colloqui clinici o mediante la Structured Clinical Interview for Axis I Disorders (SCID), che corrisponde perfettamente ai criteri diagnostici del DSM. Se si esaminano le caratteristiche demografiche e cliniche delle popolazioni di soggetti con DOC identificati in setting epidemiologici o clinici, infatti, emergono due discrepanze rilevanti: la distribuzione della sintomatologia specifica ossessivo-compulsiva e la distribuzione tra i sessi. Negli studi epidemiologici la proporzione di soggetti con DOC che presenta sia ossessioni sia compulsioni è molto bassa, compresa, se facciamo riferimento al Cross National Collaborative Study (Weissman et al., 1994), tra il 13% (nello studio della Nuova Zelanda) e il 57% (Monaco di Baviera), mentre tutte le descrizioni di campioni clinici di pazienti concordano nel rilevare che meno del 10% di essi presenta solo ossessioni o solo compulsioni. In particolare, la quota di pazienti con sole ossessioni in campioni clinici sarebbe molto inferiore rispetto a quella riscontrata negli studi epidemiologici (tra il 21 e il 60%). A questo proposito Weissman et al. (1994) concludono che i pazienti con sole ossessioni potrebbero richiedere un intervento clinico con maggiori difficoltà, ma anche che la DIS tende a includere come pazienti DOC una quota significativa di soggetti con ossessioni clinicamente non significative, che quindi non richiederanno mai un intervento specifico. Questa stessa proporzione di soggetti con sole ossessioni è, tra l'altro, quella che ha la minore stabilità della diagnosi di DOC fatta con la DIS (Nelson e Rice, 1997): in generale, dei 291 soggetti che soddisfacevano i criteri di disturbo ossessivo-compulsivo allo stadio I dell'ECA survey e che sono stati nuovamente intervistati dopo un anno (stadio II) soltanto 56 (19.2%) riferivano allo stadio II di aver avuto durante la loro vita sintomi che soddisfacevano i criteri di disturbo ossessivo-compulsivo. Tra i soggetti che presentavano sia ossessioni sia compulsioni allo stadio I, tuttavia, la percentuale di diagnosi stabili di DOC era circa doppia rispetto a quella riscontrata tra i soggetti che presentavano soltanto uno dei due sintomi, il che fa ritenere che solo i primi siano rappresentativi della popolazione

clinica. La DIS, quindi, tenderebbe a includere come affetti da DOC soggetti con “normali” ossessioni isolate.

Altra discrepanza tra campioni epidemiologici e clinici è costituita dalla distribuzione del DOC tra i sessi: a fronte di un rapporto paritario tra i sessi nei campioni clinici si rileva una tendenza alla prevalenza del DOC tra i soggetti di sesso femminile nei campioni epidemiologici (rapporto femmine/maschi compreso tra 1.2 e 3.8, ad eccezione della Germania, con un rapporto di 0.8)(Weissman et al., 1994). Nuovamente, i soggetti con DOC di sesso femminile potrebbero giungere più difficilmente all'attenzione dei clinici, ma è anche possibile che la metodologia impiegata negli studi epidemiologici porti a sovrastimare la prevalenza del DOC in questo sottogruppo di soggetti (ad esempio, la depressione maggiore non rappresentava un criterio di esclusione per la diagnosi di DOC, per cui alcune donne con ossessioni o compulsioni isolate che si manifestavano solo in concomitanza con un episodio depressivo maggiore potrebbero aver ricevuto una diagnosi aggiuntiva di DOC).

I soggetti con DOC che giungono all'attenzione dei clinici sarebbero quindi una minoranza, forse quelli particolarmente gravi (come sintomatologia specifica, ad esempio perchè hanno sia ossessioni sia compulsioni, o perchè hanno altri disturbi in comorbidità che richiamano l'attenzione dei familiari o dei sanitari). Secondo alcuni studi condotti su campioni di popolazione generale, di tutti i pazienti con DOC identificati solo il 35-40% aveva ricevuto una forma qualsiasi di trattamento (Shapiro et al., 1984; Whitaker et al., 1990; Goodwin et al., 2002). Goodwin e colleghi hanno anche identificato quali fattori correlano con l'aver ricevuto un trattamento: il genere non è risultato in alcun modo correlato, mentre i soggetti caucasici, sposati, di età matura e con altri disturbi d'ansia in comorbidità (soprattutto disturbo di panico) hanno maggiori probabilità di aver ricevuto un trattamento. Questo suggerisce che gli strumenti impiegati per identificare i soggetti con DOC nella popolazione generale tendono soprattutto a sovrastimare la quota di soggetti di sesso femminile con DOC, anche se occorreranno ulteriori studi per confermare che non vi sono differenze di genere nell'accesso ai trattamenti nel caso del DOC.

b) Un altro problema che bisogna tenere a mente è costituito dal fatto che esiste un'ampia gamma di disturbi ossessivo-compulsivi, da forme subcliniche (non necessariamente a prognosi sfavorevole – vedi capitolo sulla sindrome ossessivo-compulsiva subclinica o sottosoglia) a forme gravemente invalidanti. A seconda del disegno dello studio e del tipo di strumento impiegato per definire i casi la soglia per una diagnosi di DOC può risultare diversa, e quindi lo studio può fornire stime di prevalenza non in accordo con altri lavori epidemiologici. Gli studi che prevedono un disegno in due tappe successive (*two-stage design*), ad esempio, permettono di selezionare un campione con elevata probabilità di DOC, e identificano anche una quota di soggetti che non rispondono a tutti i criteri per la diagnosi ma che hanno sintomi clinicamente significativi, e ciò comporta un aumento della prevalenza delle sindromi ossessivo-compulsive. Lo Zurich Follow-Up study (Degonda et al., 1993), ad esempio, ha rilevato una prevalenza lifetime del 5.5%, ma tali stime si riferiscono alla presenza di sindromi ossessivo-compulsive e non sono direttamente confrontabili con le stime di prevalenza del DOC rilevate in altri studi. Dal momento poi che la soglia tra DOC vero e proprio e sindromi subcliniche è

rappresentata dall'impairment, può risultare talvolta difficile differenziare in un unico incontro un disturbo dalla presenza di ossessioni o compulsioni "normali". Questa operazione richiede spesso, al di là dell'intervista strutturata, una adeguata formazione ma soprattutto una esperienza clinica specifica, il che ci porta al terzo problema, quello della formazione degli intervistatori.

c) Ulteriore elemento da considerare quando si esaminino le stime di prevalenza derivate da studi epidemiologici è chi ha somministrato le interviste. L'ECA survey è stato criticato perchè la DIS era somministrata da intervistatori sprovvisti di esperienza clinica anche se adeguatamente formati per la somministrazione dell'intervista strutturata (*lay interviewers*). La critica fondamentale si riferisce alla possibilità che, soprattutto in considerazione del disegno dello studio (che prevedeva un'unica intervista - *cross-sectional evaluation*), i *lay interviewers* abbiano classificato come ossessioni pensieri o preoccupazioni ripetitive ma che non avevano le caratteristiche formali di una vera ossessione. La conferma della tendenza a sovrastimare la prevalenza del DOC quando l'intervista era somministrata da *lay interviewers* è arrivata con studi successivi che hanno rivalutato il campione dell'ECA, intervistato questa volta da personale con esperienza clinica specifica (Anthony et al., 1985; Helzer et al., 1985). A Baltimora, ad esempio, uno dei siti dell'ECA survey, la prevalenza ad un mese è passata dall'1.3% con la DIS allo 0.3% con una versione leggermente modificata della Present State Examination (Anthony et al., 1985). Questa discrepanza tra somministrazione di uno strumento da parte di *lay interviewers* e intervista da parte di personale con esperienza clinica non è limitata alla DIS. Stein et al. (1997), in Canada, hanno condotto uno studio in cui inizialmente la prevalenza del DOC è stata stimata con la Comprehensive International Diagnostic Interview (CIDI), somministrata da *lay interviewers*; i soggetti identificati come affetti da DOC o che riferivano sintomi ossessivo-compulsivi sono stati reintervistati da personale infermieristico psichiatrico tramite la SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV) e la Y-BOCS. La prevalenza a un mese del DOC è scesa dal 3.1% (*lay interviewers*) allo 0.6% (intervista clinica per il DSM-IV), a conferma della tendenza a sovrastimare la prevalenza del DOC quando le interviste sono somministrate da intervistatori non clinici.

Fatte queste premesse di ordine metodologico, esaminiamo la prevalenza del DOC in campioni psichiatrici, nella popolazione generale e in campioni di popolazione generale costituiti da adolescenti o bambini.

### **3. Prevalenza del Disturbo Ossessivo-Compulsivo**

#### **3.1 Prevalenza in campioni psichiatrici**

Uno studio francese su 4364 pazienti al primo contatto con la psichiatria ha rilevato una prevalenza di sintomi ossessivo-compulsivi variamente inquadribili del 17%. Quando è stato valutato il grado di interferenza, è stata stimata una prevalenza del 6.5% di DOC, 2.7% di probabile DOC, e del 7.5% di

sintomi ossessivo-compulsivi clinicamente significativi ma non interferenti con il funzionamento (Hantouche et al., 1995; Hantouche e Bourgeois, 1995; Bourgeois, 1996).

Uno studio più recente è stato condotto su 1.7 milioni di individui che partecipavano ad un programma assicurativo di medicina negli Stati Uniti per valutare la prevalenza annua di DOC (Fireman et al., 2001); sono state esaminate tutte le diagnosi cliniche di questo enorme campione di individui riguardo ad un periodo di un anno. La prevalenza annua del DOC è risultata dello 0.084%; a seconda dell'area geografica considerata vi erano alcune variazioni, ma in nessun luogo la prevalenza superava lo 0.15%. Questo dato di prevalenza è abnormemente basso, se si considerano le stime di prevalenza nella popolazione generale, e sottolinea che esiste una quota significativa di soggetti con DOC che non giungono all'osservazione psichiatrica e non ricevono un adeguato trattamento. Secondo una stima prudente condotta dagli stessi autori, che reputano che il DOC abbia una prevalenza nella popolazione generale compresa tra lo 0.3 e l'1%, la proporzione di soggetti con DOC che è clinicamente riconosciuta si aggira intorno all'8-28% (Fireman et al., 2001).

### **3.2 Incidenza nella popolazione generale**

Crum e Anthony (1993) hanno valutato l'incidenza annua del DOC nella popolazione generale intervistando dopo un anno i soggetti che avevano partecipato all'ECA Study e non erano risultati affetti da DOC. L'incidenza annua così calcolata, con i criteri del DSM-III, è risultata del 7.5%. Il disegno dello studio (studio di follow-up) ha permesso loro di stimare il rischio relativo di sviluppare in un anno DOC a partire da un precedente disturbo psichiatrico; tale rischio è risultato elevato per l'uso di cocaina e marijuana (RR di 7.2), il disturbo bipolare (RR di 8.2), il disturbo di panico (RR 4.6) e altri disturbi fobici (RR 3.4). Minore, ma pur sempre più elevato rispetto a chi non presenta la condizione in oggetto, è risultato il RR per la depressione maggiore (2.4), i disturbi schizofrenici (2.3) e i disturbi alcool-correlati (2.2). Un'incidenza annua identica (0.7%) è stata calcolata da Valleni-Basile et al. (1996) in un gruppo di adolescenti utilizzando i criteri del DSM-III.

Un'altra stima di incidenza è stata ottenuta reintervistando 1920 soggetti che erano risultati non affetti da DOC nel 1981 alla DIS nel corso dell'ECA study (a Baltimora); l'incidenza, calcolata in anni-persona, è risultata dello 0.55% (Nestadt et al., 1998).

### **3.3 Prevalenza nella popolazione generale**

Gli studi sulla prevalenza del DOC nella popolazione generale possono essere divisi in tre gruppi: studi condotti prima dell'introduzione di criteri diagnostici specifici, che quindi si basavano sul giudizio clinico; studi condotti con interviste semistrutturate o strutturate che facevano riferimento ai criteri del DSM-III (di cui il primo e più importante è stato l'Epidemiologic Catchment Area Survey); e studi condotti con strumenti che fanno riferimento a criteri più moderni (DSM-III-R e DSM-IV).



Il primo studio che ha stimato, sia pure a partire da un campione clinico, la prevalenza del DOC nella popolazione generale è stato quello già citato di Rudin (1953), che riportava una prevalenza dello 0.05%. Per molti anni, successivamente, tale stima della prevalenza è stata considerata attendibile ed è stata citata in molti trattati di psichiatria. Ma altri due studi sono stati condotti sulla popolazione generale prima dell'introduzione di interviste strutturate; il primo, condotto nel Tennessee (USA) su un campione di 1700 individui, ha stimato che lo 0.3% di essi presentava sintomi riferibili ad una condizione che poteva essere diagnosticata come DOC (Roth e Luton, 1942); il secondo studio, condotto nella regione della Vaucluse, in Francia, ha stimato una prevalenza dell'1%, sempre basandosi su un giudizio clinico e non su precisi strumenti diagnostici (Brunetti, 1977).

### 3.3.1. Studi epidemiologici condotti con i criteri del DSM-III

Solo nel 1984 (Robins et al., 1984) sono stati presentati i primi dati di prevalenza su tre dei cinque siti americani indagati nell'ECA survey; la prevalenza lifetime del DOC calcolata in tale studio era del 2.5%, di molto superiore rispetto a quanto precedentemente ritenuto. Secondo tale studio il DOC era il quarto disturbo mentale per frequenza nella popolazione generale, dopo le fobie, l'abuso di sostanze e la depressione maggiore e prima, ad esempio, della schizofrenia. Questo primo studio, i cui risultati definitivi sono stati pubblicati qualche anno dopo (Karno et al., 1988), promosse altri studi epidemiologici condotti con la stessa intervista strutturata (la Diagnostic Interview Schedule, che si rifà ai criteri del DSM-III), sempre da intervistatori sprovvisti di esperienza clinica anche se adeguatamente formati alla somministrazione della DIS, in altre aree geografiche quali Porto Rico, Canada, Nuova Zelanda, Europa, Asia (Canino et al., 1987; Hwu et al., 1989; Wells et al., 1989; Lee et al., 1990; Wittchen et al., 1992; Stefansson et al., 1991; Kolada et al., 1994). I risultati di tali studi, che quindi riportano la prevalenza lifetime del DOC calcolata secondo i criteri del DSM-III, sono riportati in tabella 1. Tutti gli studi riportati in tabella hanno impiegato una metodologia simile: sono studi di comunità (*random community sample studies*), che prevedevano una valutazione unica (*cross-sectional evaluation*) condotta con la DIS, somministrata da intervistatori sprovvisti di esperienza clinica (*lay interviewers*). Le stime di prevalenza che ne derivano, dunque, risentono dei limiti metodologici insiti nel disegno degli studi e probabilmente rappresentano una sovrastima della prevalenza del DOC.

Le prevalenze lifetime e a sei mesi del DOC risultano in tutti i siti indagati elevate, a parte a Taiwan, dove le stime di prevalenza per tutti i disturbi mentali risultano abnormemente basse. Una delle possibili spiegazioni è che le interviste strutturate per la rilevazione dei sintomi da parte di intervistatori non clinici, costruite in una prospettiva occidentale, potrebbero non essere adeguate per la rilevazione di sintomi di disturbi mentali in popolazioni di altra cultura, anche se la prevalenza del DOC stimata dallo studio sud-coreano appare perfettamente in linea con quelle degli studi condotti in nazioni occidentali (Lee et al., 1990).

Alcune precisazioni di ordine metodologico ci sembrano necessarie a commento di quanto riportato in tabella 1. Tutte le stime di prevalenza sono state calcolate senza tenere conto dei criteri di esclusione

gerarchica previsti dal DSM-III per la diagnosi di DOC (che prevede che non si possa formulare una diagnosi di DOC in presenza di sintomi riferibili a diagnosi di schizofrenia, disturbo depressivo maggiore, disturbo mentale organico e disturbo di Tourette). Quando si è tenuto conto di tali diagnosi di esclusione le stime di prevalenza lifetime sono risultate nettamente inferiori: nell'ECA survey, ad esempio, si è passati da una prevalenza lifetime (5 siti) del 2.5% all'1.7% (Karno et al., 1988).

Nello studio condotto a Porto Rico (che ha previsto uno studio pilota per la validazione della versione spagnola della DIS) gli autori si sono resi conto che per il DOC la DIS era alquanto confusiva riguardo al criterio della compromissione funzionale, in quanto non differenziava con sufficiente chiarezza tra sintomi di un vero e proprio disturbo e tratti di personalità. Nella versione della DIS impiegata per lo studio epidemiologico hanno quindi inserito (solo per il DOC) un item in più per valutare la compromissione funzionale da imputare alla presenza di ossessioni e compulsioni; la stima di prevalenza calcolata tenendo conto di tale item aggiuntivo è scesa dal 3.2% all'1.1%.

E' verosimile che le stime di prevalenza rilevate con la DIS/DSM-III tendano a sovrastimare la reale prevalenza del disturbo nella popolazione generale. Per una discussione esaustiva dei limiti metodologici degli studi condotti con tale strumento e delle critiche rivolte a tali studi si rimanda al paragrafo iniziale di tale capitolo. Basti ricordare, riguardo ai limiti metodologici dell'ECA survey, quanto segue:

- a) l'incidenza annua di DOC (0.8% circa – Eaton et al., 1989; Crum e Anthony 1993) è troppo elevata rispetto alle stime di prevalenza lifetime (1.9-3.3%);
- b) il rapporto tra i sessi nella popolazione identificata come affetta da DOC è di circa 2 a 1 a favore del sesso femminile, mentre nelle popolazioni cliniche è di 1:1;
- c) i soggetti che riferiscono sia ossessioni sia compulsioni sono una netta minoranza (9% nell'ECA survey), mentre rappresentano la maggioranza nei campioni clinici;
- d) quando le stime di prevalenza calcolate a partire dalla DIS sono state confrontate con quelle calcolate con altri strumenti somministrati da clinici sulla stessa popolazione (Anthony et al., 1985; Helzer et al., 1985) sono risultate abnormemente elevate (ad esempio a Baltimora sono passate dall'1.3% con la DIS allo 0.3% con una versione leggermente modificata della Present State Examination);
- e) la stabilità temporale a un anno della diagnosi di DOC fatta con la DIS è risultata molto bassa (Nelson e Rice, 1997): dei 291 soggetti con DOC (lifetime) identificati inizialmente, solo il 19.2% è risultato soddisfare i criteri per una diagnosi lifetime di DOC alla seconda intervista con la DIS effettuata ad un anno di distanza.

Altri studi sono stati condotti in aree geografiche diverse del mondo con i criteri del DSM-III. Ne riportiamo i risultati separatamente, in quanto differiscono per metodologia impiegata rispetto a quelli riportati in tabella 1.

Stime di prevalenza comparabili a quelle dell'ECA sono state calcolate in Islanda in uno studio di coorte condotto su 1195 soggetti nati nel 1931 e intervistati ad un'età di 56-57 anni, sempre con la DIS (Lindal e Stefansson, 1993): la prevalenza lifetime è risultata del 2.0% (1.8% nei maschi e 2.1% nelle femmine). L'età media d'esordio del disturbo è risultata diversa nei due sottocampioni, di 19.2 anni nei maschi e di 30.3 anni nelle femmine. Ancora, stime concordanti sono state rilevate da Henderson e Pollard (1988) con la Anxiety Symptoms Interview a St. Louis (USA): la prevalenza a sei mesi rilevata da intervistatori non clinici nella popolazione generale è risultata del 2.8%.

Altri studi hanno, invece, rilevato prevalenze lifetime più basse rispetto ai risultati dell'ECA survey. Il primo è stato condotto in Italia, a Firenze, su un ampio campione di popolazione generale ( $N=1110$ ) selezionato in modo casuale a partire dai registri dei medici di base. Le interviste strutturate (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia -SADS-L) sono state condotte da specialisti in psichiatria, e questo può spiegare perché la prevalenza lifetime è risultata dello 0.72% (Faravelli et al. 1989). Occorre tenere presente, inoltre, che in tale studio è stata mantenuta la organizzazione gerarchica prevista dal DSM-III per la formulazione delle diagnosi, e questo potrebbe avere contribuito ad abbassare le stime di prevalenza di tutti i disturbi mentali. Il secondo studio è stato condotto in India: Khanna e colleghi (1993) hanno rilevato una prevalenza lifetime dello 0.6% tramite la SCAN YBOCS. Sempre usando uno strumento diverso rispetto alla DIS, Degonda et al. (1993), in Svizzera, hanno rilevato una prevalenza lifetime dell'1.0% in uno studio longitudinale condotto con la SPIKE, un'intervista strutturata somministrata da psichiatri. Quando gli stessi autori hanno impiegato una definizione di disturbo diversa, che prevedeva la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi ma non di un impairment significativo, la prevalenza è risultata del 5.5%, a conferma della necessità di differenziare il più possibile tra disturbo vero e proprio e sintomi ossessivo-compulsivi sulla base della compromissione funzionale.

Le stime di prevalenza più basse rilevate da questi studi possono essere spiegate tenendo presenti le differenze metodologiche tra questi e gli altri studi presentati in tabella 1: interviste strutturate diverse, somministrate da psichiatri anziché da intervistatori non clinici. Ma anche utilizzando la DIS sono state rilevate prevalenze più basse quando il disegno dello studio era leggermente diverso; Chen e colleghi (1993) hanno calcolato la prevalenza lifetime dei disturbi psichiatrici a Hong Kong (Shatin Community Mental Health Survey) ma, a differenza degli altri studi epidemiologici condotti con la DIS, hanno previsto uno screening iniziale attraverso un questionario autosomministrato (il Self-Reporting Questionnaire). La DIS è stata quindi somministrata da intervistatori non clinici solo in un sottocampione. La prevalenza lifetime del DOC è risultata dello 0.87% nei soggetti di sesso maschile e dell'1.22% in quelli di sesso femminile, più bassa quindi rispetto alle stime di prevalenza rilevate da altri studi condotti con la DIS, anche se vicina allo 0.9% dello studio condotto a Taiwan. Inoltre il DOC è risultato significativamente più frequente nel sesso femminile. Se queste stime di prevalenza più basse siano da attribuire a una difficoltà della DIS di rilevare il disturbo in popolazioni asiatiche, o se esistano reali differenze nella prevalenza del DOC in Asia rispetto al resto del mondo, o ancora se

siano semplicemente da attribuire al disegno dello studio, rimane questione irrisolta al momento attuale.

### **3.3.2. Il Cross National Collaborative Group**

Gli studi epidemiologici condotti con la DIS in aree geografiche diverse sono stati confrontati tra loro per valutare se esistono delle differenze di prevalenza che possono essere attribuite ad aspetti culturali differenti. Weissman e collaboratori (1994) hanno standardizzato le popolazioni di sei grossi studi epidemiologici condotti in Canada, Porto Rico, Germania, Taiwan, Corea e Nuova Zelanda alla popolazione dell'ECA survey (Stati Uniti), e hanno ricalcolato le stime di prevalenza in modo da ottenere dati confrontabili tra loro. Le stime di prevalenza annua e lifetime di DOC così ottenute sono risultate molto consistenti tra loro, comprese tra 1.1 e 1.8% e tra 1.9 e 2.5% rispettivamente (vedi tabella 2). Unica eccezione è risultata Taiwan, con una prevalenza abnormemente bassa per tutti i disturbi mentali. Il DOC è risultato leggermente più frequente nel sesso femminile in tutti gli studi, ad eccezione dello studio tedesco.

Il vantaggio del Cross National Collaborative study è che ha permesso altresì di ottenere informazioni sull'età d'esordio del disturbo in popolazioni epidemiologiche, sulla proporzione di pazienti che presentano altri disturbi in comorbidità, e sulla distribuzione dei sintomi ossessivo-compulsivi.

L'età d'esordio del DOC è risultata consistente tra gli studi, compresa tra 21.9 e 34.6 anni. Il Cross National Collaborative Group non ha esaminato l'età d'esordio nei soggetti di sesso maschile e femminile; tuttavia, se si esaminano gli studi epidemiologici non standardizzati, non emergono differenze tra i sessi riguardo all'età media d'esordio (Canino et al., 1987; Karno et al., 1988; Kolada et al., 1994).

In tutti gli studi esaminati, il DOC si presentava frequentemente in comorbidità con altri disturbi d'ansia (24.5-69.6%) e con depressione maggiore (12.4-60.3%); i tassi di comorbidità lifetime presentano una grande variabilità da studio a studio, ma in tutti gli studi i pazienti con DOC risultano avere una probabilità statisticamente superiore di avere nel corso della loro vita un disturbo depressivo maggiore (odds ratio compreso tra 3.8 e 13.5) o un altro disturbo d'ansia (odds ratio compreso tra 5.8 e 15.6).

Altro dato interessante che emerge è la distribuzione dei sintomi ossessivo-compulsivi nelle popolazioni epidemiologiche identificate come affette da DOC in aree diverse del mondo; in tutti gli studi la proporzione di soggetti che presentavano sia ossessioni sia compulsioni è risultata bassa e generalmente inferiore al 30% (ad eccezione di Monaco)(vedi figura 1), a differenza di quanto si rileva nei campioni clinici dove tale proporzione è compresa tra il 69 e il 94%.

### **3.3.3. Studi epidemiologici condotti con i criteri del DSM-III-R e DSM-IV**

Le stime di prevalenza ottenute con la DIS e con i criteri del DSM-III sono state ampiamente criticate.

Negli anni successivi è stato messo a punto e portato a termine un altro studio epidemiologico americano di ampie proporzioni, il National Comorbidity Survey (NCS), che ha portato informazioni aggiuntive sulla prevalenza dei disturbi mentali nella popolazione generale con criteri del DSM-III-R. Tuttavia questo studio non ha previsto domande specifiche per la rilevazione dei sintomi ossessivo-compulsivi.

Viste le critiche alla somministrazione delle interviste da parte di *lay interviewers*, Stein et al. (1997), in Canada, hanno condotto a termine uno studio in due fasi successive sulla popolazione generale. In un primo momento *lay interviewers* hanno intervistato un campione di 2261 adulti con la Comprehensive International Diagnostic Interview (CIDI); i soggetti identificati come affetti da DOC o che riferivano sintomi ossessivo-compulsivi sono stati reintervistati da personale infermieristico psichiatrico provvisto di esperienza specifica nella ricerca epidemiologica tramite la SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV) e la Y-BOCS. La prevalenza a un mese del DOC è scesa dal 3.1% (*lay interviewers*) allo 0.6% (intervista clinica per il DSM-IV), a conferma della tendenza a sovrastimare la prevalenza del DOC quando le interviste sono somministrate da intervistatori non clinici. Questo studio ha anche confermato che quando le stime di prevalenza sono calcolate con criteri più rigidi e strumenti più accurati (come la CIDI) la maggioranza dei soggetti riferisce sia ossessioni sia compulsioni (in questo studio l'87%).

Altri due studi sono stati condotti con lo stesso strumento, la CIDI, in Europa; in entrambi i casi la prevalenza lifetime rilevata da intervistatori non clinici è risultata inferiore rispetto a quella degli studi epidemiologici condotti con la DIS e i criteri del DSM-III. Il primo studio è stato condotto in Olanda (the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study – NEMESIS) e ha rilevato una prevalenza lifetime dello 0.9%, con un rapporto tra i sessi paritario (Bijl et al., 1998). Il secondo studio è stato condotto a Lubeca, in Germania, ed è uno studio longitudinale; sulla base dei dati iniziali delle interviste su 4075 individui, gli autori hanno calcolato una prevalenza lifetime dello 0.5% e una prevalenza annua dello 0.39% (Grabe et al., 2000). La prevalenza è risultata significativamente più elevata tra i soggetti di sesso femminile, con un rapporto F/M di 5.7. Questo studio ha anche confermato che l'età media d'esordio si colloca intorno ai 20 anni (22.7 nei maschi e 25.4 nelle femmine).

Due grossi studi epidemiologici, infine, sono stati condotti recentemente in Europa, anche se i dati non sono ancora interamente disponibili. Il National Psychiatric Morbidity Survey of Great Britain è stato condotto su un campione finale di circa 10108 soggetti di nazionalità inglese, intervistati da *lay interviewers* mediante la Clinical Interview Schedule, Revised (CIS-R), che fornisce diagnosi in accordo ai criteri dell'ICD-10 (Jenkins et al., 1997); la prevalenza attuale (ultimo mese) del DOC è risultata dell'1% nei maschi e dell'1.5% nelle femmine (Bebbington, 1998; Bebbington et al., 2000). Questo studio epidemiologico ha confermato che non vi sono differenze significative nella prevalenza a seconda della scolarità o della fascia d'età considerata. La prevalenza del DOC in soggetti di origine etnica Africana, Afro-Caraibica, o Asiatica è risultata abnormemente bassa rispetto a quella rilevata tra soggetti di origine Europea.

L'altro studio epidemiologico è italiano ed è stato condotto da Faravelli e colleghi dell'Università di Firenze, nel comune di Sesto Fiorentino. Benchè i dati non siano ancora stati pubblicati in extenso, la prevalenza lifetime del DOC (criteri DSM-IV) è risultata del 2.5%. Questo dato è in linea con i dati di prevalenza rilevati dagli studi condotti con la DIS, ma superiore rispetto alla prevalenza rilevata con i criteri di DSM-IV. E' possibile che l'intervista strutturata impiegata, la Florence Interview Schedule, messa a punto appositamente per questo studio, tenda a sovrastimare la prevalenza del DOC rispetto alla CIDI, benchè uno dei vantaggi di questo studio consiste nel fatto che le interviste sono state somministrate da psichiatri o specializzandi in psichiatria opportunamente formati alla somministrazione di interviste epidemiologiche.

Rimane da approfondire l'influenza di aspetti culturali o etnici sulla prevalenza del DOC. Innanzitutto occorre segnalare che la stragrande maggioranza degli studi epidemiologici è stata condotta in nazioni occidentali. Quando gli stessi strumenti messi a punto in Occidente per la rilevazione dei disturbi mentali sono state tradotti e applicati in contesti culturali diversi (in Asia, ad esempio) i risultati sono stati parzialmente in contrasto con quelli degli studi occidentali e non omogenei tra loro (vedi la prevalenza del DOC rilevata a Taiwan, Hong Kong - basse - e Corea del Sud - in linea con le nazioni occidentali). In secondo luogo mancano studi epidemiologici che si riferiscano alla realtà africana o sudamericana.

### **3.4 Prevalenza in campioni di adolescenti**

Il primo studio epidemiologico che ha valutato la prevalenza del DOC negli adolescenti è stato condotto negli Stati Uniti su un ampio campione di studenti di età compresa tra 14 e 18 anni (Flament et al., 1988), ed ha utilizzato un disegno in due tappe successive: i soggetti hanno compilato la Leyton Obsessional Inventory Child Version e sulla base del punteggio ottenuto è stato selezionato un sottocampione che è stato direttamente intervistato da psichiatri tramite la Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA), che genera diagnosi secondo i criteri del DSM-III. La prevalenza lifetime così rilevata è risultata dell'1.9% e la prevalenza punto dell'1.0%. Questi risultati hanno modificato profondamente le idee circa la prevalenza del DOC tra adolescenti-giovani adulti nella popolazione generale, esattamente come i risultati dell'ECA survey sulla prevalenza del DOC nella popolazione adulta, e hanno sollecitato altri gruppi di ricerca a condurre studi epidemiologici simili.

Nella tabella 3 sono riportate le stime di prevalenza lifetime e punto rilevate negli studi epidemiologici condotti su gruppi di adolescenti-giovani adulti. Nella tabella 3 sono riportati i risultati di tutti gli studi condotti in tale fascia di popolazione, indipendentemente dal disegno dello studio, dai criteri diagnostici o dagli strumenti impiegati; la variabilità tra le stime di prevalenza lifetime e punto è da riferirsi quindi a tali discrepanze. In generale la prevalenza lifetime del DOC è compresa tra 0.5% e 4.0%; quella punto (che in alcuni studi è una prevalenza 6-mesi) è compresa tra 0.7 e 3.6%.

Le prevalenze punto e lifetime sono molto simili tra loro, e questo trova una giustificazione nella giovane età dei campioni studiati. Le stime di prevalenza del DOC negli adolescenti, inoltre, appaiono molto vicine a quelle riscontrate negli studi epidemiologici condotti con metodica simile in campioni di popolazione adulta, il che conferma il dato emergente da studi clinici di un'età d'esordio del disturbo che si colloca per la maggior parte dei casi nella tarda adolescenza e prima età adulta.

I campioni di adolescenti con DOC identificati da questi studi epidemiologici differiscono da quelli adulti per due caratteristiche; in primo luogo il rapporto tra i sessi è paritario in tutti gli studi eccetto quello di Zohar et al. (1992) e di Canals e colleghi (1997), dove le prevalenze nei soggetti di sesso maschile e femminile erano rispettivamente di 4.5% vs. 1.6% e 1.4% vs. 0%. Anche in questi due studi, tuttavia, la differenza non raggiungeva la significatività statistica. Questo dato contrasta sia con la maggior prevalenza del DOC in soggetti di sesso femminile negli studi epidemiologici condotti negli adulti, sia con la maggiore e netta prevalenza di soggetti di sesso maschile in campioni clinici di bambini e adolescenti con DOC (Geller et al., 1998).

L'altra differenza rispetto ai campioni adulti consiste nella distribuzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva. Tutti gli studi su adolescenti (nuovamente ad esclusione di quello di Zohar et al. 1992, dove il 50% dei soggetti con DOC presentava solo ossessioni) concordano nel rilevare che la maggior parte dei pazienti riferisce sia ossessioni sia compulsioni (dal 50 al 60% del campione). E' interessante notare, inoltre, che nello studio di Zohar, se si escludono dal calcolo della prevalenza i soggetti con sole ossessioni, la prevalenza del DOC scende a 1.83%, molto più vicina a quella calcolata in altri studi, il che suggerisce una tendenza ad includere come affetti da DOC soggetti con ossessioni che probabilmente non sono affetti dal disturbo.

Altri studi di prevalenza in campioni di adolescenti sono stati condotti con la Leyton Obsessional Inventory, Child Version (LOI-CV): in Italia Maggini e collaboratori (2001) hanno intervistato 2877 soggetti di età compresa tra 16 e 21 anni e hanno rilevato una prevalenza di sintomi ossessivo-compulsivi invalidanti (positivi allo screening e con elevati punteggi di interferenza: High Interference group) del 4.1%.

Tadai e colleghi (1995), infine, hanno rilevato in un campione di studenti giapponesi, utilizzando un questionario autosomministrato, il Maudsley Obsessional Inventory (MOI), una prevalenza punto dell'1.7% con i criteri del DSM-III-R.

### **3.5 Prevalenza in soggetti in età prepubere**

Alcuni studi epidemiologici sono stati condotti in campioni di bambini in età prepubere (vedi tabella 4). Tali studi appaiono rilevanti per l'ampiezza del campione indagato, per il rigore metodologico impiegato, e perchè sono stati condotti in aree geografiche diverse (Stati Uniti, Gran Bretagna e Svizzera). La prevalenza punto del DOC riscontrata in tali studi è pressochè identica (0.17%, 0.25% e 0.21%, rispettivamente)(Costello et al., 1996; Steinhausen et al., 1998; Heyman et al., 2001) ed inferiore rispetto alle stime di prevalenza in soggetti in età tardo adolescenziale. Heyman e colleghi

(2001), nell'ambito del British Child Mental Health Survey, hanno inoltre calcolato le prevalenze del DOC nelle diverse fasce d'età e hanno rilevato un incremento esponenziale della prevalenza con l'aumentare dell'età (0.026% nella fascia 5-7 anni; 0.14% in quella 8-10; 0.21% in quella 11-12 e 0.63% in quella 13-15). Anche in questo caso i due studi che hanno indagato le prevalenze in rapporto al sesso non hanno riscontrato alcuna differenza significativa (Costello et al., 1996; Heyman et al., 2001), a differenza di quanto rilevato in campioni clinici dove è segnalata una netta prevalenza di soggetti di sesso maschile (Geller et al., 1998). Heyman e colleghi (2001), inoltre, non hanno riscontrato alcun caso di comorbidità con disturbi da tic, mentre in campioni clinici fino al 20% dei bambini con DOC ha una comorbidità per tic.

Quando la prevalenza del DOC è stata calcolata con la LOI-CV, tuttavia, è risultata nettamente superiore: in uno studio australiano (King et al., 1995) condotto su bambini di età compresa tra 8 e 16 anni (N=1602), ad esempio, la prevalenza di comportamenti ossessivo-compulsivi è risultata del 5-14% a seconda della fascia d'età, a conferma della presenza, soprattutto in adolescenti, di sintomi che non necessariamente soddisfano i criteri per una diagnosi di DOC (ma che sono clinicamente definibili come ossessioni o compulsioni) e che non necessariamente proseguiranno in età adulta. Sempre con la LOI-CV Thomsen (1993) ha rilevato che su 1032 soggetti di età tra 11 e 17 anni esaminati in Danimarca il 4.1% rientrava tra i criteri di DOC altamente probabile (High Interference scores).

### **3.6. Conclusioni**

Dall'analisi degli studi epidemiologici condotti su campioni di adolescenti e bambini si può concludere che:

- 1) le stime di prevalenza rilevate in campioni di tardo-adolescenti (0.7-3%) sono molto simili a quelle rilevate in campioni di adulti;
- 2) gli studi epidemiologici condotti in campioni di bambini concordano nell'indicare una prevalenza punto bassa (0.20%);
- 3) se si esaminano le stime di prevalenza per fasce d'età, si osserva un incremento progressivo ed esponenziale con un picco tra i 16 e i 18 anni, soprattutto nei soggetti di sesso maschile, ad indicare questa fascia d'età come quella a maggior rischio per lo sviluppo di DOC;
- 4) una quota significativa di soggetti in giovane età presenta sintomi ossessivo-compulsivi la cui natura non è inquadrabile tout court come disturbo ossessivo-compulsivo.

### **4. Sindrome ossessivo-compulsiva subclinica**

Studi condotti in bambini, adolescenti e adulti hanno dimostrato che esiste una quota non indifferente di soggetti che manifestano sintomi ossessivo-compulsivi senza che tali sintomi determinino una significativa compromissione del funzionamento e quindi senza che sia possibile diagnosticare un



disturbo ossessivo-compulsivo. Per definire questo gruppo di soggetti è stato impiegato il termine di sindrome ossessivo-compulsiva subclinica o sottosoglia.

In generale, si parla di disturbo sottosoglia in tre distinte occasioni, non necessariamente tra loro collegate, e cioè quando:

1. sono presenti in maniera evidente sintomi riferibili a una categoria diagnostica ma in *numero insufficiente* a soddisfare i criteri previsti per tale categoria nosografica;
2. sono presenti sintomi riferibili a una categoria diagnostica ma tali sintomi si manifestano per un *periodo di tempo troppo breve* rispetto a quello previsto per la diagnosi di disturbo mentale;
3. sono presenti sintomi riferibili a una categoria diagnostica, ma di *gravità insufficiente* a soddisfare il criterio della compromissione del funzionamento sociolavorativo.

Non esistono quindi definizioni codificate per tali disturbi, come per i disturbi maggiori o “soprasoglia” (vedi criteri diagnostici del DSM-IV o dell’ICD-10, o delle versioni precedenti di tali sistemi diagnostici), in quanto ciascun autore e ciascuno studio hanno utilizzato una definizione che riprende uno dei tre criteri sopra menzionati.

Nel caso del *disturbo ossessivo-compulsivo sottosoglia o subsindromico* devono essere presenti i sintomi fondanti del disturbo, e cioè le ossessioni e/o le compulsioni. Tali sintomi devono avere una certa durata, definita da vari autori in almeno tre settimane (Flament et al., 1988; Degonda et al., 1993; Rasmussen, 1994; Hantouche e Bourgeois, 1995; Maina et al., 1999); il significato di tale criterio temporale è quello di sottolineare che per una diagnosi di disturbo sottosoglia le ossessioni e le compulsioni devono impegnare un determinato e consistente periodo di tempo, dal momento che sintomi ossessivo-compulsivi di breve durata possono essere presenti in individui del tutto normali. La scelta di tre settimane deriva dal fatto che molti dei primi studi che hanno identificato la sindrome sottosoglia nella popolazione generale hanno impiegato la DIS, strumento che prevedeva una durata delle ossessioni e compulsioni di almeno tre settimane per poter essere considerate ai fini di una diagnosi di DOC.

La sindrome ossessivo-compulsiva sottosoglia è quindi definita e differenziata dal disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) vero e proprio solo per la mancanza di una compromissione significativa del funzionamento sociale e lavorativo (criterio funzionale).

I disturbi sottosoglia appaiono frequenti soprattutto in campioni di soggetti che afferiscono ad ambulatori di medicina generale. Uno studio condotto su 1001 pazienti afferenti ad ambulatori di medicina di base negli Stati Uniti ha rilevato che il 30.1% di essi presentava sintomi psichiatrici non inquadrabili in una diagnosi di disturbo mentale di asse I, cioè una *sindrome sottosoglia* (Olfson et al., 1996). È interessante rilevare che la maggior parte di tali pazienti non presentava altre diagnosi di asse I; in questi pazienti, cioè, i sintomi psichiatrici presenti erano totalmente ascrivibili a una sindrome sottosoglia, mentre nel 38.9% dei casi erano presenti sintomi di una sindrome sottosoglia ma anche sintomi inquadrabili in una precisa diagnosi di disturbo mentale. In questi casi, e solo in essi, ci si potrebbe anche domandare se i sintomi sottosoglia non siano meglio inquadrabili come sintomi di un

altro disturbo. Il DSM-IV, così come la precedente versione, ha abbandonato il sistema gerarchico classificatorio, che considerava questi sintomi sottosoglia come parte del quadro clinico del disturbo “maggiore”, permettendo lo studio del fenomeno comorbidità e permettendo la rilevazione di sindromi sottosoglia.

Un altro studio recente, condotto su un campione di 1555 pazienti afferenti ad ambulatori di medicina di base e promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha rilevato che il 12.4% di essi soddisfaceva i criteri dell'ICD-10 per una diagnosi di disturbo mentale e che il 14.2% *presentava un disturbo mentale sottosoglia* (Pini et al., 1999). Un dato interessante che emerge da questo studio è che il numero medio di visite fatte dal medico di base è pressoché identico nel caso di un disturbo sopra- e sotto-soglia. In altre parole i soggetti che hanno una sindrome sottosoglia rappresentano, per il medico di base, un “carico” equivalente a quello dei casi psichiatrici che soddisfano i criteri dei sistemi diagnostici. Una quota rilevante di pazienti della medicina generale, dunque, presenta sindromi sottosoglia.

Nello studio citato precedentemente (Olfson et al., 1996) la prevalenza della sindrome OC sottosoglia nel campione di pazienti afferenti alla medicina di base è risultata del 5.8% (contro una prevalenza del DOC pari all' 1.4%). Circa la metà dei casi (53.4%) presentava un'altra diagnosi di disturbo psichiatrico attuale, tra cui prevalentemente disturbo bipolare, disturbo post-traumatico da stress, e disturbo depressivo maggiore.

Uno studio francese su 4364 pazienti al primo contatto con la psichiatria ha rilevato una prevalenza di sintomi ossessivo-compulsivi variamente inquadrabili del 17%. Quando è stato valutato il grado di interferenza, è stata stimata una prevalenza del 7.5% di sintomi ossessivo-compulsivi clinicamente significativi ma non interferenti con il funzionamento (sindrome ossessivo-compulsiva sottosoglia), a fronte di una prevalenza del 6.5% di DOC, e di un ulteriore 2.7% di probabile DOC (Hantouche et al., 1995; Hantouche e Bourgeois, 1995; Bourgeois, 1996).

Anche studi familiari hanno rilevato che tale sindrome è presente in una elevata percentuale, non solo nei parenti di primo grado di pazienti con DOC (7.9-17.5%) ma anche nei parenti di soggetti senza alcuna diagnosi di disturbo mentale presi come gruppo di controllo (2-12.5%)(Lenane et al., 1990; Black et al., 1992; Pauls et al., 1995).

Gli studi epidemiologici condotti specificamente su campioni di popolazione generale sono pochi; lo Zurich Follow-Up Study ha rilevato una prevalenza a un anno variabile dall' 1% al 3% e una prevalenza lifetime del 5.7% (Degonda et al., 1993; Angst et al., 1997). Un studio epidemiologico tedesco, condotto nella regione di Lubecca su 4075 soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni, ha rilevato una prevalenza lifetime di DOC subclinico del 2% e una prevalenza annua dell' 1.6% (Grabe et al., 2000).

Più studiata è la prevalenza della sindrome sottosoglia in campioni di popolazione generale costituiti da adolescenti/giovani adulti. Un primo studio, condotto su un campione di 356 adolescenti intervistati direttamente tramite la DICA dopo una prima selezione avvenuta con la Leyton Obsessional Inventory, ha rilevato una prevalenza del 3.9% (Flament et al., 1988). Zohar e colleghi (1992), in uno studio

epidemiologico successivo, hanno stimato una prevalenza di sintomi ossessivo-compulsivi subclinici dell'1.25%, a fronte di una prevalenza di DOC del 3.6%. Decisamente superiori sono le stime di prevalenza rilevate in un altro studio condotto negli Stati Uniti, dove il 19.28% degli adolescenti intervistati con la K-SADS riferiva sintomi ossessivo-compulsivi non inquadrabili come DOC (Valleni-Basile et al., 1994). In uno studio condotto in Italia su un gruppo di 1883 soggetti di sesso maschile di 17 anni di età, noi abbiamo rilevato utilizzando la DIS una prevalenza punto del 12.2% (Maina et al., 1999 – vedi articolo allegato), a fronte di una prevalenza punto di DOC del 2.0%.

Le discrepanze tra i risultati dei diversi studi possono trovare una spiegazione considerando le differenze tra i criteri diagnostici impiegati, le definizioni di sindrome ossessivo-compulsiva subclinica, o le diverse aree geografiche. Rimane il fatto che una quota significativa di soggetti, soprattutto in età adolescenziale/giovane adulta, riferisce sintomi ossessivo-compulsivi (fenomenologicamente e temporalmente definiti) che tuttavia non determinano al momento dell'intervista un significativo impairment funzionale.

Al di là della reale prevalenza della sindrome ossessivo-compulsiva subclinica nella popolazione generale, alcuni studi clinici descrivono la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi "minori" molti anni prima dell'esordio di un vero e proprio disturbo (molto tempo prima, cioè, che i sintomi interferiscano significativamente con il funzionamento sociolavorativo); Rasmussen e Eisen (1992), ad esempio, riportano un'età media d'esordio di tali sintomi "minori" (che cioè non compromettono il funzionamento scolastico o lavorativo e quindi non soddisfano i criteri per una diagnosi di DOC) di  $13.4 \pm 7.6$  anni. Questo rilievo pone il problema del *significato clinico di tale sindrome ossessivo-compulsiva sottosoglia*. Porsi questo problema significa chiedersi se la presenza di ossessioni o compulsioni isolate che non determinano una compromissione significativa del funzionamento (una sindrome sottosoglia) sia sempre indicativa di una successiva progressione verso un vero e proprio disturbo ossessivo-compulsivo (sindrome sottosoglia come precursora di DOC) o se piuttosto le ossessioni e compulsioni siano da considerarsi un fenomeno normale che solo in alcuni casi acquisiscono le caratteristiche di sintomi clinicamente disturbanti di un disturbo psichico (sindrome subclinica e DOC come entità distinte e non necessariamente correlate).

Due studi hanno specificamente valutato tale questione, seguendo nel tempo i casi identificati come affetti da sindrome sottosoglia (Berg et al., 1989; Valleni-Basile et al., 1996): entrambi gli studi concludono che solo una minoranza di essi (1.5% e 10% a seconda dello studio) evolve verso un DOC manifesto dopo 1 e 2 anni rispettivamente. Il significato di tale osservazione è che esistono due gruppi di soggetti con sindrome ossessivo-compulsiva sottosoglia: il primo gruppo, la maggior parte dei pazienti, non evolve verso un DOC e in tali pazienti la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi, soprattutto in giovane età, potrebbe rappresentare un fenomeno normale e transitorio; il secondo gruppo, invece, sarebbe costituito da soggetti i cui sintomi OC sono predittori di una evoluzione verso un disturbo vero e proprio con compromissione significativa del rendimento lavorativo e delle attività sociali.

Una conferma della sostanziale indipendenza tra DOC vero e proprio e sintomi ossessivo-compulsivi

(sindrome sottosoglia o subclinica) deriva dai risultati dello studio tedesco precedentemente citato; gli autori dello studio epidemiologico hanno confrontato le caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti con DOC e con DOC subclinico e hanno rilevato importanti differenze, nel rapporto tra i sessi (5.7 a favore delle femmine per il DOC contro 1.2 per il DOC subclinico), nell'età d'esordio dei sintomi (25 versus 35.5), e in altre variabili di qualità di vita, compromissione funzionale, richiesta di intervento medico, comorbidità (Grabe et al., 2000; Grabe et al., 2001). Un'altra differenza importante, a nostro avviso, tra DOC vero e proprio e sindrome subcliniche risiede nella diversa espressività dei sintomi ossessivo-compulsivi; in uno studio epidemiologico condotto su un campione di adolescenti abbiamo esaminato il profilo dei sintomi ossessivo-compulsivi espresso da soggetti con attuale DOC e da individui con attuale sindrome ossessivo-compulsiva sottosoglia (Maina et al., 1999). I soggetti con DOC riferivano in elevata proporzione sia ossessioni sia compulsioni (56%), a differenza dei soggetti con la sindrome subclinica (12.9%). Inoltre, i soggetti con DOC manifestavano in elevata percentuale multiple ossessioni e multiple compulsioni (Maina et al., 1999). E' ipotizzabile, anche se ancora da dimostrare, che solo gli adolescenti che presentano sia ossessioni sia compulsioni, anche se non ancora invalidanti, o multiple ossessioni e compulsioni, siano esposti ad un aumentato rischio di sviluppare successivamente un disturbo manifesto, mentre nella maggior parte dei soggetti, che presentano sintomi isolati, questi fenomeni mentali potrebbero essere considerati normali e non predittivi di un successivo disturbo psichico.

Solo per i primi, quindi, si pone il problema di una eventuale terapia preventiva. Al momento attuale, tuttavia, non è ipotizzabile tale approccio in quanto mancano dati clinici che consentano di differenziare i due gruppi; in futuro, grazie ai progressi della ricerca, sarà forse possibile identificare quei soggetti in cui la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi sottosoglia è indicativa di una progressione verso il disturbo: sarà allora ipotizzabile una terapia di prevenzione, ancora tutta da stabilire.

## **5. Influenza di fattori socioculturali sull'espressività del DOC**

Il Cross National Collaborative Study Group ha rilevato che la prevalenza del DOC, così come l'età d'esordio, la distribuzione tra i sessi e la distribuzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva, sono simili nelle diverse aree del mondo ove sono stati condotti studi epidemiologici. Questo rilievo sostiene l'ipotesi che specifici meccanismi biologici siano implicati nella patogenesi del disturbo ed è consistente con un modello biomedico del disturbo che vede il DOC come una malattia (*disease*). Rimane da verificare se l'espressione del disturbo varia in rapporto all'influenza di specifici fattori culturali, o se esiste una tale influenza sui comportamenti di ricerca di trattamento. Tale campo di indagine è appannaggio della antropologia medica.

L'antropologia medica moderna non nega l'esistenza di disturbi secondo il modello biomedico, ma focalizza la propria attenzione sull'influenza di fattori socio-culturali sulla percezione e l'espressività del disturbo. Una distinzione fondante della antropologia medica moderna è quella tra *disease* e *illness*;

il primo termine si riferisce agli aspetti biomedici di un dato disturbo, che sono uniformi nelle varie culture. Il termine *illness* si riferisce alla espressività e alla percezione soggettiva di un disturbo, che può variare anche considerevolmente tra culture diverse. Questo tipo di visione non mira dunque a sostituire l'approccio terapeutico basato su un modello biomedico (*disease*) ma a identificare gli elementi culturali che possono guidare, ispirare un approccio terapeutico fondato su tale modello biomedico (*illness*)(Stein e Rapoport, 1996).

Studi condotti in aree geografiche diverse hanno rilevato che la distribuzione dei contenuti principali delle ossessioni e compulsioni è simile nel mondo, indipendente quindi da fattori culturali specifici; le ossessioni più frequenti appaiono ovunque quelle di contaminazione, seguite da ossessioni aggressive, somatiche, religiose e sessuali (Greenberg e Witztum, 1994; Sasson et al., 1997). Unica eccezione è costituita dagli studi condotti in nazioni di cultura musulmana (Arabia Saudita e Egitto), dove sembrano prevalere le ossessioni a contenuto religioso (Mahgoub e Abdel-Hafeiz, 1991; Okasha et al., 1994). Anche in Israele, in un campione costituito da più del 50% di Ebrei ultra-ortodossi, Greenberg e Witztum (1994) hanno rilevato una prevalenza di ossessioni a carattere religioso; escludendo le ossessioni religiose, la distribuzione delle ossessioni e compulsioni era simile a quella di altri campioni clinici in altre aree geografiche. Questi autori sottolineano la frequenza di ossessioni non religiose in un campione come il loro, costituito da soggetti che vivono in una struttura culturale estemamente chiusa, fondata su rigide regole religiose ed impermeabile rispetto ad influenze esterne. In culture ove l'influenza di pratiche religiose è significativa, dunque, le ossessioni e compulsioni sembrerebbero focalizzate su tematiche religiose; tuttavia i soggetti con DOC manifesterebbero altre ossessioni e compulsioni a contenuto differente, di carattere universale (contaminazione, aggressività, ecc.).

Per quanto concerne, dunque, l'influenza di fattori culturali sull'espressività del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC come *illness*), si può concludere che i fattori socio-culturali provvedono a fornire il contesto entro cui si sviluppano le ossessioni e le compulsioni, che sono universali come fenomeno e che hanno alcuni temi centrali (contaminazione, aggressività, religione, e così via) che si presentano identici nel mondo. Pochissimo studiata è invece l'influenza di specifici fattori culturali sulla percezione del DOC come disturbo e sulla ricerca di trattamento. La ricerca di un trattamento appare legata alla capacità dei singoli e della società entro cui i singoli vivono di identificare le ossessioni e compulsioni come sintomi di un disturbo, e tale capacità è direttamente proporzionale alle informazioni che vengono trasmesse dalla comunità scientifica alla società. Tuttavia, anche in Europa o negli Stati Uniti, dove prevale il modello biomedico dei disturbi mentali, esiste un notevole ritardo tra l'emergere dei sintomi e la ricerca di un trattamento, a conferma che esistono tuttora fattori culturali che impediscono ai pazienti di accedere ai trattamenti. Tali fattori potrebbero agire in maniera differenziata a seconda della cultura di appartenenza. Negli Stati Uniti, ad esempio, i pazienti di origine Afro-americana appaiono sottorappresentati nelle casistiche cliniche, a suggerire che specifici fattori culturali possono agire impedendo loro di accedere ai trattamenti (Stein e Rapoport, 1994). Un altro esempio è costituito dalla prevalenza di soggetti di sesso maschile in campioni clinici di pazienti egiziani (Okasha et al., 1994), che contrasta con il rilievo di una equivalente distribuzione tra i sessi del

DOC. Nulla si sa, infine, su quale sia l'influenza dei fattori culturali sulla adesione ai trattamenti e l'esito degli interventi attualmente disponibili.

E' innegabile, tuttavia, che le implicazioni cliniche di un approccio che tenga presente il contributo della antropologia medica consistono nella possibilità di concordare con il paziente gli interventi sulla base di un modello esplicativo del disturbo condiviso; chiedere al paziente come spiega e che significato attribuisce al suo disturbo o alla sintomatologia espressa serve innanzitutto ad elicitarne aspetti di personalità o specifici fattori clinici che altrimenti verrebbero persi, e, in secondo luogo, ad avere un modello esplicativo di confronto rispetto a quello presentato dal terapeuta, sulla base del quale 'negoziare' un modello comune, il quale, una volta stabilito, favorirà la compliance al trattamento.

*Tabella 1 – Prevalenza a sei mesi e lifetime del DOC negli studi che hanno impiegato la Diagnostic Interview Schedule (DIS)(DSM-III)*

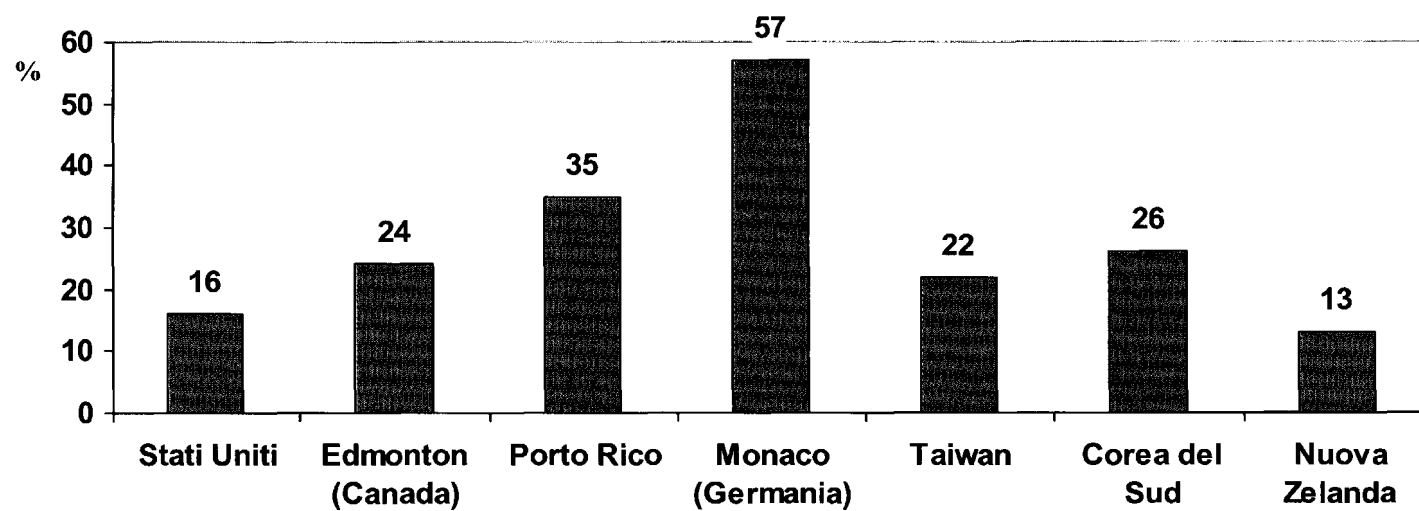
Autori	N=	Area geografica	Prevalenza (%)	
			6-mesi	lifetime
Kamo et al. 1988	18572	Stati Uniti (ECA study)	1.5	2.5
		New Haven	1.4	2.5
		Baltimora	2.0	3.0
		St. Louis	1.3	1.9
		Piedmont	2.2	3.3
		Los Angeles	0.7	2.1
Canino et al. 1987	1513	Porto Rico	1.8	3.2
Wells et al. 1989	1498	Christchurch (Nuova Zelanda)	1.0	2.0
Hwu et al. 1989	11004	Taiwan	0.3	0.9
Lee et al. 1990	5100	Corea del Sud	-	2.3
Wittchen et al. 1992	481	Monaco (Germania)	1.8	2.0
Kolada et al. 1994	3258	Edmonton (Canada)	1.6	2.9

**Tabella 2 – Prevalenza del DOC negli studi standardizzati dal Cross National Collaborative Group (Weissman et al., 1994)**

<i>Area geografica</i>	<i>Prevalenza lifetime/100 (ES)</i>				<i>Età d'esordio media (DS)</i>
	<i>Totale</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Rapporto F/M</i>	
Stati Uniti	2.3 (.15)	2.8 (.22)	1.7 (.20)	1.6	26.2 (11.6)
Edmonton (Canada)	2.3 (.32)	2.7 (.45)	2.0 (.46)	1.3	21.9 (7.2)
Porto Rico	2.5 (.46)	2.7 (.62)	2.3 (.68)	1.2	35.5 (13.6)
Monaco (Germania)	2.1 (.66)	1.9 (.86)	2.5 (1.02)	0.8	30.6 (13.8)
Taiwan	0.7 (.10)	0.9 (.16)	0.5 (.11)	1.8	34.6 (14.4)
Corea del Sud	1.9 (.21)	2.0 (.31)	1.7 (.30)	1.2	29.8 (11.5)
Nuova Zelanda	2.2 (.42)	3.4 (.65)	0.9 (.46)	3.8	27.2 (9.7)



*Figura 1 – Proporzioe di soggetti che riferiscono sia ossessioni sia compulsioni negli studi del Cross National Collaborative Group*



**Tabella 3 – Prevalenza punto e lifetime del DOC in campioni di adolescenti**

Autori	Località	Disegno	Intervista	Criteri	Intervistatori	Campione (N)	Età	Prevalenza (%)	
								Lifetime	Punto
Flament et al., 1988	USA	two-stage	LOI-CV/DICA	DSM-III	clinici	5596	14-18	1.9	1.0
Zohar et al., 1992	Israele	cohort study	STSOBS	DSM-III-R	clinici	562	16-17	-	3.6
Lewinsohn et al., 1993	USA	cross-sectional	K-SADS	DSM-III-R	clinici	1710	14-18	0.53	0.06
Reinherz et al., 1993	USA	cross-sectional	SCAN	DSM-III-R	clinici	386	17-18	2.1	1.3
Valleni-Basile et al., 1994	USA	two-stage	CES-D/K-SADS	DSM-III	lay interviewers	3283	12-14	2.95 (12-mesi)	-
Douglass et al. 1995	Nuova Zelanda	cohort study	DIS	DSM-III	lay interviewers	930	18	4.0 (12-mesi)	-
Apter et al., 1996	Israele	cohort study	STSOBS	DSM-IV	clinici	861	16-17	-	2.3
Canals et al., 1997	Spagna	longitudinal study	SCAN	DSM-III-R	non specificato	290	18	-	0.7 (1.4 ICD-10)
Verhulst et al., 1997	Olanda	two-stage	CBCL/DISC	DSM-III-R	lay interviewers	2916	13-18	-	1.0
Wittchen et al., 1998	Germania	longitudinal study	M-CIDI	DSM-IV	clinici	3021	14-24	0.7 0.6 (12-mesi)	
Maina et al., 1999	Italia	cross-sectional	DIS	DSM-III	clinici	1883	17	2.6 (M)	2.0 (M)
Essau et al., 2000	Germania	cross-sectional	CIDI	DSM-IV	clinici	1035	12-17	2.0%	

LOI-CV=Leyton Obsessional Inventory-Child Version; DICA=Diagnostic Interview for Children and Adolescents; STSOBS=Schedule for Tourette's Syndrome and Other Behavioral Disorders; CES-D=Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; K-SADS= Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children; DIS=Diagnostic Interview Schedule; SCAN=Schedules for Clinical Assessments in Neuropsychiatry; CBCL=Child Behavior Checklist; DISC=Diagnostic Interview Schedule for Children; M-CIDI=Munich-Composite International Diagnostic Interview.

**Tabella 4 – Prevalenza punto in campioni di soggetti in età prepubere**

<i>Autori</i>	<i>Località</i>	<i>Campione (N)</i>	<i>Età</i>	<i>Prevalenza</i>
Costello et al., 1996	USA	4500	9,11,13	0.17%
Steinhausen et al., 1998	Svizzera	1964	7-16	0.21%
Heyman et al., 2001	Gran Bretagna	10438	5-15	0.25%

## **Bibliografia**

- Angst J. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B. Current insights in obsessive compulsive disorder. John Wiley & Sons, London, 1994: 93-104.
- Angst J, Merikangas ICR, Preisig M. Subthreshold syndromes of depression and anxiety in the community. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl. 8): 6-10.
- Anthony JC, Folstein M, Romanoski AJ. Comparison of Lay Diagnostic Interview Schedule and a standard psychiatric diagnosis: experience in eastern Baltimore. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 667-675.
- Apter A, Fallon TJ, King RA, et al. Obsessive-compulsive characteristics: from symptoms to syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(7): 907-912.
- Apter A, Pauls DL, Bleich A, et al. An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(9): 734-738.
- Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173(suppl. 35): 2-6.
- Bebbington PE, Brugha TS, Meltzer H, et al. Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment. *Psychol Med* 2000; 30(6): 1369-1376.
- Berg CZ, Rapoport JL, Whitaker A et al. Childhood obsessive-compulsive disorder: a two-year prospective follow-up of a community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28: 528-533.
- Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorders in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587-595.
- Black DW, Noyes R, Goldstein RB et al. A family study of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;149: 362-368.
- Bland RC, Newman SC, Orn H. Age of onset of psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77(suppl 338): 43-49.
- Bland RC, Newman SC, Orn H, Stebelsky G. Epidemiology of pathological gambling in Edmonton. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 108-112.
- Bland RC, Orn H, Newman SC. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77(suppl 338): 24-32.
- Bourgeois M. Obsessive disorders and syndromes and affective disorders. A propos of a French epidemiologic obsessive compulsive disorders and obsessive compulsive syndromes DRT survey. *Encephale* 1996; 22: 23-31.
- Brunetti PM. Rural Vaucluse: two surveys on the prevalence of mental disorders: summary of data. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 263: 12-15.

- Burd L, Kerbeshian J, Wikenheiser M, Fisher W. A prevalence study of Gilles de la Tourette syndrome in North Dakota school age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1986; 25(4): 552-553.
- Burd L, Kerbeshian J, Wikenheiser M, Fisher W. Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota adults. *Am J Psychiatry* 1986; 143(6): 787-788.
- Caine ED, McBride MC, Chiverton P, et al. Tourette's syndrome in Monroe County school children. *Neurology* 1988; 38(3): 472-475.
- Canals J, Domenech E, Carbajo G, Blade J. Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 287-294.
- Canino GJ, Bird HR, Shrout PE, et al. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 727-735.
- Chen CN, Wong J, Lee N, et al. The Shatin Community Mental Health Survey in Hong Kong. II. Major findings. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 125-133.
- Comings DE, Himes JA, Comings BG. An epidemiologic study of Tourette's syndrome in a single school district. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(11): 463-469.
- Costello EJ, Angold A, Burns BJ, et al. The Great Smoky Mountains Study of Youth. Goals, design, method, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 63: 1129-1136.
- Crum RM, Anthony JC. Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: a prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Drug Alcohol Depend* 1993; 31: 281-295.
- Degonda M, Wyss M, Angst J. The Zurich Study. XVIII. Obsessive-compulsive disorders and syndromes in the general population. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1993; 243: 16-22.
- Douglass HM, Moffitt TE, Dar R, et al. Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(11): 1424-1431.
- Eapen V, Robertson MM, Zeitlin H, Kurlan R. Gilles de la Tourette syndrome in special education school: a United Kingdom study. *J Neurol* 1997; 244(6): 378-382.
- Eaton WW, Kramen M, Anthony JC, et al. the incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area program. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 163-178.
- Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *J Anxiety Disord* 2000; 14(3): 263-279.

- Faravelli C, Guerrini degl'Innocenti B, Giardinelli L. Epidemiology of anxiety disorders in Florence. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 308-312.
- Fireman B, Koran LM, Leventhal JL, Jacobson A. The prevalence of clinically recognized obsessive-compulsive disorder in a large health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1904-1910.
- Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, et al. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 764-771.
- Geller DA, Biederman J, Jones J, et al. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; 5: 260-273.
- Goodwin R, Koenen KC, Hellman F, et al. Helpseeking and access to mental health treatment for obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 143-149.
- Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, et al. Prevalence, quality of life and psychosocial function in obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 262-268.
- Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, et al. Lifetime comorbidity of obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 130-135.
- Greenberg D, Witztum E. Cultural aspects of obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B. *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. John Wiley & Sons, 1994: 11-21.
- Hantouche EG, Bouhassira M, Lancrenon S, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorders in a large French patient population in psychiatric consultation. *Encephale* 1995; 21(S): 571-580.
- Hantouche EG, Bourgeois M. Obsessive-compulsive disorder versus obsessive-compulsive syndromes. Comparative study of two surveys of the general population and of psychiatric consultants. *Ann Med Psychol* 1995; 153: 314-325.
- Helzer JE, Robins LN, McEvoy LT. A comparison of clinical and Diagnostic Interview Schedule diagnosis: physician re-examination of lay-interview cases in general population. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 657-666.
- Henderson JG, Pollard A. Three types of obsessive-compulsive disorder in a community sample. *J Clin Psychol* 1988; 44: 747-752.
- Heyman I, Fombonne E, Simmons H, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 324-329.
- Hwu HG, Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 136-147.

- Jenkins R, Bebbington PE, Brugha T, et al. The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain: I. Strategy and methods. *Psychol Med* 1997; 27: 765-774.
- Kadesjo B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(5): 548-555.
- Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1094-1099.
- Kerbeshian J, Burd L. Epidemiology and comorbidity. The North Dakota prevalence studies of Tourette syndrome and other developmental disorders. *Adv Neurol* 1992; 58: 67-74.
- Khanna S, Gururaj G, Sriram TG. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder in India. Presented at the First International Obsessive Compulsive Disorder Congress, Capri, Italy, 12-13 Marzo 1993.
- King NJ, Myerson NN, Inglis S, et al. Obsessive-compulsive behavior in children and adolescents: a cross-sectional Australian study. *J Paediatr Child health* 1995; 31(6): 527-531.
- Kolada JL, Bland RC, Newman SC. Obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; suppl 376: 24-35.
- Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and associations with placement in special education. *Neurology* 2001; 57(8): 1383-1388.
- Lee CK, Kwak YS, Yamamoto J, et al. Psychiatric epidemiology in Korea. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 242-252.
- Lenane MC, Swedo SE, Leonard H et al. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29: 407-412.
- Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, et al. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 1993; 102(4): 133-144.
- Lindal E, Stefansson JG. The lifetime prevalence of anxiety disorders in Iceland as estimated by the US National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 29-34.
- Maggini C, Ampollini P, Gariboldi S, et al. The Parma High School Epidemiological Survey: obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103(6): 441-446.
- Maghoub OM, Abdel-Hafeiz HB. Pattern of obsessive-compulsive disorder in Eastern Saudi Arabia. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 840-842.
- Maina G, Albert U, Bogetto F, Ravizza L. Obsessive-compulsive syndromes in older adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 447-450.

- Mason A, Banerjee S, Eapen V, et al. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40(5): 292-296.
- Nelson E, Rice J. The stability of the diagnosis of obsessive-compulsive disorder in the Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 826-831.
- Nestadt G, Bienvenu OJ, Cai G, et al. Incidence of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186(7): 401-406.
- Nmoto F, Machiyama Y. An epidemiological study of tics. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1990; 44(4): 649-655.
- Okasha A, Saad A, Khalil AH, et al. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder: a transcultural study. *Compr Psychiatry* 1994; 35: 191-197.
- Olfson M, Broadhead E, Weissman MM, et al. Subthreshold psychiatric symptoms in a primary care practice. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 880-886.
- Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152: 76-84.
- Pini S, Perkonnig A, Tansella M, Wittchen HU. Prevalence and 12-month outcome of threshold and subthreshold mental disorders in primary care. *J Affect Dis* 1999; 56: 37-48.
- Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. In: Hollandr E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B (Eds). *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. Chichester (GB): John Wiley and Sons, 1994.
- Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(suppl): 10-13.
- Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(suppl 4): 4-10.
- Reinherz HZ, Giaconia RM, Lefkowitz ES, et al. Prevalence of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32(2): 369-377.
- Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 958-967.
- Roth WR, Luton FH. The mental health program in Tennessee. *Am J Psychiatry* 1942; 99: 662-675.
- Rudin E. Ein beitrage zur frage der zwangskrankheit insbesondere ihre hereditaren beziehungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1953; 191: 14-54.
- Sasson Y, Zohar J, Chopra M, et al. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 12): 7-10.
- Shapiro S, Skinner EA, Kessler LG, et al. Utilization of health and mental health services. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 971-978.



- Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics* 2002; 110: 331-336.
- Stefansson JG, Lindal E, Bjoernsson JK, Guomundsdottir A. Lifetime prevalence of specific mental disorder among people born in Iceland in 1931. *Acta Psychiatrica Scand* 1991; 84: 142-149.
- Stein DJ, Rapoport JL. Cross-cultural studies and obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums* 1996; 1: 42-46.
- Stein MB, Forde DR, Anderson G, Walker JR. Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1120-1126.
- Steinhausen HC, Metzke CW, Meier M, et al. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders: the Zurich Epidemiological Study. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 262-271.
- Stoll AL, Tohen M, Baldessarini RJ. Increasing frequency of the diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 683-640.
- Tadaï T, Nakamura M, Okazaki S, et al. The prevalence of obsessive-compulsive disorder in Japan: a study of students using the Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory and DSM-III-R. *Psychiatr Clin Neurosci* 1995; 49(1): 39-41.
- Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15(2): 395-402.
- Thomsen PH. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Self-reported obsessive-compulsive behaviour in pupils in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 212-217.
- Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 782-791.
- Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Waller JL, et al. Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(7): 898-906.
- Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, Kasius MC. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 329-336.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. The Cross National Epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(3, suppl): 5-10.

- Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR, et al. Christchurch Psychiatric Epidemiology Study, I: methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders. *Aust NZ J Psychiatry* 1989; 23: 315-326.
- Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, et al. Lifetime and six-month prevalence on mental disorders in the Munich follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 247-258.
- Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998; 28: 109-126.
- Wong CK, Lau JT. Psychiatric morbidity in a Chinese primary school in Hong Kong. *Aust NZ J Psychiatry* 1992; 26(3): 459-466.
- Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1057-1061.

## **CAPITOLO 2**

# **TRATTAMENTO DEL DISTURBO OSSESSIVO- COMPULSIVO**

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

### A. TRATTAMENTO ACUTO

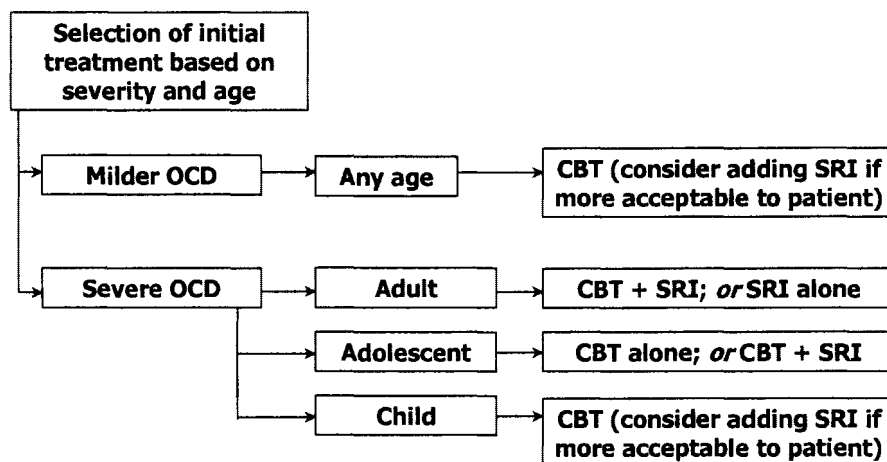
#### Introduzione

Il DOC è stato considerato per diversi anni un disturbo resistente alle terapie psicofarmacologiche ed è solo negli ultimi 15 anni che si sono resi disponibili trattamenti efficaci, soprattutto sotto l'impulso degli studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale che hanno dimostrato che la prevalenza lifetime del disturbo, in tutto il mondo, si aggira intorno al 2% della popolazione generale (Sasson et al., 1997).

Secondo le linee guida internazionali attualmente disponibili in letteratura sul trattamento del DOC (March et al., 1997), due sono gli approcci considerati di prima scelta per la terapia di questo disturbo: il trattamento farmacologico con inibitori del reuptake della serotonina e la terapia cognitivo-comportamentale nella forma della esposizione e prevenzione della risposta eventualmente associata ad una ristrutturazione cognitiva. Questi due approcci sembrano essere egualmente efficaci e altrettanto egualmente ben tollerati: secondo una meta-analisi di Kobak e colleghi (1998), che hanno confrontato tra loro i due tipi di trattamento, non esistono differenze nell'effect size tra trattamento psicofarmacologico e terapia comportamentale, o tra i due approcci singolarmente impiegati e l'associazione ab initio di due trattamenti, anche controllando gli studi inseriti nella meta-analisi per assegnazione casuale, presenza di gruppi di controllo, anno dello studio, e metodologia impiegata per il calcolo dell'effect size (Kobak et al., 1998).

La selezione del trattamento iniziale dovrebbe quindi essere guidata, secondo le linee guida internazionali precedentemente citate (March et al., 1997), sulla gravità del disturbo e sull'età del soggetto affetto da DOC; nel caso di un adulto affetto da DOC di grado moderato-severo il clinico dovrebbe preferire un trattamento psicofarmacologico ed eventualmente associare, anche fin dall'inizio, un trattamento cognitivo-comportamentale ove possibile. Nella pratica clinica, tuttavia, vista la scarsità di terapeuti preparati a trattare il DOC con terapia cognitivo-comportamentale, anche nel caso di forme di gravità intermedia spesso capita di iniziare il trattamento con inibitori del reuptake della serotonina.

**Overall strategies for acute phase treatment of OCD**  
**(The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of OCD, 1997)**



Tra i diversi inibitori del reuptake della serotonina (IRS) la clomipramina è stata la prima a mostrare in studi clinici controllati e randomizzati una efficacia superiore al placebo nel ridurre la sintomatologia ossessivo-compulsiva; negli ultimi anni, sulla spinta dei risultati favorevoli della clomipramina, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono stati quindi sottoposti a studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, in doppio-cieco e hanno mostrato in modo inconfutabile di essere efficaci nel trattamento del DOC, indipendentemente dalla presenza di sintomatologia depressiva (Clomipramine Collaborative Study Group, 1991; Montgomery et al., 1992; Tollefson et al., 1994; Goodman et al., 1996; Greist et al., 1995; Greist et al., 1995; Zohar and Judge, 1996; Mundo et al., 2000; Montgomery et al., 2001).

Le percentuali di risposta ad un primo trattamento con uno dei farmaci precedentemente nominati, quando ben tollerati, si aggirano intorno al 65-70% (risposta almeno moderata)(Rasmussen et al., 1993).

Esistono alcune meta-analisi che hanno valutato l'efficacia comparativa degli SSRI e della clomipramina nel trattamento acuto del DOC; la maggior parte di esse non ha rilevato differenze significative di effect size, mentre alcune hanno riscontrato una maggior efficacia dei farmaci dotati di minore selettività; tuttavia tali meta-analisi sono state criticate sulla base di limiti metodologici ed è stato asserito altresì che le differenze di effect size riscontrate nelle meta-analisi non rivestono significato clinico (risultati statisticamente significativi ma non clinicamente significativi).

**Tabella 1 – Meta-analisi sull’efficacia dei trattamenti farmacologici nel DOC**

Stein et al., 1995	CMI > FLX e FLV (trials controllati) CMI = SSRI (trials controllati e non )
Greist et al., 1995	CMI > placebo SSRI > placebo CMI > SSRI
Piccinelli et al., 1995	CMI > placebo SSRI > placebo CMI = SSRI CMI > altri antidepressivi SSRI > altri antidepressivi Altri antidepressivi = placebo
Kobak et al., 1998	CMI = FLX = FLV CMI > SSRI
Ackerman et al., 2002	CMI > FLV, SER, PAR

CMI = clomipramina; FLV = fluvoxamina; FLX = fluoxetina; SER = sertralina;  
PAR = paroxetina; SSRI = inibitori selettivi del reuptake serotoninergico

Numerosi sono stati anche gli studi di diretto confronto tra IRS nel trattamento in acuto del DOC, nella maggior parte dei casi tra clomipramina e uno degli SSRI (vedi tabella 2): la stragrande maggioranza degli studi di confronto diretto non ha rilevato differenze di efficacia, a conferma della sostanziale equivalenza dei farmaci attualmente disponibili quanto ad efficacia sulla sintomatologia ossessivo-compulsiva.

**Tabella 2. Studi controllati di confronto diretto tra farmaci antiosessivi**

Studio	Campione N	Comparazione	Durata (settimane)	Risultati
<b>FLUOXETINA</b>				
Pigott et al., 1990	11	CMI vs FLX	24	CMI = FLX
Lopez-Ibor et al., 1996	55	CMI vs FLX	8	CMI = FLX
<b>FLUVOXAMINA</b>				
Freeman et al., 1994	64	CMI vs FLV	10	CMI = FLV
Koran et al., 1996	79	CMI vs FLV	10	CMI = FLV
Milafranchi et al., 1997	26	CMI vs FLV	10	CMI = FLV
Mundo et al., 2000	133	CMI vs FLV	10	CMI = FLV
<b>PAROXETINA</b>				
Zohar e Judge., 1996	399	CMI vs PAR vs placebo	12	CMI = PAR
<b>SERTRALINE</b>				
Bisserbe et al., 1997	86	CMI vs SER	16	CMI < SER
<b>CITALOPRAM</b>				
Pidrman and Tuma, 1997	24	CMI vs CIT	6	CMI = CIT
<b>SSRI</b>				
Mundo et al., 1997a	26	FLV vs PAR vs CIT	10	CIT = PAR = FLV
Bergeron et al., 2002	150	SER vs FLX	12	SER > FLX

CIT=citalopram; CMI=clomipramina; FLV=fluvoxamina; FLX=fluoxetina; PAR=paroxetina;  
SER=sertralina.

Sulla base di tali risultati, e considerato il migliore profilo di tollerabilità degli SSRI, tali farmaci possono essere considerati attualmente i farmaci di prima scelta nel trattamento del DOC (Zohar et al., 2000; Zohar et al., 2002).

Ciononostante, una quota significativa di pazienti o non risponde a tali agenti farmacologici, o la loro risposta è considerata insoddisfacente (risposta parziale), o, infine, non tollera il trattamento (interruzione prematura del trattamento per l'emergere di effetti collaterali). Nonostante sia difficile stimare correttamente la proporzione di pazienti che non tollera un primo trattamento farmacologico o che non risponde in maniera sufficiente a tali strategie terapeutiche, si può affermare che tale quota di pazienti si aggira intorno al 40-50%.

### **Definizione di resistenza al trattamento nel DOC**

I pazienti con DOC che vengono definiti resistenti al trattamento sono quelli che vengono sottoposti ad un trattamento adeguato con una terapia di prima scelta e che non mostrano una risposta soddisfacente (in genere è considerata risposta una riduzione alla scala Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale – Y-BOCS – superiore o pari al 25% o al 35% a seconda degli studi, rispetto al baseline)(Rauch e Jenike, 1994). Tuttavia non vi è ancora consenso in letteratura sulla definizione di resistenza o refrattarietà al trattamento, soprattutto rispetto al numero di trials farmacologici e non necessari per definire un paziente resistente o refrattario. In letteratura esiste una certa confusione, nel caso del DOC, tra i due termini; genericamente si può intendere che un paziente è resistente ad un singolo trattamento quando non deriva una risposta sufficiente da esso (purchè adeguato per tempi e dosaggi, come vedremo più avanti), e refrattario ai trattamenti dopo aver verificato l'inefficacia di almeno tre trattamenti con IRS, uno dei quali con clomipramina (anche se alcuni autori si riferiscono al termine refrattario per indicare un paziente che non ha risposto a due trattamenti farmacologici).

Prima di definire un paziente resistente vi sono alcuni aspetti da tenere in considerazione: occorre innanzitutto verificare la correttezza della diagnosi di DOC e verificare che altri sintomi non siano considerati come ossessioni o compulsioni (ad esempio ruminazioni che possono manifestarsi in diversi disturbi psichiatrici quale il disturbo depressivo maggiore, o altri disturbi d'ansia; comportamenti stereotipati ripetitivi come quelli che possono rendersi evidenti nelle psicosi, nei disturbi mentali organici o nei disturbi del controllo degli impulsi; preoccupazioni eccessive riguardo la forma corporea o comportamenti alimentari stereotipati come nel caso dei disturbi alimentari psicogeni). Quindi è opportuno verificare l'adeguatezza del trattamento in corso, in termini di scelta del farmaco (deve essere un farmaco di prima scelta nel DOC, vale a dire clomipramina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina), dosaggi adeguati (vedi tabella 3), durata del trattamento (almeno 12 settimane a dosaggio pieno sono attualmente

considerate necessarie per valutare l'efficacia di una terapia farmacologica), e aderenza del paziente alle prescrizioni.

**Tabella 3 – dosaggi considerati adeguati secondo le linee guida internazionali**

	<i>Dose minima efficace</i>	<i>Dose media</i>	<i>Dose massimale consigliata</i>
<i>CLOMIPRAMINA</i>	100 mg	200 mg	250 mg
<i>FLUOXETINA</i>	20 mg	40-60 mg	80 mg
<i>FLUVOXAMINA</i>	100 mg	200 mg	300 mg
<i>PAROXETINA</i>	40 mg	50 mg	60 mg
<i>SERTRALINA</i>	75 mg	150 mg	225 mg
<i>CITALOPRAM</i>	20 mg	40-60 mg	60 mg

(da March et al., 1997; the Expert Consensus Guideline for the Treatment of OCD, modificata; per il citalopram è stato fatto riferimento ai risultati dello studio di Montgomery et al., condotto a dosi fisse)

Riguardo ai tempi considerati necessari perchè i farmaci manifestino la loro efficacia occorre altresì ricordare che, secondo studi recenti, una quota considerevole di pazienti che non rispondono alla fine delle 12 settimane di trattamento a dosaggi adeguati risultano responders dopo altri mesi aggiuntivi di terapia agli stessi dosaggi; tale quota sarebbe, secondo un recente studio di De Haan e colleghi (De Haan et al., 1997) del 38%; questo suggerisce che una prima strategia in caso di risposta incompleta o inadeguata potrebbe essere semplicemente di aspettare altre settimane mantenendo inalterati farmaco e dosaggi, in attesa che una risposta piena si renda evidente. Ovviamente tale strategia appare consigliabile in caso di risposta parziale, mentre può risultare inutile in caso di risposta nulla. I clinici devono essere altresì consci del fatto che 10-12 settimane sono in generale necessarie perchè si renda evidente una risposta iniziale, mentre occorrono mesi, fino a sei mesi, affinché la risposta si consolidi e si renda evidente nella sua intierezza (Zohar et al., 2000).

Queste considerazioni significano che spesso il paziente è esposto agli effetti collaterali di un farmaco mentre ancora aspetta che la risposta clinica si renda manifesta. Diventa allora essenziale studiare strategie per accorciare i tempi di risposta al DOC, così come è stato fatto nel caso del disturbo depressivo maggiore.

### **Strategie per accorciare la latenza**

Il modello degli studi per accorciare la latenza di risposta deriva dalla depressione maggiore. Nel caso della depressione maggiore sono state tentate tre strategie: un trattamento ab initio con pindololo, l'aggiunta ab initio di ormoni tiroidei, e un rapido raggiungimento di dosaggi terapeutici. Sulla base di tali studi, che hanno dato risultati promettenti nella depressione maggiore, sono state studiate alcune di queste strategie nel DOC. In particolare è stata studiata in doppio cieco l'aggiunta del pindololo a dosaggio di 2.5 mg t.i.d. in 15 pazienti con diagnosi di



DOC, cui è stata somministrata fluvoxamina, mentre il gruppo di controllo riceveva fluvoxamina e placebo (Mundo et al., 1998). I risultati negativi di questo studio, insieme ai risultati dello studio di Dannon et al. (2000) che indicano una efficacia di tale composto nei pazienti resistenti alla sola terapia con IRS, sembrano indicare un profilo d'azione del pindololo opposto rispetto a quello evidenziabile nella depressione maggiore, dove il pindololo sembra accorciare i tempi di risposta ma non convertire pazienti non responsivi in responders.

La seconda strategia impiegata nella depressione maggiore, cioè l'aggiunta di ormoni tiroidei, non è invece mai stata studiata nel DOC per accorciare la latenza di risposta.

Due studi preliminari sono stati condotti nel DOC con regimi di titolazione rapida della clomipramina nel tentativo di accorciare i tempi di risposta; in entrambi i casi si è trattato della somministrazione endovenosa di clomipramina con dosi da carico (pulse loaded – 150 mg il primo giorno, 150-200 mg il secondo e passaggio a somministrazione per os dal settimo giorno in avanti) confrontata con la somministrazione di clomipramina per via endovenosa ma con lento raggiungimento di dosi efficaci (Koran et al., 1997; Koran et al., 1998). La strategia di rapido raggiungimento di dosi considerate efficaci ha prodotto una risposta clinicamente significativa già in settima giornata, il che suggerisce che una strategia di tal genere possa essere efficace in pazienti la cui sintomatologia richieda un rapido sollievo dell'ansia. La somministrazione con dosi da carico, inoltre, era ben tollerata dai pazienti (Koran et al., 1997; Koran et al., 1998). Dati preliminari concordanti derivano dallo studio in doppio cieco condotto da Montgomery con il citalopram (Montgomery et al., 2001). In questo studio i pazienti ricevevano dosi fisse di citalopram di 20, 40 o 60 mg/die; il dosaggio veniva raggiunto rapidamente (20 mg/die per i primi tre giorni, 40 mg/die per altri tre giorni e quindi 60 mg/die). I risultati dello studio sembrano suggerire una relazione tra dose e tempi di risposta: i pazienti che avevano ricevuto il dosaggio di 60 mg/die si differenziavano significativamente dal gruppo trattato con placebo alla terza settimana, mentre gli altri due gruppi (citalopram 20 e 40 mg/die) si differenziavano alla settima settimana (Montgomery et al., 2001).

Sulla base di tali dati preliminari abbiamo condotto uno studio in singolo cieco presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino confrontando tra loro due regimi di titolazione della sertralina: il primo gruppo ha ricevuto sertralina fino a 150 mg/die raggiunta in cinque giorni, mentre il secondo ha raggiunto lo stesso dosaggio in 15 giorni (Bogetto et al., 2002 – vedi allegato). Il dosaggio di 150 mg/die è stato scelto sulla base di una review dei dosaggi medi impiegati negli studi condotti in doppio-cieco con sertralina nel DOC (Greist et al., 1995; Bissler et al., 1997; Kronig et al., 1999; Ravindran et al., 2000) e sulla base delle indicazioni delle Expert Consensus Guidelines per il trattamento del DOC, che indicano tale dosaggio come target dose (March et al., 1997). Il primo gruppo (rapid titration group) ha ricevuto 50 mg/die per i primi due giorni, 100 mg/die per altri due giorni e quindi 150 mg/die dal quinto in poi; l'altro gruppo (slow titration group) ha ricevuto 50 mg/die per una settimana, 100 mg/die dall'ottavo giorno al

quattordicesimo, e 150 mg/die dal quindicesimo in avanti. Lo studio è durato 12 settimane, con valutazione della sintomatologia (tramite la Y-BOCS) ogni due settimane. Gli eventi avversi sono stati valutati mediante la UKU Side Effect Rating Scale. 32 pazienti sono stati inclusi nello studio; 27 hanno completato le dodici settimane di trattamento (14 nel gruppo rapid titration e 13 nel secondo gruppo).

Nel complesso, i pazienti trattati con sertralina a 150 mg/die hanno mostrato un miglioramento significativo (paired t-test per il punteggio medio Y-BOCS alla dodicesima settimana rispetto al baseline:  $t=14.075$ ;  $df=26$ ;  $p<.001$ ). I punteggi medi dei due gruppi ad ogni valutazione sono mostrati nella tabella 1. La figura 1 mostra la riduzione media per ogni valutazione del punteggio Y-BOCS nei due gruppi di trattamento. L'analisi statistica evidenzia un miglioramento precoce (statisticamente significativo rispetto a quello dell'altro gruppo di trattamento) in favore del gruppo il cui dosaggio è stato raggiunto in 5 giorni, a conferma del fatto che una titolazione rapida del farmaco è utile soprattutto qualora si desideri ottenere un rapido sollievo dalla sintomatologia ossessivo-compulsiva.

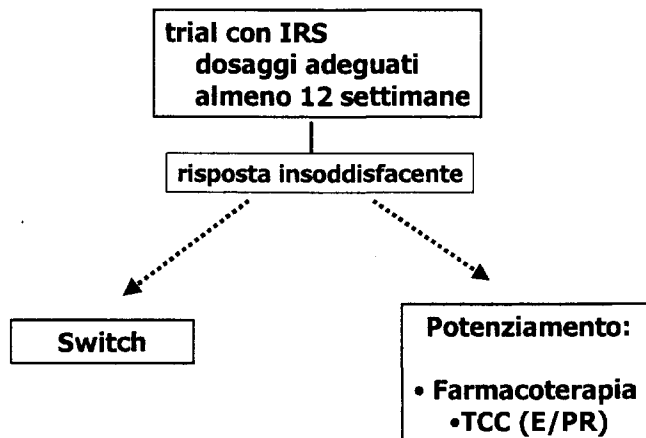
Entrambi i due tipi di trattamento sono stati ben tollerati, senza differenze tra i due gruppi, a dimostrazione del fatto che, almeno nei pazienti con diagnosi di DOC, è possibile raggiungere dosaggi elevati del farmaco in tempi rapidi senza che ciò si accompagni a effetti collaterali significativi.

**Table 1 – mean Y-BOCS total score across time in the two dosing regimen groups**

	150 mg in 5 days (N=14)		150 mg in 15 days (N=13)		ANOVA	
	Mean	SD	Mean	SD	F	p
baseline	23.07	2.40	22.92	2.66	.023	.880
week 2	21.43	2.31	21.54	2.70	.013	.910
week 4	17.50	3.39	20.38	2.26	6.659	.016
week 6	16.07	3.00	18.62	2.84	5.096	.033
week 8	15.07	3.15	16.69	2.56	2.132	.157
week 10	13.64	3.23	14.38	3.48	.331	.570
week 12	12.43	3.78	13.54	4.03	.545	.467

In conclusione, mentre, a differenza che nella depressione maggiore, il pindololo non sembra accorciare la latenza di risposta (Mundo et al., 1998), alcune evidenze preliminari sembrano suggerire che una rapid titration può produrre un rapido alleviamento della sintomatologia ossessivo-compulsiva senza che si manifestino effetti collaterali rilevanti (Koran et al., 1998; Bogetto et al., 2002 - vedi articolo allegato).

## Approccio ai pazienti con DOC resistente ai trattamenti



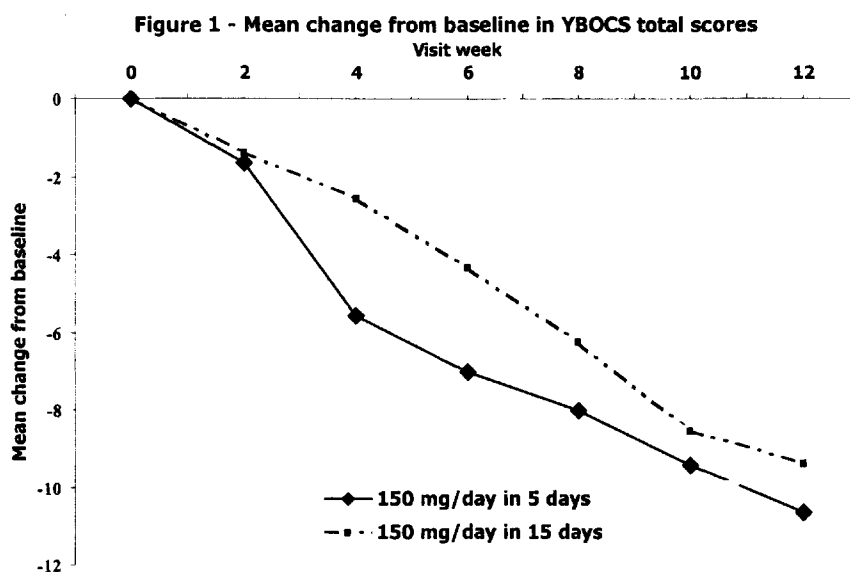
### 2. Switch

Questa strategia consiste nel cambiare: a) via di somministrazione del farmaco, cioè nel passare ad una infusione endovenosa nel caso in cui sia possibile (clomipramina e citalopram), b) farmaco di prima scelta, ad esempio passare da un primo SSRI ad un secondo e diverso composto della stessa classe farmacologica, c) farmaco, scegliendo un composto diverso quale la venlafaxina, ad esempio, che ha dimostrato di essere altrettanto efficace rispetto alla clomipramina in pazienti 'drug-naive' ed efficace anche in pazienti resistenti.

#### 2.1 Somministrazione per via endovenosa di clomipramina e citalopram

La prima alternativa, nel caso in cui il farmaco di prima scelta sia la clomipramina, consiste nel modificare la via di somministrazione passando a quella endovenosa. Il rationale consiste nell'evitare il metabolismo epatico (*first pass effect*), assumendo che la mancata risposta sia dovuta a livelli plasmatici inadeguati di clomipramina o ad un basso rapporto tra clomipramina e desmetilclomipramina, suo principale metabolita plasmatico, che è di norma di 1:2. La clomipramina è un farmaco relativamente selettivo sul sistema serotoninergico, mentre la desmetilclomipramina ha un effetto misto di blocco del reuptake sia della serotonina che della noradrenalina. Le strategie che migliorano il rapporto tra i due composti, quindi, aumentano la

Prima quindi di definire un paziente resistente alle terapie farmacologiche occorre verificare quanto sopra ricordato in modo tale da differenziare una reale resistenza ai trattamenti da una



pseudoresistenza.

Un altro aspetto rilevante da considerare è costituito dal ruolo della famiglia o dell'ambiente immediatamente circostante nel rinforzare la sintomatologia del paziente e nel ridurre l'aderenza di quest'ultimo ai trattamenti. I familiari che partecipano o assistono direttamente il paziente nelle sue compulsioni tendono ad essere emotivamente ipercoinvolti, tendono a trascurare i propri bisogni e contribuiscono a perpetuare il ciclo delle ossessioni e compulsioni. D'altra parte, i familiari che esprimono critiche nei confronti del paziente e della sua sintomatologia e che si aspettano semplicemente che il paziente "la smetta" contribuiscono anch'essi a perpetuare le ossessioni e le compulsioni (Van Noppen e Steketee, 2003). Sono stati proposti modelli di intervento diretti ai familiari, per lo più di tipo psicoeducazionale, con l'obiettivo di stabilire una alleanza terapeutica, fornire informazioni sul disturbo e i suoi trattamenti, ridurre il coinvolgimento dei familiari nei sintomi specifici del disturbo, modificare i patterns comunicativi del paziente e migliorare la capacità della famiglia come insieme a risolvere problemi, ridurre i sentimenti di isolamento, stigma, vergogna. Tali interventi hanno spesso contribuito a migliorare la aderenza dei pazienti ai trattamenti farmacologici e hanno quindi contribuito a potenziarne l'efficacia (Van Noppen et al., 1997).

Una volta verificato che si tratta di reale resistenza ai trattamenti farmacologici, si offrono al clinico due strategie terapeutiche, 1) di 'switch', o 2) di potenziamento.

potenza dell'inibizione selettiva della serotonina, e questo, al momento attuale, sembra essere il motivo per il quale alcuni pazienti non responders migliorano con la somministrazione endovenosa del farmaco (Greist e Jefferson, 1998). Se possibile, i livelli plasmatici di clomipramina dovrebbero essere dosati, anche se non è stato ancora raggiunto un consenso su quali siano i livelli adeguati di clomipramina nel DOC. Un approccio di buona pratica clinica consiste nel raggiungere livelli plasmatici considerati necessari per il raggiungimento della risposta nella depressione maggiore, vale a dire  $\geq 180\text{ng/ml}$  per il farmaco e il suo principale metabolita (O'Reardon e Amsterdam, 2001).

La strategia di switch da somministrazione orale a endovenosa è stata usata con successo in pazienti con DOC resistente, con un buon profilo di tollerabilità (Warneke, 1989; Fallon et al., 1992; Koran et al., 1994), anche se, almeno in alcuni casi, il ritorno ad una somministrazione per os era associato ad un nuovo peggioramento della sintomatologia (Koran et al., 1997), il che suggerisce che alcuni pazienti possono beneficiare di tale via di somministrazione, che va però mantenuta per mantenere la risposta. Questa strategia può essere impiegata anche in pazienti che non hanno tollerato la clomipramina; in tali casi la via di somministrazione per via endovenosa è sempre stata ben tollerata (Warneke, 1989; Fallon et al., 1992).

Recentemente è stato condotto da Fallon e colleghi (1998) uno studio in doppio-cieco di somministrazione e.v. di clomipramina versus somministrazione per e.v. di placebo in 54 pazienti che non avevano risposto ad un trial adeguato di clomipramina (8 settimane di cui almeno due a dosaggio equivalente o superiore a 200 mg/die) o che non avevano tollerato la clomipramina per os. I pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere 14 infusioni di clomipramina o placebo, ad iniziare con un dosaggio di 25 mg/die fino a 250 mg/die; la clomipramina e.v. è risultata in tale studio più efficace della somministrazione per e.v. del placebo, a conferma del fatto che la maggior efficacia non è dovuta ad un generico effetto di somministrazione endovenosa (trattamento invasivo).

Esiste anche la possibilità di somministrare la clomipramina con dosi da carico (pulse loading regimen); in uno studio condotto da Koran e colleghi (1998) sono state confrontate dosi progressivamente superiori per via endovenosa con dosi da carico (150 mg/die il primo giorno, 150 o 200 mg/die il secondo e quindi switch a clomipramina per os), anche se in tale studio erano inclusi pazienti non precedentemente esposti ad altre terapie. I pazienti sottoposti a regime con dosi da carico hanno mostrato una risposta precoce e significativa (diminuzione media del 32% del punteggio totale Y-BOCS già in quinta giornata). Il raggiungimento di tale risultato già entro la prima settimana di terapia suggerisce che regimi che prevedano il raggiungimento di dosi efficaci entro i primi giorni, quando tollerati, possono essere utilizzati soprattutto quando sia necessario alleviare i sintomi ossessivo-compulsivi rapidamente.

Il citalopram è al momento l'unico SSRI disponibile per somministrazione endovenosa. Un unico studio ha finora valutato l'efficacia del citalopram somministrato per via endovenosa in pazienti

con DOC che non avevano precedentemente risposto ad almeno due trials con altri SSRI (escluso il citalopram)(Pallanti et al., 2002); in tale studio si iniziava con 20 mg/die e il dosaggio poteva essere aumentato a 40-60 mg/die se ben tollerato. Dopo tre settimane di trattamento per via infusione, il 59% dei soggetti che avevano ricevuto citalopram e.v. aveva sperimentato una riduzione della Y-BOCS  $\geq 25\%$ ; tutti i pazienti che avevano risposto alla somministrazione endovenosa hanno mantenuto la risposta quando tale farmaco è stato somministrato per os. Questo studio, che ha mostrato una risposta precoce (entro la terza settimana) suggerisce che un mezzo per accelerare la risposta nel DOC consiste nella somministrazione del farmaco per via endovenosa, il che tra l'altro sembra costituire un predittore di successiva risposta alla somministrazione per os. Nessuno studio, tuttavia, è stato condotto con somministrazione per via endovenosa in pazienti che non hanno risposto alla terapia con citalopram per os.

## **2.2 Switch a secondo farmaco di prima scelta**

La seconda opzione in caso di mancata risposta ad un primo farmaco antiosessivo consiste nel sostituire il primo farmaco con un secondo altrettanto indicato nel DOC, anche se gli studi pubblicati sull'argomento sono scarsi e contraddittori. Dopo un precedente trial con IRS inefficace, i tassi di risposta sono del 27 e del 33% in due studi (Ackerman et al., 1998; Rasmussen et al., 1997); questi tassi di risposta sono anche inferiori in caso di insoddisfacente risposta a due precedenti trials con IRS: 19% dei pazienti ha risposto alla fluvoxamina dopo aver fallito con fluoxetina e clomipramina (Goodman et al., 1997) e solo un paziente su sette (14%) ha risposto al citalopram dopo due precedenti tentativi con IRS (Pallanti et al., 1999). Al contrario, uno studio recentemente pubblicato condotto in pazienti che non avevano risposto ad almeno due trials con SSRI o clomipramina ha rilevato una risposta in 14 dei 18 pazienti inclusi (Marazziti et al., 2001). Questo studio, sia pure condotto in aperto e su un campione ristretto, sembra suggerire che la mancata risposta ad un SSRI non implica necessariamente una mancata risposta ad un secondo agente della stessa classe.

In caso di switch da IRS a IRS, inoltre, non è chiaro se sia preferibile cambiare da SSRI a clomipramina o da SSRI a SSRI. Questo appare ancora più rilevante in caso di mancata risposta ad almeno due SSRI. Le Expert Consensus Guidelines per il trattamento del DOC (March et al., 1997) raccomandano l'impiego degli SSRI in prima battuta, di cambiare passando ad un secondo SSRI in caso di mancata risposta, e di usare la clomipramina dopo due o tre falliti tentativi con SSRI, anche se tali linee guida sembrano rappresentare più l'opinione di esperti che derivare da evidence-based medicine.

In genere, gli autori sono propensi a cambiare da SSRI a clomipramina e viceversa (Jenike, 1990; Jenike, 1991; Greist, 1992; Goodman et al., 1993; Zohar et al., 1997), anche se mancano studi condotti con metodica rigorosa sul passaggio da SSRI a SSRI. I dati sul DOC sono ancora

preliminari; in uno studio condotto presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino e presentato alla quarta International Obsessive-Compulsive Disorder Conference (IOCDC) noi abbiamo osservato tassi di risposta superiori al passaggio da SSRI a clomipramina (e viceversa)(33-40%) rispetto a quelli osservati col passaggio da SSRI a SSRI (0-20%)(dati riassunti in Koran & Saxena, 2000).

Non esistono al momento studi condotti in doppio cieco sull'impiego di strategie di switch nel DOC; le conclusioni che sono state tratte in questo paragrafo vanno quindi considerate preliminari.

### **2.3 Switch ad altro farmaco in monoterapia**

L'efficacia di altri agenti psicofarmacologici (non IRS) nel trattamento acuto del DOC deve essere ancora stabilita con sufficiente chiarezza. Molti sono i composti la cui efficacia è stata testata; tuttavia, per alcuni di essi mancano ancora dati derivanti da studi in doppio-cieco, mentre per altri i dati derivanti da tali studi rigorosamente condotti sono contraddittori. Tra i vari composti testati la fenelzina, un IMAO, è risultata egualmente efficace rispetto alla clomipramina in uno studio controllato ma meno efficace della fluoxetina in un altro studio in doppio cieco (Jenike et al., 1997; Vallejo et al., 1992); il clonazepam è risultato parimenti efficace rispetto alla clomipramina in uno studio condotto in doppio-cieco ma non efficace (uguale al placebo) quando usato come terapia di potenziamento in un altro studio (Hewlett et al., 1990; 1992; Pigott et al., 1992); il buspirone, per il quale vale lo stesso discorso: risultato efficace come la clomipramina in uno studio della durata di 6 settimane in doppio-cieco ma inefficace in altri studi controllati quando usato per potenziare la risposta (Pato et al., 1991; Pigott et al., 1992; Grady et al., 1993; McDougle et al., 1993). Due nuovi composti, infine, sono stati recentemente testati, il sumatriptan (5-HT<sub>1D</sub> agonista), che è risultato efficace, anche se non in misura significativa, in tre gravi pazienti (Stern et al., 1998) e l'inositolo, efficace in uno studio di cross-over in 15 pazienti (Fux et al., 1996).

Per tutti i farmaci sopra menzionati vale lo stesso discorso; vi è una assoluta necessità di studi rigorosi, condotti con metodologia rigorosa e su ampi campioni clinici, prima di poter trarre conclusioni definitive quanto alla loro efficacia. La strategia di passare da un farmaco di prima scelta ad uno di questi composti deve quindi essere considerata, allo stato attuale delle ricerche, come una alternativa finale una volta verificata l'inefficacia di tutte le altre opzioni terapeutiche disponibili.

Un discorso a parte merita la venlafaxina, composto simile alla clomipramina (inibitore selettivo del reuptake della serotonina e della noradrenalina SNRI) ma scevro da azioni anticolinergiche, antiistaminiche e alfa-adrenolitiche.

## 2.4 Impiego della venlafaxina nel DOC

I primi casi descritti in letteratura sull'efficacia della venlafaxina nel trattamento del DOC riguardavano pazienti resistenti ad altri IRS o intolleranti agli stessi. Zajecka e colleghi (1995) hanno descritto il caso di un paziente refrattario ad altri trattamenti che aveva risposto a 375 mg/die di venlafaxina entro la quinta settimana di trattamento. Non è specificato, tuttavia, né il criterio impiegato per valutare la risposta né quali fossero i precedenti trattamenti cui il paziente si era dimostrato refrattario. Ananth e colleghi (1995) hanno descritto due casi responsivi a 150 mg/die di venlafaxina: il primo non aveva risposto alla clomipramina e alla sertralina ed era risultato intollerante rispetto a fluoxetina e paroxetina, il secondo aveva fallito due trials con fluoxetina e paroxetina. Nuovamente, tuttavia, non sono specificati i criteri per la valutazione della risposta. Un altro case report è descritto da Grossman e Hollander (1996); si tratta di un paziente intollerante rispetto a clomipramina e paroxetina trattato con 225 mg/die di venlafaxina. Cinque settimane dopo l'inizio della terapia, riportano gli stessi autori, il suo punteggio Y-BOCS era sceso da 24 a 7 e tale miglioramento era mantenuto a distanza di dieci mesi.

Nello stesso anno è stato condotto e pubblicato uno studio su 10 pazienti trattati con dosaggi variabili da 150 a 375 mg/die (dose media 308 mg)(Rauch et al., 1996). In tale studio i criteri di risposta erano definiti a priori: riduzione superiore o pari al 25% del punteggio Y-BOCS e punteggio CGI  $\leq 2$  alla fine delle 12 settimane di trattamento. Sulla base di tali criteri tre pazienti furono definiti responders. Nonostante il campione fosse costituito da pazienti drug-naive o trattati inefficacemente con altri farmaci, è interessante notare che tutti e tre i responders erano drug-naive, mentre i non-responders avevano una media di 2.5 precedenti trials inefficaci.

Altre evidenze in favore di una potenziale efficacia della venlafaxina nel trattamento del DOC derivano da uno studio condotto in doppio cieco su un campione di 30 pazienti (di cui 16 assumevano venlafaxina) per 8 settimane di trattamento (Yaryura-Tobias e Neziroglu, 1996). Tutti i pazienti sono stati trattati a dosaggi di 225 mg/die; la risposta era a priori definita dal punteggio di 1 o 2 alla scala CGI per il miglioramento. Otto pazienti (di cui 2 nel gruppo trattato con venlafaxina) hanno interrotto prematuramente lo studio. Dei pazienti trattati fino alla fine con venlafaxina, otto hanno avuto un miglioramento, tre sono rimasti immutati quanto a sintomatologia ossessivo-compulsiva, e cinque hanno mostrato un peggioramento. Gli autori concludono che i loro risultati suggeriscono una potenziale efficacia della venlafaxina nel DOC, ma che il loro lavoro è limitato dalla breve durata dello studio (solo 8 settimane) e dall'impiego di dosaggi relativamente bassi. Altro limite dello studio citato consiste nel non specificare se i pazienti trattati (e responders, ad esempio) erano drug-naive o già resistenti a precedenti trattamenti.

Sulla base di tali risultati è stato condotto uno studio preliminare in singolo-cieco presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino e in collaborazione con la Clinica Psichiatrica



dell'Università di Trieste per verificare l'efficacia della venlafaxina a dosaggi superiori o pari a 225 mg/die (26 pazienti) versus clomipramina (dosaggi superiori o pari a 150 mg/die; 47 soggetti) in pazienti che non avessero mai assunto altre terapie per il DOC (Albert et al., 2002; vedi articolo allegato).

Venticinque pazienti nel gruppo trattato con venlafaxina e 40 in quello trattato con clomipramina hanno concluso le 12 settimane di terapia, come previsto; i responders (riduzione del punteggio Y-BOCS $\geq$ 35% rispetto al baseline e punteggio CGI $\leq$ 2) alla fine delle 12 settimane di trattamento sono risultati il 36% con venlafaxina (9/25 pazienti) e il 50% con clomipramina (20/40) secondo una analisi visit-wise, e il 34.6% versus 42.5% secondo una analisi LOCF (Last Observation Carried Forward), senza differenze statisticamente significative tra i due composti (Albert et al., 2002; vedi tabelle successive).

**Mean Y-BOCS scores at baseline and during the study period (visit-wise)**

		Venlafaxine (N=26)		Clomipramine (N=47)		Statistics	
		Mean	SD	Mean	SD	t-test	p
Baseline	total score	25.00	4.81	25.70	5.07	-.870	.387
	obsessions	12.50	2.37	12.62	2.49	-.196	.846
	compulsions	12.12	3.50	12.62	2.83	-.665	.508
Week 4	total score	23.65	4.46	22.80	5.47	.678	.500
	obsessions	11.77	2.21	11.25	2.70	.828	.410
	compulsions	11.88	2.39	11.55	2.83	.512	.610
Week 8	total score	19.12	6.73	21.19	5.53	-1.383	.171
	obsessions	9.42	3.24	10.60	2.85	-1.563	.123
	compulsions	9.69	3.54	10.55	2.80	-1.106	.273
Week 12	total score	18.36	7.11	17.30	6.15	.636	.527
	obsessions	9.08	3.50	8.55	3.10	.638	.526
	compulsions	9.28	3.63	8.75	3.09	.628	.532

**Responders to a 12 week, single-blind, randomized, controlled trial of venlafaxine compared to clomipramine: visit-wise analysis**

	Venlafaxine (N=26)		Clomipramine (N=47)		Statistics	
	N	(%)	N	(%)	$\chi^2$	p
Week 4	0/26	0	1/44	2.3	0.599	0.439
Week 8	6/26	23.1	6/42	14.3	0.854	0.355
Week 12	9/25	36	20/40	50	1.220	0.269

**Responders to a 12 week, single-blind, randomized, controlled trial of venlafaxine compared to clomipramine: LOCF (Last Observation Carried Forward) analysis**

	Venlafaxine (N=26)		Clomipramine (N=47)		Statistics	
	N	(%)	N	(%)	$\chi^2$	p
Week 4	0/26	0	1/47	2.1	0.561	0.454
Week 8	6/26	23.1	6/47	12.8	1.296	0.255
Week 12	9/26	34.6	20/47	42.5	0.440	0.507

Altre evidenze sull'efficacia della venlafaxina nel trattamento del DOC emergono dai risultati di uno studio condotto in aperto, retrospettivo, naturalistico (Hollander et al., 2003): su 39 pazienti trattati con venlafaxina (dosaggio medio 232.2 mg/die), 27 (69.2%) sono stati considerati responders secondo la scala CGI. Dei 29 pazienti che non avevano risposto ad uno o più trattamenti con IRS, 22 (75.9%) sono risultati responders.

Questi risultati forniscono alcune prove, sia pure preliminari, di efficacia della venlafaxina nel trattamento del DOC e sembrano suggerire una potenziale maggior efficacia di questo composto in pazienti non responsivi a precedenti trattamenti.

Sulla base di tali risultati abbiamo condotto, sempre presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, uno studio in singolo cieco per verificare l'efficacia e la tollerabilità della venlafaxina versus clomipramina e citalopram in pazienti che fossero risultati resistenti ad almeno due altri trattamenti con SSRI diversi dal citalopram (Maina et al., 2001). Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di DOC secondo i criteri del DSM-IV e punteggio iniziale Y-BOCS superiore a 16. Il fallimento dei precedenti trattamenti è stato valutato retrospettivamente e documentato attraverso le cartelle cliniche e ambulatoriali (ogni trattamento doveva essere stato adeguato per tempi e dosaggi). I partecipanti allo studio sono stati assegnati in maniera casuale ad uno dei seguenti tre trattamenti: venlafaxina 225-350 mg (8 pazienti), clomipramina 150-225 mg (11 soggetti) e citalopram 40-60 mg (9 pazienti), per un periodo di 12 settimane, con possibilità di variare il dosaggio entro i range prestabiliti in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. Misure di efficacia primarie sono state considerate la Y-BOCS e la CGI scale, ripetute ogni 4 settimane. Sono stati considerati responders i pazienti che mostravano un miglioramento  $\geq 35\%$  alla Y-BOCS e un punteggio CGI  $\leq 2$ . Le scale di valutazione sono state somministrate da un investigatore che non era a conoscenza del trattamento effettuato dal paziente, il quale era istruito a non rivelare il trattamento all'esaminatore. I responders alla fine delle 12 settimane di trattamento sono risultati il 42.8% con venlafaxina (3/7 pazienti), il 37.5% con clomipramina (3/8 soggetti) e il 14.3% con citalopram (1/7) secondo una analisi visit-wise, e il 37.5% versus 27.3% e 11.1% per venlafaxina, clomipramina e citalopram, rispettivamente, secondo la LOCF analysis.

**Mean Y-BOCS scores at baseline and during the study period (LOCF)**

(ANOVA)		VLF (n=8)		CMI (n=11)		CIT (n=9)		Statistics	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F	p
Baseline	total score	25.88	5.11	23.45	3.17	27.11	4.34	2.003	.156
	obsessions	13.00	2.39	11.64	1.75	13.44	2.07	2.137	.139
	compulsions	12.88	2.75	11.82	1.66	13.67	2.35	1.727	.198
Week 4	total score	24.25	5.18	22.00	3.00	25.33	5.17	1.481	.247
	obsessions	12.13	2.53	10.91	1.58	12.44	2.65	1.314	.287
	compulsions	12.13	2.69	11.09	1.76	12.89	2.67	1.469	.249
Week 8	total score	18.63	7.29	19.09	4.72	23.89	5.35	2.327	.118
	obsessions	9.38	3.34	9.27	2.24	11.67	2.69	2.271	.124
	compulsions	9.25	3.99	9.82	2.56	12.22	2.77	2.313	.120
Week 12	total score	17.25	7.09	18.73	5.41	23.56	6.15	2.531	.100
	obsessions	8.63	3.42	9.00	2.49	11.67	2.96	2.886	.075
	compulsions	8.63	3.70	9.73	2.97	11.89	3.22	2.235	.128

VLF=Venlafaxine; CMI=Clomipramine; CIT=Citalopram

**Mean Y-BOCS scores at baseline and during the study period (visit-wise)**

(ANOVA)		VLF (n=7)		CMI (n=8)		CIT (n=7)		Statistics	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F	p
Baseline	total score	24.86	4.56	23.00	3.66	26.43	4.31	1.270	.304
	obsessions	12.57	2.23	11.63	2.07	13.14	2.12	.975	.395
	compulsions	12.29	2.36	11.38	1.69	13.29	2.29	1.528	.242
Week 4	total score	23.29	4.75	21.00	2.93	24.14	4.91	1.119	.347
	obsessions	11.71	2.43	10.63	1.77	11.86	2.61	.671	.523
	compulsions	11.57	2.37	10.38	1.41	12.29	2.50	1.573	.233
Week 8	total score	16.86	5.73	17.00	3.66	22.57	5.19	3.186	.064
	obsessions	8.57	2.64	8.38	1.92	11.00	2.65	2.668	.095
	compulsions	8.29	3.15	8.63	1.77	11.57	2.70	3.529	.050*
Week 12	total score	15.29	4.75	16.50	4.57	22.14	6.15	3.542	.049#
	obsessions	7.71	2.43	8.00	2.14	11.00	3.00	3.690	.044\$
	compulsions	7.57	2.37	8.50	2.45	11.14	3.18	3.366	.056^

VLF=Venlafaxine; CMI=Clomipramine; CIT=Citalopram

\* post hoc test (Bonferroni): VLF vs. CMI p=1.000; VLF vs. CIT p=.081; CMI vs. CIT p=.116

# post hoc test (Bonferroni): VLF vs. CMI p=1.000; VLF vs. CIT p=.068; CMI vs. CIT p=.146

\$ post hoc test (Bonferroni): VLF vs. CMI p=1.000; VLF vs. CIT p=.075; CMI vs. CIT p=.100

^ post hoc test (Bonferroni): VLF vs. CMI p=1.000; VLF vs. CIT p=.066; CMI vs. CIT p=.216

*Responders to a 12 week, single-blind, randomized, controlled trial of venlafaxine compared to clomipramine and citalopram: visit-wise and LOCF analyses*

	<i>Visit-wise</i> *		<i>LOCF</i> #	
	<i>N</i>	(%)	<i>N</i>	(%)
<i>Venlafaxine</i>	3/7	42.9	3/8	37.5
<i>Clomipramine</i>	3/8	37.5	3/11	27.3
<i>Citalopram</i>	1/7	14.3	1/9	11.1

\*  $\chi^2= 1.504$ ,  $df=2$ ,  $p=.471$

#  $\chi^2= 1.623$ ,  $df=2$ ,  $p=.444$

Questi dati preliminari sembrano suggerire, benché debbano essere confermati con metodologia rigorosa e su campioni più ampi, che è più opportuno scegliere un trattamento con clomipramina o venlafaxina, entrambi dotati di doppio meccanismo d'azione, dopo due precedenti tentativi falliti con farmaci maggiormente selettivi come gli SSRI.

### 3. Potenzamento (augmentation)

La seconda strategia terapeutica disponibile in caso di mancata o insufficiente risposta ad un primo trattamento con farmaci antiosessivi di prima scelta consiste nel potenziamento della terapia in atto con altri agenti terapeutici, farmacologici e non. Si può quindi parlare di potenziamento con psicoterapia cognitivo-comportamentale o potenziamento farmacologico.

#### 3.1 Potenzamento con psicoterapia

Questa strategia consiste nell'aggiungere una psicoterapia cognitivo-comportamentale (utilizzando la tecnica dell'esposizione e prevenzione della risposta, eventualmente associata alle tecniche di ristrutturazione cognitiva) al trattamento in corso farmacologico risultato inefficace. Tale associazione può risultare soprattutto utile, e quindi indicata ove siano disponibili terapeuti preparati, nel caso in cui si sia verificata una parziale ma non completa risposta al trattamento con IRS.

Pochi dati tuttavia sono disponibili al riguardo, nonostante tale strategia sia considerata di prima scelta in caso di inadeguata risposta dalle linee guida internazionali attualmente pubblicate (The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of OCD. March et al., 1997).

Solo due studi in aperto sono stati pubblicati in letteratura (Simpson et al., 1999; Kampman et al., 2002); Simpson e colleghi hanno sottoposto a 17 sedute di terapia cognitivo-comportamentali di E/PR sette pazienti con DOC resistente ( $Y-BOCS \geq 16$ ) nonostante un trattamento adeguato con IRS di 12 settimane. Questi autori hanno dimostrato che tale potenziamento risultava in un miglioramento significativo della sintomatologia ossessivo-compulsiva.

Lo studio di Kampman e colleghi (2002) presenta una metodologia lievemente superiore, in quanto la mancata o insoddisfacente risposta al precedente trattamento farmacologico (in questo caso fluoxetina 60 mg/die) è stata valutata prospetticamente in 14 pazienti precedentemente non esposti ad altri IRS; i pazienti sono quindi stati sottoposti a 12 sedute di psicoterapia cognitivo-comportamentale consistenti in E/PR e ristrutturazione cognitiva. Nei nove completers, il punteggio medio alla Y-BOCS si è ridotto da 25.7 a 15.0 (risultato statisticamente significativo).

Entrambi gli studi hanno mostrato che tale approccio può risultare di beneficio in pazienti che non avevano risposto a 12 settimane di trattamento; rimane il fatto, tuttavia, che spesso i pazienti con DOC migliorano progressivamente anche dopo le prime dodici settimane, per cui gli studi precedentemente citati non permettono, al momento attuale, di escludere che il miglioramento osservato fosse dovuto ad un trattamento farmacologico protratto oltre le 12 settimane (non permettono di attribuire cioè alla terapia cognitivo-comportamentale il miglioramento con sufficiente sicurezza).

Sulla base dei risultati di tali studi abbiamo condotto uno studio per valutare l'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale in aggiunta al trattamento farmacologico in pazienti risultati non responders dopo sei mesi di terapia farmacologica con IRS (Albert et al., 2003). Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi principale di DOC (SCID; Y-BOCS $\geq$ 16) che prospetticamente erano stati trattati per almeno sei mesi con farmaco considerati di prima scelta nel trattamento del DOC somministrati a dosaggi congrui. Sono stati esclusi i pazienti che avevano già ricevuto un trattamento cognitivo-comportamentale, anche se prematuramente interrotto, e i pazienti con comorbidità lifetime per schizofrenia, altro disturbo psicotico, o disturbo bipolare, comorbidità attuale (ultimi sei mesi) per dipendenza o abuso di alcool o altre sostanze. I pazienti che alla fine dei sei mesi di trattamento farmacologico non mostravano una riduzione alla Y-BOCS $\geq$ 35% rispetto al baseline ma comunque mostravano un parziale miglioramento sono stati trattati con terapia cognitivo-comportamentale consistente in E/PR (visite a cadenza settimanale, con compiti a casa di E/PR, in alcuni casi assistiti da un operatore sanitario). I dosaggi del farmaco precedentemente impiegato sono stati mantenuti inalterati per tutta la durata dello studio.

Sono stati inclusi 19 pazienti; di essi, sei (31.6%) si sono ritirati prematuramente dallo studio per ragioni diverse, ma soprattutto perchè non erano aderenti alle prescrizioni del terapeuta e non collaboravano al trattamento. Dei tredici pazienti rimasti che hanno completato lo studio vengono fornite in tabella le caratteristiche cliniche.

*Caratteristiche cliniche dei pazienti che hanno terminato la TCC*

Paziente	Farmaco (dosaggio in mg)	Ossessioni e compulsioni prevalenti	Disturbi di Asse II
1	Fluoxetina 60	Contaminazione/lavaggio	Nessuno
2	Fluvoxamina 300	Contaminazione/lavaggio	DOCP
3	Clomipramina 225 + Sertralina 50	Contaminazione/lavaggio	Nessuno
4	Clomipramina 200; Fluvoxamina 200	Contaminazione/lavaggio	Nessuno
5	Fluvoxamina 300; Clomipramina 225	Controllo	Nessuno
6	Citalopram 40; Fluvoxamina 300	Controllo	Narcisistico
7	Sertralina 200	Contaminazione/lavaggio	Nessuno
8	Fluvox 300; Clom 300; Fluoxetina 60	Contaminazione/lavaggio	Nessuno
9	Sertralina 200; Fluvoxamina 300	Contaminazione/lavaggio	Schizoide
10	Clomipramina 250	Controllo	DOCP
11	Fluvoxamina 300 + Risperidone 2	Controllo	DOCP
12	Fluvoxamina 200	Contaminazione/lavaggio	Nessuno
13	Paroxetina 60; Fluoxetina 60	Contaminazione/lavaggio	Nessuno

I pazienti che hanno completato lo studio hanno presentato una riduzione del punteggio Y-BOCS da 26.5 a 17.3 ( $p < .001$ ). Tutti i pazienti che hanno completato lo studio, tuttavia, presentavano ossessioni e compulsioni di contaminazione/pulizia e di controllo, che risultano ben rispondere alle terapia cognitivo-comportamentali e in particolare alle tecniche di esposizione e prevenzione della risposta. Rimane quindi da verificare se l'aggiunta della terapia cognitivo-comportamentale risulti altrettanto efficace in pazienti con sintomatologia ossessivo-compulsiva diversa o variegata. I risultati del nostro studio assumono particolare significato in quanto il miglioramento osservato della sintomatologia specifica del disturbo può essere attribuito interamente all'aggiunta del trattamento cognitivo-comportamentale; questo conferma i risultati dei due studi precedentemente citati e rappresenta uno stimolo per approfondire con studi più rigorosi la ricerca in questo campo.

Nel caso in cui non sia disponibile un terapeuta preparato o sia necessario ottenere un rapido miglioramento della sintomatologia, può essere opportuno scegliere una strategia di potenziamento che preveda l'aggiunta di un secondo composto al farmaco utilizzato in prima battuta.

Sono diversi i farmaci testati, con metodologia differente e non sempre rigorosa, nella terapia di potenziamento del DOC resistente; a seconda del sistema neurotrasmettitoriale su cui agisce il secondo composto le terapie di potenziamento farmacologiche possono essere suddivise in due categorie: a) terapia con farmaci che agiscono sul sistema serotoninergico e b) terapia con composti che agiscono sul sistema dopaminergico (potenziamento con antipsicotici atipici).

### 3.2 Potenzamento farmacologico: sistema serotoninergico

La prima strategia per potenziare l'inibizione del reuptake della serotonina consiste nell'associare due farmaci IRS (in genere si associa la clomipramina ad un SSRI e viceversa). Di tutti gli SSRI, il citalopram e la sertralina, che sono caratterizzati dalla minore interferenza sul sistema del citocromo p450, dovrebbero essere considerati di prima scelta in caso di associazione di due IRS (in questo caso associazione con clomipramina). Il rationale di associare due composti serotoninergici non è del tutto chiaro; un'ipotesi consiste nel fatto che l'associazione permetterebbe di ottenere una adeguata inibizione del reuptake della serotonina con dosaggi del farmaco relativamente bassi senza che il paziente, in virtù di tali bassi dosaggi, sperimenti fastidiosi effetti collaterali. In ogni caso, l'associazione tra clomipramina e SSRI risulta in un incremento dei livelli plasmatici di triciclico, il che potrebbe rendere conto dell'efficacia di questa strategia. Alcuni studi condotti in aperto supportano questo approccio (Simeon et al., 1990; Ravizza et al., 1996; Pallanti et al., 1999). Inoltre, almeno secondo quanto emerso dai risultati dei nostri studi condotti tuttavia in aperto, la combinazione di due farmaci serotoninergici risulta più efficace dell'incremento del dosaggio del primo farmaco impiegato (nel caso del lavoro condotto presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino, l'associazione di sertralina 50 mg/die e clomipramina 150 mg/die è risultata più efficace dell'incremento del dosaggio della clomipramina a 250 mg/die)(Ravizza et al., 1996).

Tutti gli studi precedentemente citati, tuttavia, sono stati condotti in aperto e sono quindi limitati da tale bias metodologico. Pertanto le conclusioni che si possono trarre da tali lavori devono essere considerate provvisorie.

Sempre con l'intento di aumentare la trasmissione serotoninergica, diversi altri composti sono stati impiegati. Tra essi il litio e il buspirone, che pur risultati di una certa efficacia in studi condotti in aperto, non sono risultati più efficaci dell'aggiunta di placebo in studi condotti in doppio-cieco (McDougle et al., 1991; Pigott et al., 1992; Grady et al., 1993; McDougle et al., 1993); quindi il litio e il buspirone devono essere considerati farmaci sconsigliati, almeno in una fase iniziale della resistenza del paziente, e utilizzati solo quando tutte le altre strategie di dimostrata efficacia si siano dimostrate fallimentari.

Composti quali la fenfluramina, un inducente il rilascio di serotonine e inibitore del suo reuptake che aveva dimostrato in aperto una qualche efficacia, o il triptofano, precursore della serotonina anch'esso dotato di una certa efficacia in studi in aperto, sono attualmente sconsigliati per gli effetti collaterali pericolosi ad essi legati (Eventi avversi cardiologici per la fenfluramina e possibile associazione con la sindrome eosinofilia mialgia per il triptofano)(Judd et al., 1991; Hollander et al., 1990; Yaryura-Tobias e Bhagavan, 1977; Rasmussen, 1984).

### **3.3 Potenzamento farmacologico: farmaci diversi**

Sono stati testati numerosi altri farmaci nel tentativo di potenziare la risposta agli IRS nel DOC, con meccanismi d'azione diversi tra loro ma accomunati dalla non interazione sui sistemi serotoninergico o dopaminergico. Per alcuni di essi le evidenze di efficacia derivano da descrizioni di singoli casi, da descrizioni di serie di casi o da studi aperti, mentre mancano studi in doppio-cieco e controllati che ne dimostrino l'efficacia: clonidina, clonazepam, inositolo, gabapentin, donepezil, lamotrigina, carbamazepina (Hollander et al., 1988; Jenike, 1991; Pigott et al., 1992; Leonard et al., 1994; Cora-Locatelli et al., 1988; Hamlin et al., 1999; Seedat & Stein, 1999; Kumar & Khanna, 2000; Iwata et al., 2000). L'efficacia dell'inositolo è stata verificata in uno studio controllato verso placebo, ma i risultati di questo studio sono stati negativi (nessuna differenza tra il gruppo trattato con IRS e inositolo e il gruppo trattato con IRS e placebo)(Fux et al., 1999). In conclusione possiamo affermare che alcuni pazienti potrebbero beneficiare di un potenziamento con alcuni di questi farmaci, ma che tali strategie devono essere ancora considerate sperimentali e riservate nei casi veramente refrattari ad altre strategie più efficaci.

Un discorso a parte merita il pindololo, un antagonista  $\beta$ -adrenergico dotato anche di una azione antagonista presinaptica sui recettori 5-HT<sub>1A</sub>. Nella depressione maggiore il pindololo viene impiegato per accorciare i tempi di latenza della risposta, con efficacia (Blier & Bergeron, 1996; Bakish et al., 1997; Blier & Bergeron, 1998; Bordet et al., 1998); tuttavia non si è rivelato efficace nel convertire un partial o non responder in responder (Moreno et al., 1997; Perez et al., 1999).

Sulla base delle evidenze derivanti dagli studi condotti in pazienti depressi, sono stati portati a termine due studi sul DOC con metodologia rigorosa (doppio-cieco e controllo verso placebo)(Mundo et al., 1998; Dannon et al., 2000). I risultati degli studi condotti sul DOC sono contraddittori rispetto a quelli dei lavori su pazienti depressi; nello studio di Mundo il pindololo non si è rivelato utile nel ridurre la latenza di risposta ai farmaci antiosessivi, mentre nello studio di Dannon il pindololo (2.5 mg t.i.d) si è rivelato efficace nel convertire in responder pazienti precedentemente non responsivi al trattamento con paroxetina. Interessante è il rilievo che i pazienti inclusi nello studio di Dannon e colleghi non avevano precedentemente risposto ad almeno due tentativi con farmaci serotoninergici di prima scelta, prima della fase in aperto condotta con paroxetina (quindi terzo tentativo fallito con IRS)(Dannon et al., 2000). Tali pazienti possono a tutti gli effetti essere considerati refrattari alla terapia farmacologica e hanno mostrato di rispondere all'aggiunta di pindololo.

### **3.4 Potenzamento farmacologico: sistema dopaminergico**

La strategia di potenziamento maggiormente studiata consiste nell'aggiungere alla terapia in corso con IRS un farmaco che agisce sul sistema dopaminergico. Storicamente i primi lavori sono stati



condotti con antipsicotici tipici (neurolettici) a basso dosaggio, soprattutto aloperidolo e pimozide, che sono risultati efficaci in studi in aperto (McDougle et al., 1990; Jenike et al., 1991; McDougle et al., 1994). Tra i neurolettici, tuttavia, solo l'alooperidolo si è dimostrato efficace in uno studio condotto in doppio-cieco e confrontato verso placebo; in questo studio, inoltre, è emerso come predittore di buona risposta all'aggiunta di aloperidolo la presenza di un disturbo da tic in comorbidità (soprattutto disturbo di Gilles de la Tourette)(McDougle et al., 1994). Per la pimozide, farmaco ampiamente usato nella pratica clinica giornaliera, mancano studi condotti con metodologia rigorosa; tuttavia, lo studio in aperto sembra suggerire che la presenza di un disturbo da tic o un disturbo schizotipico di personalità in comorbidità rappresenti un fattore prognostico di risposta positiva a questa strategia di augmentation (McDougle et al., 1990).

Con l'introduzione sul mercato degli antipsicotici atipici, e considerato il miglior profilo di tollerabilità legato all'impiego di tali farmaci, i ricercatori hanno rivolto il loro interesse allo studio dell'efficacia dell'aggiunta di questi composti nel trattamento delle forme di DOC resistente. Studi in aperto (single case reports o descrizioni di serie di casi clinici) sono attualmente stati condotti per risperidone, olanzapina e quetiapina. Il risperidone è stato impiegato a dosaggi compresi tra 0.5 e 5 mg/die (Jacobsen, 1995; McDougle et al. 1995; Ravizza et al., 1996; Saxena et al., 1996; Stein et al., 1997; Salmeron et al., 1998; Kawahara et al., 2000; Pfanner et al., 2000); l'olanzapina a dosi comprese tra 2.5 e 10 mg/die (Potenza et al., 1998; Marazziti and Pallanti, 1999; Weiss et al., 1999; Bogetto et al., 2000; Koran et al., 2000; Marusic and Farmer, 2000; Francobandiera, 2001; Crocq et al., 2002; D'Amico et al., 2003); pochi studi sono disponibili per la quetiapina, impiegata a dosaggi compresi tra 50 e 300 mg/die (Denys et al., 2002; Mohr et al., 2002). Da segnalare è che uno studio in aperto recente non ha confermato l'efficacia dell'aggiunta della quetiapina nel trattamento del DOC resistente (Sevincok e Topuz, 2003). Nessun predittore di risposta è emerso da questi studi condotti in aperto.

A questi studi metodologicamente deboli, che hanno fornito alcune indicazioni preliminari di efficacia, sono seguiti alcuni studi condotti in doppio-cieco in cui l'aggiunta dell'antipsicotico atipico è stata confrontata con l'aggiunta di placebo. Attualmente sono disponibili in letteratura due studi in doppio-cieco pubblicati per risperidone (McDougle et al., 2000; Hollander et al., 2003), uno studio per olanzapina, non pubblicato ma presentato come risultati preliminari alla quinta IOCDC (Bystritsky et al., 2001), e due studi per quetiapina, il primo condotto in singolo cieco e pubblicato (Atmaca et al., 2002) e il secondo presentato al sedicesimo Congresso dell'ECNP (European Collegium of Neuropsychopharmacology)(Denys et al., 2003).

Interessante è sottolineare che il primo studio in doppio cieco condotto con risperidone ha specificamente indagato se la presenza di disturbi da tic in comorbidità fosse legata alla risposta a tale strategia di augmentation (McDougle et al., 2000) e ha concluso che la probabilità di risposta al potenziamento (approssimativamente del 50%) è indipendente dalla presenza di tale comorbidità. L'effetto più ampio del risperidone rispetto all'alooperidolo potrebbe derivare

dall'azione di blocco recettoriale 5-HT<sub>2A</sub>, oltre a quella di blocco D<sub>2</sub> condivisa con tutti gli antipsicotici, propria dei nuovi antipsicotici o antipsicotici atipici. Altrettanto interessante è sottolineare che in tale studio nessuno dei pazienti che aveva ricevuto placebo ha risposto alla fine delle sei settimane di trattamento (oltre alle 12 precedenti settimane di trattamento con IRS).

I risultati di questo primo studio quanto ad assenza di predittori di risposta (e in particolare al maggior spettro di azione del potenziamento con antipsicotici atipici indipendentemente dalla presenza di un disturbo cronico da tic in comorbidità) sono stati confermati da tutti gli altri studi condotti in doppio cieco, a conferma che la strategia di augmentation con antipsicotici atipici può essere offerta a tutti i pazienti con DOC resistente, purchè non sussistano controindicazioni all'impiego di antipsicotici.

Rilevante è inoltre la percentuale di risposta media a tale strategia, che in tutti gli studi si aggira tra il 40 e il 50% (McDougle et al., 2000; Hollander et al., 200; Bystritsky et al., 2001; Atmaca et al., 2002; Denys et al., 2003).

Quanto ai tempi di risposta a tale strategia, tutti gli studi finora condotti hanno considerato un periodo di sei-otto settimane (per gli studi in doppio cieco) e fino a 12 settimane per alcuni studi in aperto. I risultati di un tasso di risposta di circa il 50% a sei-otto settimane dall'aggiunta dell'antipsicotico sembrano promettenti e rappresentano i risultati migliori, in termini di percentuali di risposta e di latenza d'azione, ottenuti da una strategia di trattamento delle forme resistenti. La maggior parte dei pazienti che risponde a tale strategia, infine, sembra rispondere entro le prime quattro settimane. Si può quindi concludere, sia pure in fase preliminare, che il potenziamento con antipsicotici, se efficace, determina una risposta entro 1 mese, 1 mese ½; se non si ottiene una risposta a tale strategia entro tale periodo le probabilità di una risposta tardiva sono basse e potrebbe essere opportuno considerare altri approcci terapeutici.

Da segnalare, infine, che è stato recentemente pubblicato un lavoro in aperto sull'aggiunta dell'amisulpride a dosaggio antipsicotico (200-600 mg/die, dosaggio medio 325±106 mg/die) in 20 pazienti con una storia di resistenza a IRS (Metin et al., 2003); i risultati positivi di tale studio sembrano suggerire che l'efficacia della strategia di potenziamento con antipsicotici atipici vada estesa a tutti i composti di questa classe farmacologica, pur considerando le differenze (quanto a profilo d'azione recettoriale) esistenti tra i diversi antipsicotici atipici.

### **3.5 Conclusioni sulle strategie di potenziamento con farmaci**

Dall'analisi di quanto ampiamente discusso nei paragrafi precedenti si può concludere che, dei farmaci testati in doppio-cieco come potenzianti il trattamento con IRS (litio, buspirone, pindololo, gabapentin, inositolo, aloperidolo, risperidone, olanzapina e quetiapina), solo il pindololo, l'aloperidolo, e gli antipsicotici atipici si sono dimostrati efficaci in misura statisticamente significativa rispetto al placebo, anche se per alcuni composti quali l'olanzapina e

la quetiapina si attende che i risultati preliminari vengano pubblicati (McDougle et al., 1994; Dannon et al., 2000; McDougle et al., 2000; Bystritsky et al., 2001; Denys et al., 2003). Considerato il profilo di tollerabilità di tali composti, sembra opportuno preferire all'aloiperidolo un antipsicotico atipico.

Questa considerazione si basa anche sui risultati preliminari di uno studio (non ancora pubblicato) in cui sono state confrontate le due strategie di potenziamento con risperidone 1 mg/die o aloiperidolo 2 mg/die con un disegno di cross-over in pazienti refrattari agli SSRI (Li et al., 1999); i pazienti hanno mostrato una risposta migliore al potenziamento con risperidone. Inoltre molti pazienti non hanno tollerato l'aloiperidolo o hanno mostrato considerevoli effetti secondari.

#### **4. Switch o Augmentation?**

Le strategie precedentemente descritte di switch o di potenziamento non sono mai state confrontate direttamente tra loro in pazienti con DOC resistente (così come nella depressione maggiore). Non possiamo quindi trarre conclusioni su quale dei due approcci preferire in caso di mancata risposta ad un IRS. Le nostre decisioni al riguardo sono quindi motivate da considerazioni di praticità clinica. Nel caso della strategia di potenziamento (unica al momento suffragata da dati di efficacia derivanti da studi in doppio cieco) una risposta, quando presente, si rende evidente entro la quarta-settima settimana dall'introduzione dell'antipsicotico, mentre se cambiamo farmaco occorre attendere altre 12 settimane prima di poter correttamente valutare la risposta al secondo composto. Sulla base di queste considerazioni potrebbe essere preferibile una strategia di potenziamento, soprattutto qualora si sia reso evidente un miglioramento parziale ma inadeguato al primo trattamento in monoterapia con IRS. Se invece non si è reso evidente alcun miglioramento con il primo farmaco può essere opportuno e preferibile cambiare approccio e sospendere il primo SSRI sostituendolo con un secondo agente della stessa classe farmacologica.

Dati suggestivi derivano da uno studio in aperto condotto sulla depressione maggiore resistente, in cui sono stati confrontati i tassi di risposta alle strategie di switch o di potenziamento; pur non evidenziandosi differenze statisticamente significative, i pazienti che hanno ricevuto un potenziamento hanno mostrato una risposta lievemente superiore (Posternak & Zimmerman, 2001). Se ciò venisse confermato in studi più rigorosi condotti sul DOC la strategia di potenziamento potrebbe assumere il rango di strategia di prima scelta in caso di mancata risposta ad un primo trattamento con IRS.

Per pazienti che non hanno risposto alle terapie citate nei paragrafi precedenti e che hanno una compromissione significativa del funzionamento a causa dei sintomi ossessivo-compulsivi esistono alcune terapie al momento sperimentali che possono essere di una qualche utilità; tra esse la neurochirurgia nella forma della capsulotomia interna, la stimolazione elettrica profonda o la stimolazione del nervo vago (Nuttin et al., 1999; Nuttin et al., 2003). L'efficacia della terapia

elettroconvulsivante nel DOC è controversa e non dimostrata, se non per i sintomi depressivi endogeni eventualmente associati, per cui va considerata come terapia anch'essa sperimentale, non suffragata da evidenze di efficacia, ma di potenziale impiego in pazienti molto gravi refrattari ad ogni altro intervento.

## **5. Conclusioni: aree aperte alla ricerca**

Numerose questioni rimangono aperte circa il trattamento del DOC, soprattutto delle forme resistenti. Innanzitutto occorrerà valutare con metodologia rigorosa l'efficacia di altri composti, oltre a quelli attualmente in commercio, con particolare riferimento alla venlafaxina, che dovrebbe mostrare in via teorica una efficacia pari a quella della clomipramina non mostrando un profilo di tollerabilità così pesante.

Occorrerà poi valutare la reale efficacia delle strategie di switch, al momento non suffragata da studi condotti con metodologia appropriata. Sempre per quanto concerne lo switch, rimane da indagare la sequenzialità degli interventi di questo tipo; è preferibile passare ad un composto con profilo d'azione più ampio come la clomipramina una volta verificata l'inefficacia di un SSRI o è preferibile rimanere all'interno della stessa classe farmacologica?

Ampiamente sottostudiate sono le strategie di potenziamento con terapia cognitivo-comportamentale; rimane infatti da verificare se l'aggiunta di un trattamento cognitivo-comportamentale è efficace (e per quali pazienti, solo per quelli con ossessioni e compulsioni di contaminazione/lavaggio e controllo?) in pazienti che non hanno risposto alla terapia farmacologica, e viceversa se l'aggiunta di un IRS in pazienti che non hanno risposto alla terapia cognitivo-comportamentale è di utilità.

Occorrerà infine comparare tra loro le strategie di trattamento delle forme resistenti nel tentativo di giungere ad algoritmi terapeutici suffragati da risultati derivanti da studi metodologicamente corretti. Un problema di tutti gli studi finora condotti, infatti, anche di quelli condotti in doppio cieco, consiste nella esiguità dei campioni indagati, che spesso non permette di avere un potere statistico sufficiente a rilevare differenze statisticamente significative là ove tali differenze attese sono di piccola entità. E' inoltre possibile che i pazienti non responsivi alle terapie attualmente disponibili rappresentino più un gruppo eterogeneo di pazienti affetti da disturbi tra loro diversi, già solo considerando le comorbidità attuali o pregresse per altri disturbi psichici. I risultati degli studi attualmente disponibili possono quindi non essere estensibili a tutti i pazienti con DOC resistente, anche considerato il fatto che mancano definizioni universalmente condivise per stadiare i pazienti resistenti (Pallanti et al., 2002).

## 6. Potenziamiento con antipsicotici atipici: per quanto tempo?

Una delle questioni che rimangono aperte circa il potenziamento farmacologico è la seguente: l'antipsicotico atipico è necessario per convertire un non responder in responder, potenziando l'azione specifica antiossessiva dell'IRS, o piuttosto la risposta è da attribuirsi all'azione specifica dell'antipsicotico aggiunto alla terapia in corso? La questione è rilevante in termini pratici; se la risposta è da attribuirsi al farmaco IRS, che viene solo potenziato dall'aggiunta dell'antipsicotico (ad esempio mediante interazioni farmacodinamiche), allora è ipotizzabile una sospensione dell'antipsicotico una volta ottenuta e consolidata la risposta. Al contrario, se la risposta è attribuibile all'azione combinata IRS-antipsicotico (e quindi almeno in parte all'azione specifica dell'antipsicotico, ad esempio sul sistema dei recettori dopaminergici, il cui coinvolgimento potrebbe identificare uno specifico sottotipo di DOC) allora è necessario mantenere entrambi i farmaci per mantenere la risposta.

Non esistono al momento attuale studi controllati o in aperto che abbiano esaminato la questione. Un modo per fornire una prima risposta è di verificare se pazienti che hanno risposto alla strategia di potenziamento con antipsicotico e hanno sospeso per varie ragioni l'antipsicotico una volta ottenuta una risposta sono ricaduti o no.

Nel tentativo di rispondere a tale quesito abbiamo condotto uno studio presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, analizzando le cartelle cliniche e le scale di valutazione effettuate di tutti i pazienti seguiti presso il Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia (Maina et al., 2003; vedi articolo allegato).

Sono stati inclusi nello studio pazienti che:

- a) non avevano risposto ad un trattamento con un IRS (clomipramina o SSRI somministrati per almeno 8 settimane a dosaggio minimo di: clomipramina 100 mg, citalopram 20 mg, fluoxetina 40 mg, fluvoxamina 100 mg, paroxetina 40 mg, sertralina 50 mg; tali dosaggi minimi sono stati scelti in base ai risultati degli studi condotti a dosi fisse, ove possibile, o secondo le indicazioni delle linee guida per fluvoxamina e clomipramina)(Montgomery et al., 1993; Wheadon et al., 1993; Tollefson et al., 1994; Greist et al., 1995; Montgomery et al., 2001);
- b) avevano ricevuto un antipsicotico a basso dosaggio per potenziare la risposta all'IRS (aloperidolo, pimozide, risperidone, olanzapina);
- c) avevano risposto a tale strategia di potenziamento (la risposta è stata definita a priori come una riduzione alla Y-BOCD superiore o uguale al 35% rispetto all'inizio del trattamento con IRS);
- d) avevano interrotto l'antipsicotico mantenendo l'IRS allo stesso dosaggio.

Sono stati esclusi i pazienti che avevano interrotto l'antipsicotico e contemporaneamente (o subito dopo) avevano ridotto o modificato in qualche modo la terapia con IRS).

Sono stati selezionati 18 pazienti; le loro cartelle cliniche sono state esaminate per definire la proporzione di soggetti che nell'anno di follow-up presentavano una ricaduta (peggioramento di almeno il 35% del punteggio Y-BOCS rispetto all'ultima valutazione eseguita con antipsicotico ancora in corso, o, per i pazienti con punteggio <16 un ritorno a punteggi superiori o uguali a 16 in qualunque momento del follow-up) e la latenza tra sospensione dell'antipsicotico e ricaduta.

In Tabella 1 sono riportate le caratteristiche dei pazienti selezionati. Nella tabella 2 vengono mostrati i punteggi della Y-BOCS per ciascun paziente. In totale, secondo i criteri prestabiliti, sono ricaduti 15 pazienti su 18 (83.3%), con un peggioramento medio di  $6.6 \pm 1.7$  punti alla Y-BOCS (44.6%); 13 pazienti su 15 sono ricaduti entro l'ottava settimana dalla sospensione dell'antipsicotico.

I risultati del nostro studio, benché preliminari e derivanti da una analisi retrospettiva, suggeriscono che l'antipsicotico deve essere mantenuto per mantenere la risposta ove questa sia stata determinata dal potenziamento con antipsicotici; qualora invece l'antipsicotico sia stato interrotto dal paziente, il clinico deve aspettarsi una ricaduta entro i primi due mesi dalla sospensione. La probabilità di ricaduta dopo questo periodo si abbassa enormemente, non giustificando più il reinserimento dell'antipsicotico. Sono tuttavia necessari studi in doppio cieco di sospensione dell'antipsicotico per trarre conclusioni definitive al riguardo.

**Table 1 – Characteristics of the sample**

Patient N°	Age (y)	Sex	Age(y) at onset	drug	SRI trial dosage (mg/die)	duration (weeks)	drug	Antipsychotic dosage (mg/die)	duration (weeks)	reason of discontinuation	relapsed (when)
1	34	M	32	Fluvoxamine	300	12	Risperidone	2	8	rigidity (p)	yes, after 4 weeks
2	16	M	14	Fluvoxamine	300	24	Olanzapine	5	24	weight gain	yes, after 8 weeks
3	21	M	15	Clomipramine	150	12	Risperidone	1	6	anxiety (p)	yes, after 2 weeks
4	61	M	48	Clomipramine	150	8	Pimozide	1	52	physician decision	yes, after 50 weeks
5	32	M	25	Fluvoxamine	300	8	Olanzapine	5	4	weight gain (p)	yes, after 2 weeks
6	24	F	19	Fluvoxamine	300	12	Pimozide	1	8	somnolence (p)	no
7	56	F	31	Clomipramine	150	8	Olanzapine	5	76	physician decision	no
8	46	F	39	Fluvoxamine	300	8	Olanzapine	5	16	weight gain (p)	yes, after 2 weeks
9	57	F	20	Clomipramine	150	40	Olanzapine	5	12	confusion (p)	yes, after 4 weeks
10	45	F	19	Clomipramine	100	16	Olanzapine	5	16	physician decision	yes, after 8 weeks
11	50	F	34	Fluvoxamine	300	12	Risperidone	1	4	erythema (p)	yes, after 50 weeks
12	68	F	53	Fluvoxamine	300	8	Risperidone	2	8	patient decision	yes, after 4 weeks
13	49	F	25	Paroxetine	60	8	Pimozide	2	36	patient decision	yes, after 8 weeks
14	26	F	23	Paroxetine	40	8	Risperidone	2	8	weight gain (p)	no
15	23	F	23	Fluoxetine	60	36	Risperidone	1	4	weight gain	yes, after 4 weeks
16	32	F	29	Paroxetine	60	52	Risperidone	2	12	weight gain	yes, after 3 weeks
17	31	M	24	Paroxetine	60	12	Olanzapine	5	12	patient decision	yes, after 2 weeks
18	31	F	27	Fluvoxamine	200	24	Olanzapine	5	24	patient decision	yes, after 2 weeks

(p)= patient decision

**Table 2: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) total scores**

Patient N°	T0	T1	T2	T3
1	36	28	18	26
2	36	30	21	30
3	34	27	20	27
4	32	28	15	24
5	26	24	15	21
6	33	27	17	15
7	30	28	14	11
8	22	21	12	18
9	18	16	9	16
10	32	23	16	25
11	21	16	12	18
12	31	27	17	23
13	26	24	16	22
14	30	28	16	17
15	28	20	15	22
16	19	16	11	17
17	20	17	13	16
18	27	20	15	19

T0 Baseline  
T1 End of the SRI treatment  
T2 Before antipsychotic discontinuation  
T3 After antipsychotic discontinuation

### Conclusioni sul trattamento dei casi resistenti

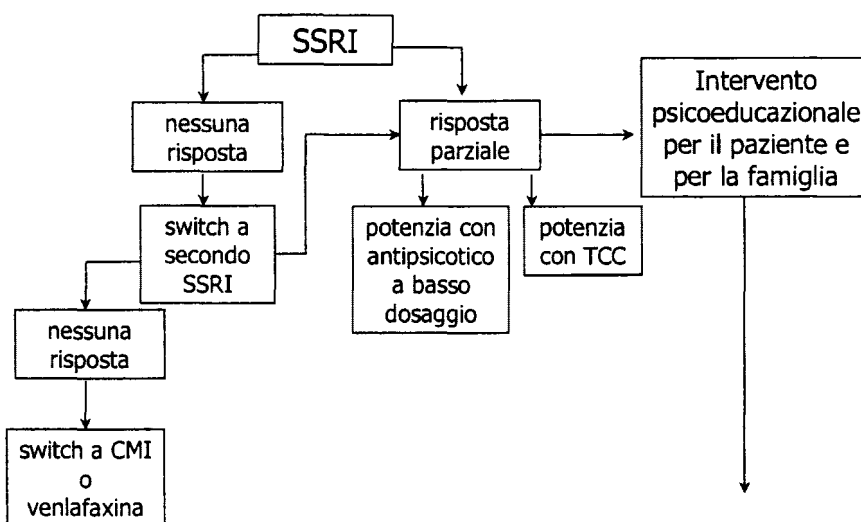
Sulla base della revisione della letteratura condotta nel presente capitolo e dei risultati degli studi condotti presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino negli ultimi anni, possiamo suggerire un algoritmo di trattamento per la gestione dei pazienti che non rispondono in maniera sufficiente ad un primo trattamento con un SSRI dato per tempi e dosaggi adeguati:

- 1) nel caso in cui il farmaco impiegato inizialmente fosse la clomipramina o il citalopram, può essere opportuno tentare la somministrazione per via endovenosa;
- 2) in caso di assoluta non risposta ad un primo SSRI può essere opportuno passare ad un secondo composto della stessa classe farmacologica;
- 3) se vi è una risposta parziale ma insufficiente ed è disponibile un terapeuta cognitivo-comportamentale può valere la pena di intraprendere una terapia di questo tipo in aggiunta al trattamento farmacologico che andrà continuato senza modificazioni;
- 4) in caso di risposta parziale ma non adeguata, o quando si preferisca risparmiare tempo per ottenere un rapido sollievo sintomatologico, un potenziamento con antipsicotici atipici a basso dosaggio (risperidone, olanzapina o quetiapina) rappresenta l'opzione da



- preferirsi. Se il paziente risponde a tale strategia di potenziamento l'antipsicotico va mantenuto per mantenere i benefici acquisiti;
- 5) dopo due trattamenti inefficaci con SSRI è giustificato un passaggio alla clomipramina o alla venlafaxina; nuovamente, in caso di risposta parziale ma incompleta può essere giustificata una strategia di potenziamento farmacologico;
  - 6) gli interventi neurochirurgici e la terapia elettroconvulsivante devono, allo stato attuale della ricerca, essere considerate terapia sperimentali ancora in attesa di validazione scientifica e da considerarsi solo in rarissimi casi di pazienti che non hanno risposto a nessuna delle strategie precedentemente messe in atto.

### **Trattamento del DOC: algoritmo terapeutico possibile**



Procedure sperimentali:  
neurochirurgia, stimolazione cerebrale profonda, stimolazione del nervo vago

## **B. TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE**

### **1. Efficacia**

Non sono state ancora definite convenzionalmente le diverse fasi del trattamento farmacologico del DOC, come invece è stato fatto nel caso dell'episodio depressivo maggiore. Per trattamento a lungo termine si intende la terapia farmacologica con cui il paziente viene curato dopo la fase acuta per il mantenimento degli effetti terapeutici ottenuti e per la prevenzione delle ricadute. Inoltre un trattamento a lungo termine del DOC consente di migliorare i risultati in termini di efficacia soprattutto per quel che concerne la qualità della vita del paziente.

#### **1.1 Ricadute dopo sospensione del trattamento**

Per quanto riguarda la prevenzione delle ricadute, nel corso degli anni '80 e nei primi anni '90 sono stati compiuti una serie di studi per valutare se l'interruzione della terapia farmacologica dopo la fase acuta fosse accompagnata dalla ripresa della sintomatologia ossessivo-compulsiva. I tassi di ricaduta entro 7-12 settimane dall'interruzione della terapia in acuto sono dell'80-90% (Leonard et al., 1991). Uno studio condotto presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino ha confermato queste percentuali di ricaduta (Ravizza et al. 1996): gli Autori hanno condotto un follow-up di due anni su 148 pazienti che avevano risposto ad una terapia in acuto di 6 mesi con clomipramina, fluoxetina o fluvoxamina; i tassi di ricaduta a due anni tra pazienti che dopo i sei mesi avevano sospeso il trattamento oscillavano tra il 77% e l'85%, senza differenze statisticamente significative tra i tre farmaci impiegati in acuto.

I pazienti che presentano una ricaduta alla sospensione della terapia in acuto rispondono alla stessa terapia utilizzata precedentemente riguadagnando i benefici ottenuti entro 1-2 mesi dalla reintroduzione del principio attivo (Pato et al., 1988; Leonard et al., 1991). Tuttavia entrambi gli studi presentano limiti metodologici importanti: ridotto numero di pazienti indagati (16 in un caso e 8 nell'altro), dosi variabili di farmaco, durata della terapia precedente all'interruzione variabile (da 10 a 17 mesi), sostituzione del farmaco attivo con placebo o desipramina.

Un recente studio condotto presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino (Maina et al., 2001 – vedi articolo allegato) ha cercato di rispondere alla questione, ampliando il numero di pazienti. Il campione dello studio era costituito da 81 pazienti che avevano precedentemente risposto ad un trial di 6 mesi con dosi fisse di IRS (clomipramina 150 mg/die; fluoxetina 40 mg/die; fluvoxamina 300 mg/die; paroxetina 40 mg/die) e che avevano presentato una ricaduta alla sospensione della terapia. Tali pazienti sono stati nuovamente trattati con lo stesso principio attivo e allo stesso dosaggio raggiunto in fase acuta (inoltre è stata impiegata la stessa modalità di incremento del dosaggio): 18 pazienti sono stati trattati con clomipramina, 22 con fluoxetina, 21 con fluvoxamina

e 20 con paroxetina. Definita come risposta una riduzione pari ad almeno il 35% del punteggio Y-BOCS rispetto al punteggio all'inizio della terapia, sono stati confrontati i tassi di risposta tra i due trial (trattamento iniziale e reintroduzione dello stesso trattamento dopo ricaduta) per ciascun farmaco e ad intervalli di 4 settimane. Il confronto per ciascuno dei farmaci presi singolarmente ha evidenziato un trend verso la significatività in favore di una maggior risposta al primo trial e una risposta minore, o forse solo ritardata, alla reintroduzione del farmaco. Tale trend si è trasformato in una differenza statisticamente significativa quando sono stati considerati insieme tutti i pazienti, indipendentemente dal tipo di farmaco impiegato. Tale differenza si è resa evidente a partire dalla 16<sup>a</sup> settimana e si è mantenuta fino alla 24<sup>a</sup> settimana. Le conclusioni preliminari che si possono trarre da questo studio sono che i pazienti i cui sintomi ossessivo-compulsivi si ripresentano dopo interruzione della terapia potrebbero rispondere in misura inferiore (circa il 15% in meno) alla terapia impiegata in fase acuta, anche se la risposta potrebbe essere solo ritardata.

## **1.2 Efficacia nella prevenzione delle ricadute**

Per valutare se il trattamento a lungo termine è utile a mantenere i risultati ottenuti e a prevenire le ricadute sono stati condotti degli studi specifici. Uno studio di Tollefson et al. (1994) ha valutato se il mantenimento della terapia con fluoxetina per 24 settimane dopo la risposta in fase acuta fosse efficace nel prevenire le ricadute del DOC. Si tratta di uno studio condotto in doppio cieco impiegando fluoxetina a dosaggio fisso di 20, 40 o 60 mg/die in 76 pazienti che avevano precedentemente risposto; i pazienti che hanno continuato ad assumere il farmaco hanno manifestato una ripresa della sintomatologia ossessiva in percentuale significativamente minore rispetto ai soggetti in cui la fluoxetina è stata sostituita con il placebo.

In un altro lavoro (Dunbar et al., 1995) i pazienti che avevano completato uno studio controllato a breve termine con paroxetina (Wheadon et al., 1993), al termine delle 12 settimane sono stati inclusi in un altro della durata di 12 mesi. Questo studio si è articolato in una prima fase di 6 mesi in aperto con dosi flessibili di paroxetina (20-60 mg/die), seguita da una fase in doppio cieco durante la quale ai pazienti considerati responder è stata somministrata in maniera casuale paroxetina o placebo. Nel gruppo trattato con paroxetina la percentuale di ricaduta è stata del 37.7% contro una percentuale del 58.8% per il gruppo che aveva assunto placebo.

Lo studio di Ravizza et al. (1996), già precedentemente citato, ha dimostrato che un trattamento a lungo termine (24 mesi) dopo una fase acuta iniziale di 6 mesi è efficace nella prevenzione delle recidive: i pazienti trattati con clomipramina, fluoxetina e fluvoxamina presentavano tassi di recidive significativamente inferiori rispetto a quelli dei pazienti il cui trattamento era stato interrotto dopo la fase acuta.

Nello studio di Koran et al. (2002) i pazienti che avevano completato e risposto alla sertralina in due trial, il primo fino a 16, il secondo fino a 52 settimane in singolo cieco, sono stati

randomizzati per uno studio in doppio cieco di 28 settimane e trattati con sertralina a dosaggio flessibile (50-200 mg/die) o con placebo. Al termine delle 28 settimane i soggetti che avevano abbandonato lo studio per la comparsa di una ricaduta o per un'insufficiente risposta clinica erano significativamente più numerosi tra quelli trattati con placebo rispetto a quelli trattati con sertralina (27.24% vs 10.9%).

## **1.2 Ulteriore miglioramento con la prosecuzione del trattamento a lungo termine**

La capacità della terapia a lungo termine di indurre un ulteriore miglioramento è stata indagata e dimostrata da alcuni degli studi precedentemente citati (Tollefson et al., 1994; Dunbar et al., 1995; Koran et al., 2002). Altri due studi sono stati condotti negli ultimi anni per valutare l'efficacia della terapia di mantenimento in termini di ulteriori benefici sulla sintomatologia ossessivo-compulsiva (Greist et al., 1995c; Rasmussen et al., 1997). Lo studio di Greist et al. ha utilizzato la sertralina in doppio cieco per 40 settimane a dosi fisse di 50, 100 o 150 mg/die in 96 responder alla fase acuta. Tutte e tre le dosi sono risultate efficaci nel determinare una ulteriore riduzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva. Rasmussen et al. (1997) riportano i risultati della prosecuzione per altre 52 settimane, in aperto, dello studio di Greist e colleghi in quei pazienti che erano ancora considerati responder (59 soggetti) alla fine delle 40 (+12) settimane di trattamento: anche in questo studio la prosecuzione della terapia era associata ad un ulteriore miglioramento (durata dello studio: un anno).

Si può quindi concludere che la terapia a lungo termine, almeno per un periodo di tempo di 2-3 anni dopo la fase acuta, è efficace nella prevenzione delle recidive e determina un ulteriore miglioramento della sintomatologia.

## **2. Durata**

Alla luce dei risultati che provengono dagli studi controllati e in accordo con quanto consigliato dalle linee guida per il DOC, sia americane (March et al., 1997) che italiane (AAVV et al., 1997), la terapia a lungo termine del DOC dovrebbe essere articolata nel seguente modo: una volta raggiunto il risultato terapeutico atteso (in termini di riduzione significativa o scomparsa della sintomatologia ossessivo-compulsiva), il trattamento va protratto per un periodo minimo di 1-2 anni. In particolari casi, poi, soprattutto quando ci sono precedenti ricadute alla sospensione di precedenti trattamenti, appare consigliabile proseguire la terapia anche oltre questo periodo di tempo, anche considerato il fatto che i risultati preliminari del nostro studio (Maina et al., 2001) sembrano suggerire una minore risposta alla reintroduzione dello stesso trattamento precedentemente risultato efficace. Solo dopo questo intervallo di tempo di 1-2 anni, e quando la sintomatologia ossessivo-compulsiva non si sia ripresentata nonostante il trattamento, può essere

programmata una lenta e progressiva riduzione dei dosaggi fino alla sospensione scalando il farmaco del 25% ogni due mesi, secondo quanto suggeriscono le linee guida americane (March et al., 1997).

### **3. Dosaggi**

Il trattamento a lungo termine del DOC pone il problema della possibilità o meno di utilizzare dosi ridotte rispetto a quelle impiegate in fase acuta. Se le linee guida pubblicate sul *Journal of Clinical Psychiatry* (March et al., 1997) consigliano di mantenere lo stesso dosaggio della fase acuta, gli studiosi italiani (AAVV, 1997) ritengono che sia possibile utilizzare dosi ridotte almeno della metà dopo la fase acuta. La validità di questa seconda scuola di pensiero trova fondamento e conferma scientifica nei risultati di tre diversi studi, di cui due italiani, che hanno specificamente valutato la possibilità di ridurre il dosaggio nel lungo termine (Ravizza et al., 1996; Pato et al., 1990; Mundo et al., 1997). Tutti e tre gli studi sono stati condotti su soggetti che erano risultati responder alla fase acuta di trattamento con clomipramina, fluoxetina o fluvoxamina. Due studi sono stati condotti in aperto (Ravizza et al., 1996; Pato et al., 1990), uno in doppio cieco (Mundo et al., 1997). Tutti e tre gli studi concludono che, a differenza di quanto avviene per la Depressione Maggiore, è possibile ridurre il dosaggio del farmaco rispetto a quello impiegato in fase acuta, anche della metà.

Un recente studio di Romano e coll. (2001) conferma la superiore efficacia di una terapia di mantenimento in termini di prevenzione delle recidive. Tuttavia riportano risultati apparentemente contraddittori riguardo all'efficacia di tre diversi dosaggi nella terapia di mantenimento: gli autori hanno valutato l'efficacia della fluoxetina versus placebo in doppio cieco nella prevenzione delle ricadute per un periodo di 52 settimane, in pazienti che avevano risposto ad un trial in acuto con fluoxetina a dosaggi fissi di 20, 40 e 60 mg/die. Lo stesso dosaggio risultò efficace in fase acuta veniva mantenuto in doppio cieco nella fase di mantenimento. Solo i pazienti trattati con 60 mg/die di fluoxetina hanno avuto una percentuale di ricadute significativamente inferiore rispetto a quelli che hanno assunto placebo; i soggetti trattati con 20 o 40 mg di fluoxetina hanno avuto comunque un minor numero di ricadute rispetto a quelli trattati con placebo, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa.

E' evidente che sono necessari altri studi condotti con metodica rigorosa per valutare l'efficacia di dosi ridotte nel mantenimento dei benefici acquisiti in acuto e nel determinare ulteriori miglioramenti nel lungo termine. Nella decisione clinica sul mantenimento di dosaggi elevati nel trattamento protratto del DOC intervengono poi altri fattori, tra cui particolare rilevanza riveste la considerazione del profilo di tollerabilità.

#### 4. Tollerabilità

La prosecuzione della terapia a lungo termine è in genere associata ad una bassa percentuale di comparsa di effetti collaterali. Gli studi di Tollefson et al. (1994) e di Greist et al. (1995), ad esempio, hanno rilevato che si riducevano drasticamente nel lungo termine, rispetto alla fase acuta, sia i tassi di drop-out dovuti a eventi avversi gravi che le percentuali di pazienti che riferivano almeno un effetto collaterale. Questo aspetto della estrema tollerabilità degli SSRI nel trattamento a lungo termine è importante nella scelta del farmaco in fase acuta ma lo è ancora di più nella scelta della terapia a lungo termine. Infatti mentre un paziente può tollerare gli effetti collaterali di un trattamento in fase acuta, quando la sintomatologia ossessivo-compulsiva è invalidante, potrebbe non tollerare lo stesso effetto collaterale nella fase di mantenimento, una volta cioè ottenuta la remissione della sintomatologia, quando la terapia serve essenzialmente a prevenire le recidive del disturbo.

Mancano studi controllati che abbiano specificatamente indagato la tollerabilità a lungo termine delle terapie farmacologiche antiosessive.

Gli effetti collaterali su cui si sta principalmente indagando per quel che concerne i trattamenti antiosessivi protratti sono l'aumento del peso corporeo, le disfunzioni sessuali (anorgasmia, eiaculazione ritardata) e la sindrome da sospensione.

Per quanto concerne le modificazioni del peso corporeo indotte da SSRI, mentre con la terapia in acuto il peso si mantiene inalterato o addirittura si riduce, con l'assunzione protratta del farmaco, alcuni pazienti possono osservare un aumento di peso. Come la clomipramina, così gli SSRI determinano spesso l'insorgenza di disfunzioni sessuali che possono persistere durante il corso del trattamento. Quest'effetto collaterale può essere minimizzato riducendo la dose del farmaco; in altri casi i clinici consigliano di effettuare una breve periodo di sospensione dal farmaco senza che questo comporti una perdita dell'efficacia del trattamento. Questo secondo metodo non può essere applicato con la fluoxetina a causa del lungo tempo di emivita di questo farmaco.

## C. AUMENTO DI PESO E TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DEL DOC

### 1. Introduzione

L'aumento di peso è un effetto collaterale comune a molti farmaci. Nonostante in acuto tale effetto collaterale possa essere ben tollerato dai pazienti, nel lungo termine acquisisce maggiore importanza in quanto può condizionare la aderenza del paziente ai trattamenti e influenzare il decorso del disturbo.

Nel trattamento del disturbo depressivo maggiore l'impiego di antidepressivi triciclici è chiaramente associato ad aumento di peso: Garland e colleghi in una review degli studi sull'aumento di peso con triciclici nel trattamento a breve termine hanno rilevato che tale effetto può essere quantificato in 0.57-1.37 kg per mese di trattamento, a seconda dell'antidepressivo triciclico impiegato. Tra i vari triciclici, l'imipramina e l'amitriptilina sono quelli associati al maggiore aumento di peso (Garland et al., 1988; Fernstrom e Kupfer, 1988). L'aumento di peso associato ai triciclici è anche maggiore nel lungo termine: nello studio del gruppo della Frank sul trattamento di mantenimento di tre anni, il 42% dei pazienti trattati con imipramina riferiva un aumento di peso pari o superiore al 5%, mentre il 13.3% pari o superiore al 10% rispetto al peso iniziale (Frank et al., 1992). Una analisi retrospettiva dei dati derivanti da studi controllati con imipramina, SSRI e nefazodone, sempre nella depressione maggiore, rileva che il 24.5% dei pazienti trattati con imipramina riportava un aumento di peso  $\geq 7\%$ , considerato significativo (aumento di peso estremo), rispetto al 9.5% e al 17.9% dei soggetti trattati con nefazodone e SSRI, rispettivamente (Sussman et al., 2001).

L'aumento di peso indotto o associato all'impiego di SSRI nel trattamento del disturbo depressivo maggiore è stato meno indagato ed è argomento tuttora controverso. Alcuni studi, infatti (De Jonghe et al., 1991; Moon e Jesinger, 1991; Mackle e Kocsis, 1998; Croft et al., 1999; Michelson et al., 1999), hanno rilevato una diminuzione di peso o nessuna variazione di peso nel trattamento in acuto, mentre i risultati sul trattamento di mantenimento sono più controversi. Nel già citato studio di Sussman e colleghi (2001), il 17.9% dei pazienti trattati a lungo termine con SSRI riferiva un aumento significativo di peso ( $\geq 7\%$ ). Un altro studio riferisce che una proporzione compresa tra il 25% e il 33% dei pazienti trattati per almeno 12 settimane con SSRI presentava un aumento significativo di peso (Sachs e Guille, 1999). I dati che derivano dagli studi controllati verso placebo, al contrario, non riportano un aumento di peso associato all'impiego di SSRI nel trattamento a lungo termine in misura significativamente superiore rispetto al placebo. In uno studio della durata di un anno focalizzato sulla prevenzione delle ricorrenze, Doogan e Caillard (1992) non hanno rilevato alcuna differenza tra il gruppo trattato con placebo e con sertralina, nonostante sia riportato che il 3.9% dei pazienti in trattamento attivo riportava un aumento di peso  $\geq 7\%$  (contro il 2.8% di soggetti trattati con placebo).

Un unico studio è stato condotto in doppio cieco nella depressione maggiore con l'intento di verificare esplicitamente l'aumento di peso associato alla terapia antidepressiva (Michelson et al., 1999); il 4.7% dei pazienti trattati per un anno con fluoxetina riferiva un aumento di peso significativo contro il 6.3% dei pazienti che assumevano placebo (differenz non statisticamente significativa).

L'aumento di peso associato alla terapia antidepressiva nella depressione maggiore è stato interpretato da alcuni autori come legato ad un effetto di guarigione ("recovery effect") piuttosto che legato a precisi meccanismi farmacodinamici: in uno studio clinico, Benazzi ha rilevato che il 72% dei pazienti depressi acquista peso e che tale effetto è temporalmente legato alla remissione dei sintomi (Benazzi, 1998). Al contrario, altri autori sostengono che tale effetto non è esclusivamente legato alla remissione sintomatologica, dal momento che esistono differenze tra singoli farmaci, anche all'interno della stessa classe di farmaci, nella capacità di determinare aumento di peso (Sussman et al., 2001; Fava et al., 2000). In uno studio della durata di 26-32 settimane, condotto in doppio cieco, il gruppo trattato con paroxetina riportava un aumento di peso in sei mesi del 3.6% contro un aumento dell'1% nel gruppo trattato con sertralina e un decremento dello 0.2% nel gruppo trattato con fluoxetina (Fava et al., 2000); un aumento significativo ( $\geq 7\%$ ) era riportato dal 25.5% dei pazienti trattati con paroxetina, dal 6.8% di quelli che assumevano fluoxetina e dal 4.2% di quelli che erano in trattamento con sertralina. Dati paragonabili sono riferiti da Asberg-Wistedt in uno studio di continuazione condotto con paroxetina e sertralina (Asberg-Wistedt et al., 2000).

Un aumento di peso significativo associato in maniera differenziale a diversi antidepressivi è stato anche rilevato nel trattamento del disturbo di panico; uno studio condotto in doppio cieco per 48 settimane su 176 pazienti ha rilevato un aumento di peso nel 5.9% dei soggetti in trattamento con paroxetina e nel 14.3% di quelli con clomipramina (Lecrubier et al., 1997). Tale studio ha una particolare rilevanza in quanto non è stato mai segnalato un "recovery effect" relativo al peso in tale condizione psicopatologica.

Mentre quindi l'aumento di peso associato alla terapia antidepressiva è un fenomeno ampiamente studiato nella depressione maggiore, mancano dati per quanto concerne il trattamento di condizioni psicopatologiche che richiedono trattamenti prolungati nel tempo con farmaci antidepressivi quali il DOC.

Alcuni studi non specificamente condotti con l'intento di rilevare l'aumento di peso nel DOC suggeriscono che tale effetto può essere legato al trattamento in acuto con clomipramina ma non con fluoxetina (Lopez-Ibor et al., 1996; Koran et al., 1996; Bisserbe et al., 1997). I dati riguardo all'impiego di fluvoxamina e sertralina in acuto sono contrastanti (Koran et al., 1996; Bisserbe et al., 1997; Greist et al., 1995), mentre non esistono dati sul trattamento a lungo termine (Levine et al., 1989; Frenkel et al., 1990; Tollefson et al., 1994; Greist et al., 1995; Ravizza et al., 1996; Mundo et al., 1997). Ciò è particolarmente rilevante se si considera che i dati, ampiamente esposti



nei paragrafi precedenti, derivanti dagli studi condotti a lungo termine nel DOC suggeriscono la necessità di un trattamento continuativo della durata di anche due-tre anni dopo la remissione sintomatologica (Pato et al., 1988; Leonard et al., 1991; Ravizza et al., 1998; Maina et al., 2001).

Sulla base di quanto esposto finora, abbiamo voluto condurre uno studio per valutare se il trattamento a lungo termine con inibitori del reuptake della serotonina nel DOC è associato ad un aumento di peso e se tale aumento può essere considerato clinicamente significativo. Inoltre abbiamo voluto verificare se pazienti trattati con farmaci diversi manifestano tale effetto avverso in proporzione diversa.

Tale studio è al momento attuale in via di pubblicazione sul Journal of Clinical Psychiatry (Maina et al., in press); nei paragrafi seguenti verranno presentati i materiali e metodi dello studio, i principali risultati e la discussione di tali risultati alla luce dei dati di letteratura disponibili.

## **2. Materiali e metodi**

### **2.1 Campione**

Un campione di 292 pazienti ambulatoriali afferiti al Servizio per i disturbi depressivi e d'ansia dell'Università degli Studi di Torino sono stati inizialmente inseriti in uno studio di trattamento in aperto della durata di sei mesi con inibitori del reuptake della serotonina. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano soddisfare i criteri del DSM-IV per una diagnosi di DOC. 267 (91.4%) di essi hanno completato il trattamento in acuto (25 hanno interrotto prematuramente lo studio per effetti collaterali, inefficacia o altre violazioni del protocollo). Alla fine del periodo di sei mesi, 149 soggetti (55.8% del campione iniziale) risultavano soddisfare i criteri per la risposta al trattamento (riduzione  $\geq 7\%$  del punteggio Y-BOCS) e sono stati inseriti in una fase di estensione, sempre in aperto, della durata di 2 anni. 11 pazienti sono stati persi al follow-up e non hanno completato tale fase di estensione (9 sono ricaduti e di conseguenza è stata impostata una terapia diversa, 2 non si sono presentati alle visite programmate). In definitiva, il campione analizzato è risultato composto da 138 pazienti.

La diagnosi principale di DOC è stata confermata mediante la SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders), somministrata nella visita di screening. Inoltre i pazienti dovevano avere un punteggio totale alla Y-BOCS  $\geq 16$  alla visita di screening. Sono stati esclusi dal presente studio i pazienti che presentavano le seguenti condizioni: gravidanza, allattamento, una diagnosi attuale o pregressa di disturbo alimentare psicogeno, schizofrenia o altro disturbo psicotico, disturbo da uso di sostanze, disturbo mentale organico o un disturbo somatico che controindicasse l'impiego di inibitori del reuptake della serotonina. Inoltre sono stati esclusi dallo studio i pazienti che attualmente soddisfavano i criteri per una diagnosi di episodio depressivo maggiore (sia nell'ambito di una diagnosi di disturbo dell'umore unipolare che bipolare) o che

avevano un punteggio alla scala di Hamilton per la depressione (HAM-D a 17 items)  $\geq 15$  alla visita iniziale, in modo tale da evitare l'effetto di confondimento sulle variazioni di peso dovuto al miglioramento della sintomatologia depressiva.

## 2.2 Disegno dello studio

Lo studio attuale è uno studio naturalistico e prospettico sulla variazione di peso associata all'impiego di clomipramina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina somministrate a soggetti con diagnosi di DOC che abbiano completato un periodo di due anni e mezzo di trattamento.

I pazienti sono stati assegnati ad un trattamento con uno dei farmaci precedentemente menzionati per il trattamento del DOC, sulla base dei risultati degli studi clinici controllati e delle indicazioni delle linee guida internazionali (Greist et al., 1995; Tollefson et al., 1994; Clomipramine Collaborative Study Group, 1994; Wheadon et al., 1993; Goodman et al., 1996; Montgomery et al., 2001). I pazienti che afferivano al nostro Dipartimento per precedenti non risposte a farmaci di prima linea nel trattamento del DOC e che richiedevano un potenziamento con antipsicotici atipici o una associazione di due IRS sono stati esclusi dallo studio. Abbiamo escluso anche i pazienti che richiedevano un trattamento aggiuntivo con altri antidepressivi, stabilizzanti dell'umore o antipsicotici in qualunque momento dello studio; l'impiego di benzodiazepine era permesso sia a scopo ansiolitico (soprattutto nella fase iniziale dello studio) che ipnoinducente.

Gli IRS sono stati somministrati in aperto ai seguenti dosaggi minimi: clomipramina 100 mg/die, citalopram 20 mg/die, fluoxetina 40 mg/die, fluvoxamina 100 mg/die, paroxetina 40 mg/die, sertralina 50 mg/die. Tali dosaggi minimi sono stati selezionati sulla base dei risultati degli studi controllati condotti a dosi fisse, ove disponibili (per citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina)(Greist et al., 1995; Tollefson et al., 1994; Wheadon et al. 1993; Montgomery et al., 2001); per clomipramina e fluvoxamina non esistono studi condotti a dosi fisse pubblicati; pertanto per la determinazione dei dosaggi minimi efficaci ci siamo basati sulle indicazioni delle linee guida internazionali (March et al., 1997). I pazienti che non riuscivano a tollerare tali dosaggi minimi efficaci venivano esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati mantenuti in trattamento con lo stesso farmaco per un periodo di due anni e mezzo; durante tale periodo il dosaggio poteva essere modificato sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, fino ad un massimo di 250 mg/die per clomipramina, 80 mg/die per citalopram, fluoxetina e paroxetina, 300 mg/die per fluvoxamina e 200 mg/die per sertralina.

Per valutare sistematicamente il peso i pazienti sono stati pesati a digiuno, al mattino, all'inizio di trattamento (T0) e ogni sei mesi (T6, T12, T18, T24 e T30). L'introito alimentare dei pazienti non è stato modificato o influenzato da alcun consiglio dietologico durante il periodo dello studio.

### 2.3 Analisi statistiche

Il confronto fra i diversi gruppi di trattamento per quanto concerne le variabili demografiche e cliniche è stato condotto con il test del chi quadro di Pearson e con l'ANOVA, per le variabili categoriali e continue, rispettivamente. La significatività statistica è stata a priori determinata per un  $p < .05$ .

Per valutare le differenze di peso in relazione al trattamento a lungo termine abbiamo confrontato il peso medio (in kilogrammi) dei diversi gruppi di trattamento rilevato ad ogni visita (per i pazienti che hanno completato il periodo di due anni e mezzo di trattamento); inoltre abbiamo considerato la variazione percentuale media tra i diversi gruppi di trattamento (variazione percentuale definita dal peso – ad esempio a T30 – meno il peso iniziale – a T0 – diviso il peso iniziale). Abbiamo inoltre valutato la proporzione di pazienti che sperimentava un incremento significativo di peso, definito, in accordo a quanto indicato da numerosi altri studi, come un incremento  $\geq 7\%$  rispetto al baseline.

Le variazioni medie di peso tra i diversi gruppi sono state confrontate mediante l'ANOVA; le variazioni per ciascun gruppo di trattamento sono state esaminate con il test del t per dati appaiati. Le proporzioni di pazienti con aumento di peso significativo sono state confrontate con il test del chi quadro di Pearson.

### 3. Risultati

138 pazienti (70 di sesso femminile e 68 di sesso maschile) hanno completato il periodo di due anni e mezzo di follow-up; 23 sono stati trattati con clomipramina, 21 con citalopram, 23 con fluoxetina, 28 con fluvoxamina, 21 con paroxetina, e 22 con sertralina. L'età media del campione è di  $34.9 \pm 8.9$  anni, la durata del disturbo di  $12.1 \pm 8.8$  anni; il punteggio medio iniziale alla Y-BOCS è di  $25.0 \pm 3.7$  anni e il punteggio alla HAM-D  $9.8 \pm 2.3$ .

I gruppi di trattamento non differivano al baseline per età, distribuzione tra i sessi, e peso (vedi tabella 1). Durante il trattamento di due anni e mezzo il dosaggio dei singoli farmaci è variato entro i seguenti range: clomipramina 150-250 mg/die, citalopram 40-80 mg/die, fluoxetina 40-80 mg/die, fluvoxamina 200-300 mg/die, paroxetina 40-80 mg/die, sertralina 150-200 mg/die.

Alla fine dei due anni e mezzo di trattamento si è osservato un incremento ponderale medio del 2.5%, pari a 1.58 chilogrammi; per il gruppo totale di pazienti tale incremento ponderale è risultato (test t per dati appaiati) significativo ( $t = -8.444$ ,  $df = 137$ ,  $p < .001$ ). Il 14.5% del campione ha sperimentato un aumento di peso significativo ( $\geq 7\%$ ).

La tabella 2 riporta il peso medio finale e la proporzione di pazienti con aumento clinicamente significativo per ciascun gruppo di trattamento. Entro ciascun gruppo ad eccezione di quello trattato con fluoxetina si è osservato un incremento significativo di peso alla fine del periodo di

follow-up (clomipramina:  $t=-5.389$ ,  $df=22$ ,  $p<.001$ ; citalopram:  $t=-3.600$ ,  $df=20$ ,  $p=.002$ ; fluoxetina:  $t=-1.055$ ,  $df=22$ ,  $p=.303$ ; fluvoxamina:  $t=-4.976$ ,  $df=27$ ,  $p<.001$ ; paroxetina:  $t=-3.739$ ,  $df=20$ ,  $p=.001$ ; sertralina:  $t=-2.832$ ,  $df=21$ ,  $p=.010$ ). L'ANOVA ha evidenziato una differenza statisticamente significativa, con il maggior incremento ponderale associato alla clomipramina e il minore alla fluoxetina e alla sertralina. Considerando la proporzione di pazienti con aumento ponderale clinicamente significativo l'analisi statistica mostra una tendenza alla significatività.

Le figure 1 e 2 mostrano l'incremento percentuale medio di peso e la proporzione di pazienti con aumento clinicamente significativo per ciascun gruppo di trattamento ad intervalli regolari di sei mesi. Considerando le variazioni di peso medie tra i gruppi, una differenza statisticamente significativa si rende evidente a partire dal mese 12 e si mantiene e fino alla fine dello studio, con clomipramina da un lato associata al maggior incremento ponderale e sertralina e fluoxetina, dall'altro, con il minore. Alla fine dei sei mesi di trattamento in acuto è osservabile una differenza statisticamente significativa tra fluoxetina (che è associata ad una riduzione dello 0.4%) e paroxetina (associata ad un incremento medio percentuale del 1.4%).

Dividendo il campione in base al genere, le femmine ( $n=70$ ) hanno sperimentato un incremento di peso a T30 significativamente superiore rispetto ai soggetti di sesso maschile ( $n=68$ ) ( $3.25\pm 4.56\%$  vs.  $1.77\pm 2.44\%$  of body weight;  $t=2.374$ ,  $df=136$ ,  $p=.019$ ). Inoltre, le differenze tra i gruppi di trattamento nelle variazioni percentuali medie di peso sono risultate significative solo nel gruppo di soggetti di sesso femminile (ANOVA:  $F=2.925$ ,  $df=5$ ,  $p=.019$ ) e non in quello maschile (ANOVA:  $F=0.904$ ,  $df=5$ ,  $p=.484$ ) (Figura 3). Un trend simile è stato osservato per la proporzione di soggetti con incremento clinicamente significativo (Figura 4).

#### 4. Discussione

L'aumento di peso associato all'impiego di antidepressivi a lungo termine è stato studiato solo in campioni di pazienti con disturbo depressivo maggiore, nonostante alter condizioni psicopatologiche, come il DOC, richiedano nella quasi totalità dei casi una terapia di mantenimento che si protrae per diversi anni.

Lo scopo del presente studio era di indagare specificamente se un trattamento a lungo termine nel DOC si associa ad un significativo aumento di peso, e se esistono differenze tra i singoli antidepressivi.

Il nostro è il primo studio, per quanto a nostra conoscenza, ad indagare tale aspetto nel DOC. Alcuni studi condotti in doppio cieco sul trattamento del DOC menzionano le variazioni di peso associate all'impiego di antidepressivi dopo 8-16 settimane; Greist e colleghi (1995) riportano, in uno studio che ha confrontato tre diverse dosi fisse di sertralina con il placebo, che una quota superiore di pazienti trattati con farmaco attivo presentava nel corso dello studio un aumento di peso, anche se una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo si aveva solo per il

gruppo trattato con la dose massimale (200 mg/die di sertralina). Tuttavia non è specificata l'entità dell'aumento di peso. Lopez-Ibor e colleghi (1996) riferiscono un aumento medio di 1.35 kg alla fine di un trattamento di 8 settimane in doppio cieco per clomipramina contro una riduzione media di 0.16 kg per fluoxetina. Bissesse e collaboratori (1997) hanno rilevato, alla fine di 16 settimane di trattamento sempre in doppio cieco, una caduta media di 0.2 kg per il gruppo trattato con sertralina contro un aumento medio di 0.8 kg per clomipramina. Gli altri studi condotti in doppio cieco sul trattamento acuto del DOC o non rilevano differenze tra placebo e farmaco attivo riguardo alle variazioni di peso (Mundo et al., 2000) o non menzionano tale aspetto del trattamento. Lo studio di Koran e colleghi (1996) è l'unico che riporta la proporzione di pazienti trattati che riferisce un significativo aumento di peso: dopo 10 settimane di trattamento l'8% dei pazienti trattati con fluvoxamina e il 9.7% di quelli trattati con clomipramina presentavano un aumento di peso maggiore a 10 pounds, anche se percentuali analoghe di pazienti nei due gruppi di trattamento (10.8% per fluvoxamina e 4.9% per clomipramina) risultavano aver perso più di 10 pounds rispetto all'inizio del trattamento, il che solleva maggiori interrogativi riguardo alle variazioni di peso associate con il trattamento del DOC in acuto.

Tutti questi dati derivanti da studi controllati sembrano suggerire che il trattamento farmacologico del DOC può essere associato a significative variazioni di peso e che esistono differenze tra i singoli farmaci antiosessivi. Non esistono, al contrario, dati sulle variazioni di peso associate ad una terapia di mantenimento del DOC, dal momento che gli studi condotti finora avevano come obiettivo quello di dimostrare la maggiore efficacia del trattamento attivo rispetto al placebo nel mantenere i benefici e prevenire ricadute (Levine et al., 1989; Frenkel et al., 1990; Tollefson et al., 1994; Greist et al., 1995; Ravizza et al., 1996; Mundo et al., 1997).

Il nostro è quindi il primo studio a fornire dati sull'aumento di peso a lungo termine in pazienti trattati per DOC.

I risultati dello studio mostrano che i pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di due anni e mezzo hanno mostrato un aumento di peso (2.5% del peso rispetto al baseline, cioè 1.58 kg in media); nonostante tale incremento ponderale possa essere considerato insignificante, è da notare che una proporzione significativa di pazienti, pari al 14.5%, presentava alla fine del trattamento un incremento di peso che, secondo quanto indicato concordemente in letteratura (Sussman et al., 2001; Michelson et al., 1999; Fava et al., 2000), può essere considerato clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ).

Obiettivo secondario dello studio era verificare se diversi farmaci sono associati in maniera diversa ad incremento ponderale. Il triciclico clomipramina, nel nostro studio, è risultato associato al maggior incremento ponderale (4.9%, pari a 2.9 kg in media) così come alla maggior quota di pazienti con incremento clinicamente significativo (più di un terzo dei pazienti). Tra gli SSRI, citalopram, fluvoxamina e paroxetina sono risultati associati ad un minor aumento di peso, mentre sertralina e fluoxetina non hanno indotto variazioni di peso significative. L'analisi statistica ha

permesso di rilevare una differenza significativa tra clomipramina, da un lato, e sertralina e fluoxetina, dall'altro. L'esiguità del campione indagato, e seguito prospetticamente in aperto per due anni e mezzo, non ci ha permesso di rilevare differenze statisticamente significative tra SSRI, ma i nostri risultati, insieme a quelli di Fava e colleghi (2000) sulla depressione maggiore, che hanno rilevato differenze tra paroxetina sertralina e fluoxetina, ci sembrano suggerire che esistono differenze anche tra i singoli SSRI e richiedono studi più approfonditi e condotti in doppio cieco sull'argomento.

I nostri risultati devono essere interpretati con cautela per una serie di ragioni; innanzitutto l'esiguità del campione non ci permette di indagare se l'incremento o le variazioni ponderali siano legate a dosaggi diversi dei singoli SSRI o della clomipramina e non ci permettono di escludere l'ipotesi che i pazienti trattati con dosaggi elevati presentino variazioni più rilevanti di peso. Nel nostro studio i pazienti che hanno terminato il periodo di follow-up sono stati trattati con dosaggi medio-alti per tutti i singoli composti, in accordo con quanto indicato dalle linee guida (March et al., 1997)(clomipramina 150-250 mg/die; citalopram 40-80 mg; fluoxetina 40-80 mg/die; fluvoxamina 200-300 mg/die; paroxetina 40-80 mg/die; sertralina 150-200 mg/die), il che ci permette di escludere che la differenza rilevata tra clomipramina e sertralina e fluoxetina possa essere spiegata con differenze tra i dosaggi medi assunti nei tre gruppi di trattamento, anche se tale ipotesi resta da verificare.

Un secondo limite consiste nel fatto che abbiamo considerato solo i pazienti che avevano completato il periodo di due anni e mezzo, dal momento che il nostro obiettivo era verificare l'incremento ponderale associato ad un trattamento protratto; i nostri risultati, quindi, non tengono conto dei drop-out dovuti ad eventi avversi tra cui l'incremento di peso. Tuttavia è opportuno rilevare che non vi sono stati drop outs per significative alterazioni del peso. Inoltre, da una analisi retrospettiva di tutti gli studi disponibili in letteratura condotti con metodica rigorosa (doppio cieco) sul trattamento in acuto del DOC non sono emersi casi di interruzione prematura del trattamento per incremento (o riduzione) significativa di peso (Lopez-Ibor et al., 1996; Koran et al., 1996; Bisserbe et al., 1997; Greist et al., 1995; Montgomery et al., 2001; Mundo et al., 2000; Zohar et al., 1997; Mundo et al., 1997).

Altro limite dello studio è il suo disegno, prospettico, naturalistico. Tale disegno, con l'assenza di un gruppo trattato con placebo, non ci permette di escludere che le variazioni di peso associate al trattamento siano in realtà spontanee variazioni che si sarebbero avute anche con placebo. Tuttavia il rilievo di una quota di 34.8% di pazienti trattati con clomipramina con incremento clinicamente significativo ci pare troppo elevata per poter essere interamente spiegata con un effetto placebo, che il letteratura (studi sulla depressione maggiore) sembra essere associato ad una proporzione di incremento di peso significativo compresa tra 2.8 e 6.3% (Mackle e Kocsis, 1998; Michelson et al., 1999). Tali proporzioni sono comparabili a quelle rilevate nei gruppi trattati con sertralina e

fluoxetina nel nostro studio, il che ci permette di concludere in via preliminare che tali farmaci non sembrano indurre variazioni clinicamente significative di peso.

Infine, il fatto che non sia mai stato rilevato un effetto della riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi sull'incremento di peso (cosa che invece accade nella depressione maggiore, dove alla riduzione/scomparsa dei sintomi depressivi si osserva anche un aumento di peso – “recovery effect”) e che erano esclusi dal presente studio i soggetti con comorbidità per disturbi dell'umore o dell'alimentazione, ci permette di attribuire l'incremento di peso osservato ai farmaci impiegati. Al momento sono state proposte solo ipotesi sui meccanismi dell'incremento ponderale associato all'uso di antidepressivi (craving per i carboidrati o alterazioni nella attività recettoriale 5-HT<sub>2C</sub>), che andranno verificate in future ricerche.

Un aspetto importante non atteso è il rilievo di un'influenza del genere sulle variazioni di peso; anche nello studio di Fava e colleghi (2000) sulla depressione maggiore l'incremento di peso associato all'impiego di paroxetina (in quello studio) era risultato maggiormente rilevante nelle donne (39.1% versus 12.5% negli uomini). Pur con la limitazione dovuta al fatto di una diagnosi diversa, i loro risultati sembrano tuttavia suggerire, con i nostri, che esistono differenze tra i generi nella propensione a sviluppare tale effetto avverso. Vale la pena sottolineare, però, che altri autori non hanno rilevato differenze tra i sessi per le variazioni ponderali associate agli antidepressivi (Stein et al., 1985; Fernstrom et al., 1986), il che suggerisce la necessità di ulteriori approfondimenti in tal senso.

Nonostante tutte le limitazioni sottolineate del nostro studio, tuttavia, i risultati del presente lavoro indicano che il trattamento a lungo termine del DOC con antidepressivi è associato ad un incremento ponderale che si rende evidente in maniera differenziata a seconda del farmaco scelto: la clomipramina è il farmaco maggiormente associato a tale effetto avverso mentre sertralina e fluoxetina, tra gli SSRI, sono quelli che non sembrano essere associati a tale evento. Nonostante l'incremento ponderale medio per tutti i farmaci possa essere considerato irrilevante, una quota considerevole di pazienti mostra un incremento clinicamente significativo, il che suggerisce anche una particolare suscettibilità individuale a tale evento avverso, che andrà approfondita in futuri studi onde poter perfezionare la scelta del farmaco anche in considerazione delle caratteristiche personali del paziente oltre alla propensione differente dei composti ad indurre un incremento significativo di peso. La prima caratteristica da tenere a mente che emerge dal presente studio sembra essere il sesso femminile; in termini clinici sembra quindi consigliabile prescrivere un farmaco a bassa potenzialità di induzione di incremento ponderale come la sertralina o la fluoxetina, a parità di altre considerazioni, soprattutto in soggetti di sesso femminile ove l'incremento ponderale sia da evitare.

**Table 1: Patient characteristics at baseline by treatment group**

Variable	Clomipramine (n=23)	Citalopram (n=21)	Fluoxetine (n=23)	Fluvoxamine (n=28)	Paroxetine (n=21)	Sertraline (n=22)	Statistical analysis (ANOVA or Chi-square test)
Age (y), mean $\pm$ SD	33.0 $\pm$ 8.5	35.6 $\pm$ 9.4	35.3 $\pm$ 8.9	33.9 $\pm$ 8.4	35.2 $\pm$ 9.3	36.7 $\pm$ 9.6	F=.494; df=5; p=.781
Sex, female/male	12/11	10/11	11/12	14/14	11/10	12/10	$\chi^2$ =.335; df=5; p=.997
Weight (kg), mean $\pm$ SD	67.6 $\pm$ 12.4	66.9 $\pm$ 13.0	65.3 $\pm$ 13.3	67.5 $\pm$ 14.2	67.6 $\pm$ 13.2	66.0 $\pm$ 13.6	F=.121; df=5; p=.988



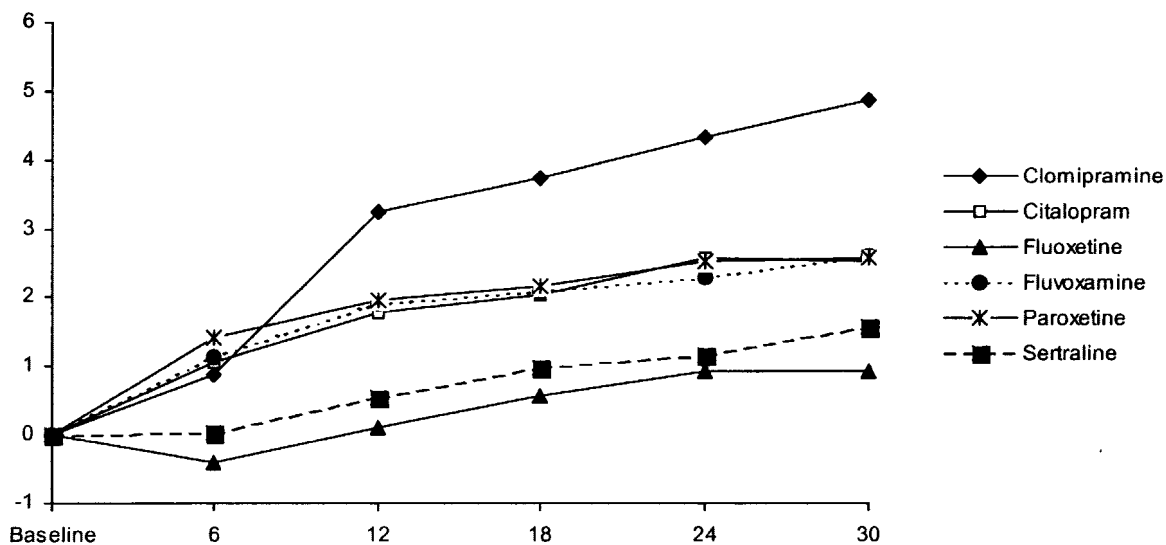
**Table 2: Final weight gain and proportion of patients with a significant weight gain ( $\geq 7\%$ ) by treatment group**

Variable	Clomipramine (n=23)	Citalopram (n=21)	Fluoxetine (n=23)	Fluvoxamine (n=28)	Paroxetine (n=21)	Sertraline (n=22)	Statistical analysis (ANOVA or Chi-square test)
Weight gain (%) $\pm$ SD	4.9 $\pm$ 5.0	2.5 $\pm$ 3.5	0.9 $\pm$ 3.8	2.6 $\pm$ 2.8	2.6 $\pm$ 3.2	1.6 $\pm$ 2.8	F=3.187; df=5; p=.009*
Weight gain (kg) $\pm$ SD	2.9 $\pm$ 2.6	1.5 $\pm$ 1.9	0.5 $\pm$ 2.4	1.7 $\pm$ 1.8	1.7 $\pm$ 2.1	1.0 $\pm$ 1.7	F=3.318; df=5; p=.007†
% patients with weight gain $\geq 7\%$	34.8 (8)	14.3 (3)	8.7 (2)	10.7 (3)	14.3 (3)	4.5 (1)	$\chi^2=10.345$ ; df=5; p=.066

\* post hoc test (Bonferroni): clomipramine vs. fluoxetine p=.004; clomipramine vs. sertraline p=.038

† post hoc test (Bonferroni): clomipramine vs. fluoxetine p=.003; clomipramine vs. sertraline p=.053

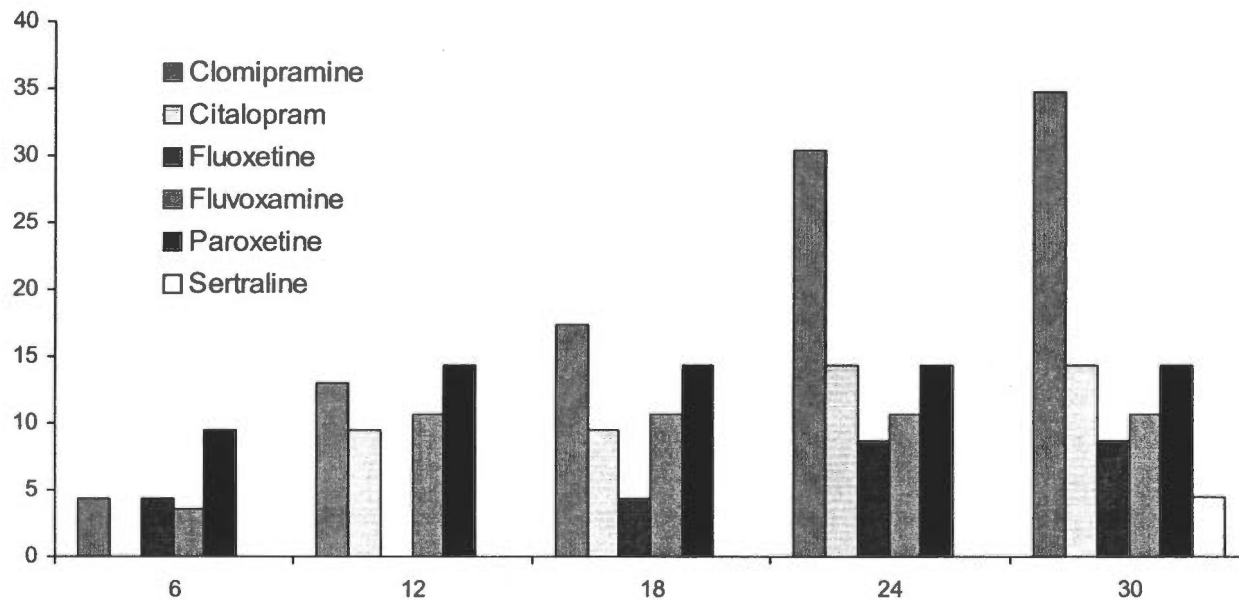
Figure 1 – Mean percentage increase in weight across time by treatment group



Mean ( $\pm$ SD) percentage increase in weight across time by treatment group

Drug	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24	Month 30
Clomipramine (N=23)	0.89 $\pm$ 2.19	3.24 $\pm$ 4.22	3.73 $\pm$ 4.38	4.32 $\pm$ 4.79	4.86 $\pm$ 5.04
Citalopram (N=21)	1.06 $\pm$ 1.65	1.79 $\pm$ 2.72	2.04 $\pm$ 2.88	2.57 $\pm$ 3.67	2.53 $\pm$ 3.49
Fluoxetine (N=23)	-0.40 $\pm$ 2.11	0.11 $\pm$ 2.53	0.57 $\pm$ 3.21	0.92 $\pm$ 3.84	0.92 $\pm$ 3.84
Fluvoxamine (N=28)	1.14 $\pm$ 2.15	1.92 $\pm$ 2.67	2.08 $\pm$ 2.66	2.29 $\pm$ 2.67	2.61 $\pm$ 2.82
Paroxetine (N=21)	1.43 $\pm$ 2.58	1.96 $\pm$ 2.72	2.16 $\pm$ 2.85	2.52 $\pm$ 3.18	2.59 $\pm$ 3.17
Sertraline (N=22)	0.03 $\pm$ 1.21	0.54 $\pm$ 1.53	0.97 $\pm$ 2.03	1.17 $\pm$ 2.23	1.57 $\pm$ 2.78
ANOVA	F=2.796; df=5; p=.020	F=3.555; df=5; p=.005	F=2.924; df=5; p=.015	F=2.786; df=5; p=.020	F=3.187; df=5; p=.009
Post hoc test (Bonferroni)	FLX vs. PAR p=.050	CMI vs. FLX p=.004 CMI vs. SERT p=.028	CMI vs. FLX p=.011 CMI vs. SERT p=.048	CMI vs. FLX p=.017 CMI vs. SERT p=.044	CMI vs. FLX p=.004 CMI vs. SERT p=.038

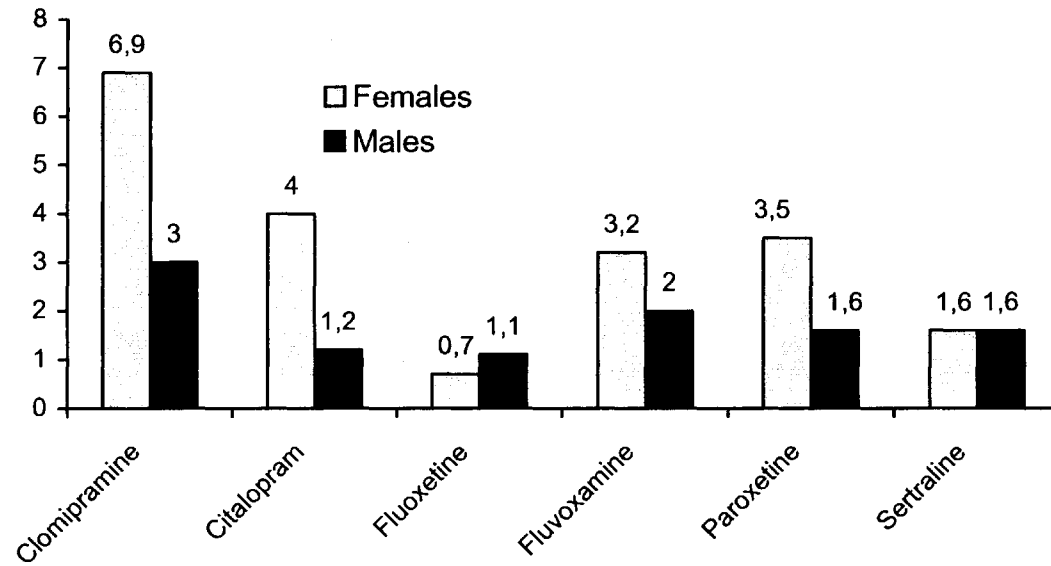
**Figure 2 – Cumulative proportion of patients with a significant weight gain ( $\geq 7\%$ ) across time by treatment group**



**Cumulative proportion (%) of patients with a significant weight gain ( $\geq 7\%$ ) across time by treatment group**

Drug	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24	Month 30
Clomipramine (N=23)	4.3	13.0	17.4	30.4	34.8
Citalopram (N=21)	0	9.5	9.5	14.3	14.3
Fluoxetine (N=23)	4.3	0	4.3	8.7	8.7
Fluvoxamine (N=28)	3.6	10.7	10.7	10.7	10.7
Paroxetine (N=21)	9.5	14.3	14.3	14.3	14.3
Sertraline (N=22)	0	0	0	0	4.5
Pearson $\chi^2$ test	$\chi^2 = 3.780$ ; df=5; p=.582	$\chi^2 = 6.202$ ; df=5; p=.287	$\chi^2 = 5.332$ ; df=5; p=.377	$\chi^2 = 10.008$ ; df=5; p=.075	$\chi^2 = 10.345$ ; df=5; p=.066

Figure 3 – Mean final percentage increase in weight by treatment group and gender

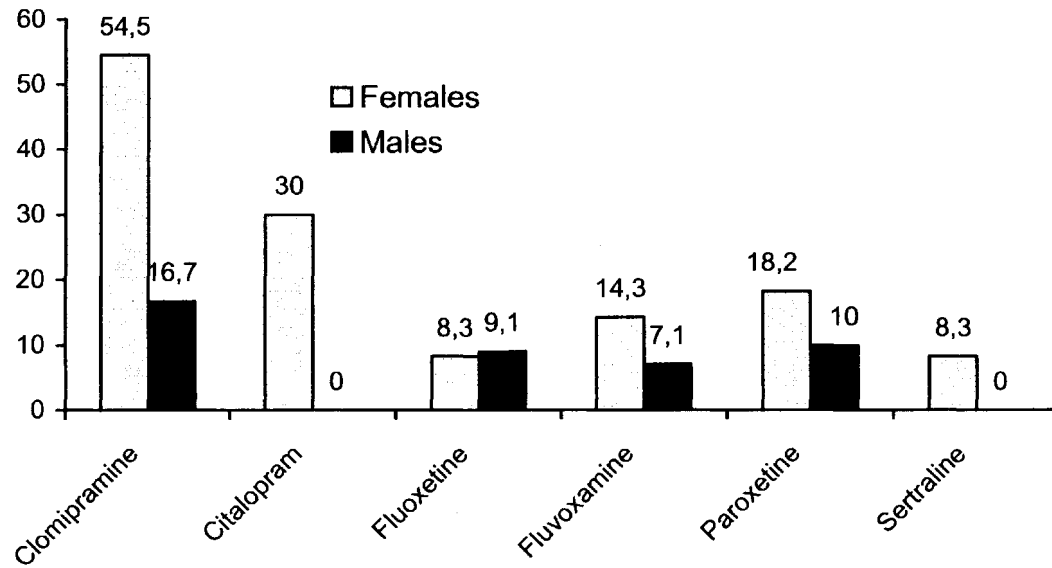


Females: ANOVA:  $F=2.925$ ,  $df=5$ ,  $p=.019$ ;

post hoc test (Bonferroni): clomipramine vs. fluoxetine  $p=.014$ ; clomipramine vs. sertraline  $p=.054$

Males: ANOVA:  $F=0.904$ ,  $df=5$ ,  $p=.484$

**Figure 4 – Cumulative proportion of patients with a significant weight gain ( $\geq 7\%$ ) at month 30 by treatment group and gender**



Females: Pearson  $\chi^2=10.539$ ;  $df=5$ ;  $p=.061$

Males: Pearson  $\chi^2= 3.347$ ;  $df=5$ ;  $p=.647$

## Bibliografia

- AAVV. Consensus Conference (a cura di P. Pancheri). Linee guida per il trattamento psicofarmacologico del disturbo ossessivo-compulsivo. *Rivista di Psichiatria* 1997; 32: 174-187.
- Albert U, Bergesio C, Pessina E, Maina G, Bogetto F. Management of treatment resistant obsessive-compulsive disorder: algorithms for pharmacotherapy. *Panminerva Medica* 2002; 44(2): 83-91.
- Albert U, Maina G, Aguglia E, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1004-1009.
- Albert U, Maina G, Forner F, Bogetto F. Cognitive-behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder patients partially unresponsive to SRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(suppl 4): S357.
- Åberg-Wistedt A, Ågren H, Ekselius L, et al. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(6): 645-652.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 115-119.
- Bakish D, Hooper CL, Thornton MD, Wiens A, Miller CA, Thibaudeau CA. Rapid onset: an open study of the treatment of major depressive disorder with nefazodone and pindolol combination therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(2): 91-97.
- Benazzi F. Weight gain in depression remitted with antidepressants: pharmacological or recovery effect? *Psychoter Psychosom* 1998; 67: 271-274.
- Bissler JC, Lane RM, Flament MF, and the Franco-Belgian OCD Study Group. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur. Psychiatry* 1997; 12: 82-93.
- Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 15(3): 217-222.
- Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 16-23.
- Bogetto F, Albert U, Maina G. Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder: efficacy and tolerability of a rapid titration regimen. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 181-186.
- Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatr Res* 2000;

96: 91-98.

- Bordet R, Thomas P, Dupuis B. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Reseau de Recherche et d'Experimentation Psychopharmacologique. Am J Psychiatry* 1998; 155: 1346-1351.
- Bystritsky A, Ackerman A, Rosen RM, et al. (2001) Augmentation of SSRI response in refractory OCD using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. Presented at the 5<sup>th</sup> International Obsessive-Compulsive Disorders Conference, Sardinia, Italy, March 29-April 1.
- Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 48: 730-738.
- Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Martin J, Murphy DL. Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 480-481.
- Crocq MA, Leclercq P, Guillon MS, Bailey PE. Open-label olanzapine in obsessive-compulsive disorder refractory to antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 2002; 63(11): 1046-1047.
- Croft H, Settle E Jr, Houser T, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21: 643-658.
- D'Amico G, Cedro C, Muscatello MR, et al. Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(4): 619-623.
- Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 165-169.
- De Haan E, van Oppen P, van Balkom AJ, et al. Prediction of outcome and early vs. late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 354-361.
- De Jonghe F, Ravelli DP, Tuynman-Qua H. A randomized, double-blind study of fluoxetine and maprotiline in the treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 62-67.
- Delgado PL, Goodman WK, Price LH, et al. Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 762-765.
- Denys D, De Geus F, Van Megen H, Westenberg HGM. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine augmentation in patients with obsessive-compulsive disorder resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacology* 2003; 13(suppl 4): S361.

- Denys D, Van Megen H, Westenberg HGM. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(8): 700-703.
- Doogan DP, Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 217-222.
- Dunbar G, Steiner M, Bushnell WD, et al. Long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5(3): 372.
- Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, Goetz D, Klein DF. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 918-924.
- Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 11): 37-41.
- Fava M, Judje R, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11):863-867.
- Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988; 26: 265-271.
- Fernstrom MH, Krowinski RL, Kupfer DJ. Chronic imipramine treatment and weight gain. *Psychiatry Res* 1986; 17: 269-273.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P), version 2.0. New York, NY: Biometric Research, New York State Psychiatric Institute; 1995.
- Frank E, Kupfer DJ, Buhari A, et al. Imipramine and weight gain during the long-term treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1992; 26: 65-72.
- Francobandiera G. Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 2001; 46(4): 356-358.
- Frenkel A, Rosenthal J, Nezu A, Winston A. Efficacy of long-term fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *The Mount Sinai J Medicine* 1990; 57: 348-352.
- Fux M, Benjamin J, Belmaker RH. Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind, cross-over study. *Int J Psychopharmacol* 1999; 2(3): 193-195.
- Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9): 1219-1221.
- Garland EJ, Remick RA, Anastasios PZ. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(5): 323-330.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006-1011.



- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, II: validity. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 1012-1016.
- Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 21-29.
- Goodman WK, McDougle CJ, Barr LC, et al. Biological approaches to the treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54(suppl.6): 16-26.
- Grady TA, Pigott TA, L'Eureux F, et al. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 818-821.
- Greist HJ. An integrated approach to treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53(suppl.4): 38-41.
- Greist HJ, Chouinard G, DuBoff E, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-295.
- Greist HJ, Jenike MA, Robinson D, et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 195-204.
- Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1998; 173(suppl.35): 64-70.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. A 1-year, double-blind, placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 57-65.
- Hamlin CL, Fallon BA, Liebowitz MR. Donepezil in obsessive-compulsive disorder striatal subtypes: asymmetry phobic arrangers. In: *New Research Program and Abstracts of the 152<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999: May 15-20.
- Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clonazepam treatment of obsessions and compulsions. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(4): 158-161.
- Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(6): 420-430.
- Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 6): 20-29.
- Hollander E, DeCaria CM, Schneier F, et al. Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 119-123.
- Hollander E, Fay M, Liebowitz MR. Clonidine and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 388-389.

- Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, et al. Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 546-550.
- Hollander E, Rossi NB, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6(4): 397-401.
- Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, Alterman I, Kilts C, Linnoila M. Obsessive-compulsive disorder. A double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40(6): 605-612.
- Iwata Y, Kotani Y, Hoshino R, Takei N, Iyo M, Mori N. Carbamazepine augmentation of clomipramine in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(7): 528-529.
- Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56: 423-429.
- Jenike MA. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, eds. *Obsessive-compulsive disorders: theory and management*. Chicago: Year Book Medical Publishing. 1990; 249-282.
- Jenike MA. Management of patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder. In: Pato MT, Zohar J, eds. *Current treatments of obsessive-compulsive disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1991; 135-155.
- Jenike MA. Drug treatment of obsessive-compulsive disorders. In: *Obsessive-compulsive disorders. Practical management*. Third edition. (Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, eds), St. Louis: Mosby, 1998; pp. 469-532.
- Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(9): 1261-1264.
- Joffe TR, Levitt AJ, Sokolov STH, et al. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: 114-115.
- Judd FK, Chua P, Lynch C, et al. Fenfluramine augmentation of clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 1991; 25: 412-414.
- Kampman M, Keijsers GPJ, Hoogduin CAL, Verbraak MJPM. Addition of cognitive-behavior therapy for obsessive-compulsive disorder patients non-responding to fluoxetine. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 314-319.
- Kawahara T, Ueda Y, Mitsuyama Y. A case report of refractory obsessive-compulsive disorder improved by risperidone augmentation of clomipramine treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54(5): 599-601.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacol* 1998; 136: 205-216.

- Koran LM, Hackett E, Rubin A, et al. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 88-95.
- Koran LM, Pallanti S, Paiva RS, Quercioli L. Pulse loading versus gradual dosing of intravenous clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8(2): 121-126.
- Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 514-517.
- Koran LM, Saxena S. Issues and strategies in treating refractory obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums* 2000; 5(6) suppl 4: 24-31.
- Koran LM, McElroy SL, Davidson JRT, et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 121-129.
- Kronig MH, Apter J, Asnis G, et al. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19(2), 172-176.
- Kumar TC, Khanna S. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 2000; 34(3): 527-528.
- Kupfer DJ, Coble PA, Rubinstein D. Changes in weight during treatment for depression. *Psychosom Med* 1979; 41: 535-544.
- Lecrubier Y, Judge R, et al. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 153-160.
- Leonard HS, Swedo SE, Lenane MC, et al. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 922-927.
- Leonard HL, Topol D, Bukstein O, et al. Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 792-794.
- Levine R, Hoffman JS, Day Knepple E, Kenin M. Long-term fluoxetine treatment of a large number of obsessive-compulsive patients. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 281-283.
- Li X, Jackson WT, Baxter LR. Risperidone versus haloperidol augmentation in SRI refractory obsessive-compulsive disorder: clinical and neurocognitive effects. Presented at the 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the ACNP, December 12-16, 1999, Acapulco, Mexico.
- Lopez-Ibor JJ, Saiz J, Cottraux J, et al. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 111-118.
- Mackle M, Kocsis J. Effects on body weight of the SSRI citalopram. In: *Scientific Abstracts of the 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*; Dec 14-18, 1998; Las Croabas, Puerto Rico. Abstract 56: 204.

- Maina G, Albert U. trattamento a lungo termine del disturbo ossessivo-compulsivo. In: P.Pancheri (a cura di). Il punto su: il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo. Scientific Press, Firenze, 1998: 147-185.
- Maina G, Albert U, Bogetto F. Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in OCD. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 33-38.
- Maina G, Albert U, Bogetto F. Venlafaxine in treatment resistant OCD patients: a single-blind, randomised, controlled study versus clomipramine and citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(suppl. 2): S66.
- Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, accepted, in press.
- Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. Antipsychotic augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued? *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 23-28.
- Marazziti D, Dell'Osso L, Gemignani A, Ciapparelli A, Presta S, Di Nasso E, Pfanner C, Cassano GB. Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 215-219.
- Marazziti D, Pallanti S. Effectiveness of olanzapine treatment for severe obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1834-1835.
- March J, Frances A, Carpenter D, Kahn D, eds. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(suppl.4).
- Marusic A, Farmer A. Antidepressant augmentation with low-dose olanzapine in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 567.
- Mathew SJ, Simpson HB, Fallon BA. Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 2000; 30(11): 699-708.
- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801.
- McDougle CJ, Fleischman RL, Epperson CN, Wasyluk S, Leckman JF, Price LH. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56: 526-528.
- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, et al. (2000) A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57: 794-801.
- McDougle CJ, Fleischman RL, Epperson CN, et al. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 526-528.

- McDougle, Goodman WK, Leckman JF, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 647-649.
- McDougle, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51: 302-308.
- McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, Heninger GR. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 652-654.
- McDougle CJ, Price LH, Goodman WK. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol*. 1991; 11: 175-184.
- McDougle CJ, Walsh KH (2001) Treatment of refractory obsessive-compulsive disorder. In: *Obsessive-compulsive disorder: a practical guide*. (Fineberg N, Marazziti D, Stein DJ, eds), London: Martin Dunitz, pp. 135-152.
- Metin O, Yazici K, Tot S, Yazici AE. Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(6): 463-467.
- Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1170-1176.
- Mohr N, Vythilingum B, Emsey RA, Stein DJ. Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 37-40.
- Montgomery S, Bullock T, Fineberg N, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in OCD. *Clin Neuropsychopharmacol* 1992; 15: 255-256.
- Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedergaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg, and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(2): 75-86.
- Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, et al. (1993) A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol* 3 (2): 143-152.
- Moon CA, Jesinger DK. The effects of psychomotor performance of fluvoxamine versus mianserine in depressed patients in general practice. *Br J Clin Practice* 1991; 45: 259-262.
- Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PD. Pindolol-augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 437-439.
- Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, et al. Long-term pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(1): 4-10.
- Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the

- treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 1-5.
- Mundo E, Guglielmo E, Bellodi L. Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 219-224.
  - Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(2): 69-76.
  - Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354(9189): 1526 (letter).
  - Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003; 52(6): 1263-1272.
  - Nuttin BJ, Gabriels LA, van Kuyck K, Cosyns P. Electrical stimulation of the anterior limbs on the internal capsules in patients with severe obsessive-compulsive disorder: anecdotal reports. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14(4): 267-274.
  - O'Reardon JP, Amsterdam JD. Overview of treatment-resistant depression and its management. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA. *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001: 30-45.
  - Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(2): 181-191.
  - Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(9): 796-801.
  - Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999; 14(2): 101-106.
  - Pato MT, Pigott TA, Hill JL, Grover GN, Bernstein S, Murphy DL. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148(1): 127-129.
  - Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, et al. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1521-1525.
  - Perez V, Soler J, Puigdemont D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 375-379.
  - Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Cassano GB. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 297-301.

- Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, et al. A controlled comparison of adjunctive lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 242-248.
- Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, et al. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992; 12: 11-18.
- Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, Hill JL, Murphy DL. A controlled trial of clonazepam augmentation in OCD patients treated with clomipramine or fluoxetine. In: *New Research Program and Abstracts of the 145<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1992: 82 (Abstract NR 144).
- Posternak MA, Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 135-142.
- Potenza MN, Wasyluk S, Longhurst JG, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(5): 423-424.
- Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1283-1285.
- Rasmussen SA, Eisen LJ, Paro MT. Current issues in the pharmacologic management of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(suppl): 4-9.
- Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(6): 309-316.
- Rauch SL, Jenike MA. Management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: concepts and strategies. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B, eds. *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 1994.
- Rauch SL, O'Sullivan RL, Jenike MA. Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of ten cases. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(1): 81-83.
- Ravindran AV, Bergeron R, Hadrava V, et al. A 6-month double-blind parallel study of sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2000; 3(suppl 1): S240.
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull*. 1996; 32(4): 677-682.
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, et al. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 167-173.
- Ravizza L, Maina G, Bogetto F, Albert U, et al. Long-term treatment of obsessive-compulsive

- disorder. *CNS Drugs* 1998; 10(4): 247-255.
- Romano S, Goodman W, Tamura R, et al. Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 46-52.
  - Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medication. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 21): 16-19.
  - Salmeron JM, Alcantara AG, Barcia D. Combination of risperidone and serotonergic antidepressant in refractory obsessive-compulsive disorder. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998; 26(6): 399-402.
  - Sasson Y, Zohar J, Chopra M, et al. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 12): 7-10.
  - Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: 303-306.
  - Seedat S, Stein DJ. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(6): 353-356.
  - Sevincok L, Topuz A. Lack of efficacy of low doses of quetiapine addition in refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(5): 448-450.
  - Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(9): 584-590.
  - Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 119-122.
  - Stern L, Zohar J, Cohen R, Sasson Y. Treatment of severe, drug resistant obsessive-compulsive disorder with the 5-HT<sub>1D</sub> agonist sumatriptan. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8(4): 325-328.
  - Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4): 256-260.
  - Tollefson G, Rampey A, Potvin J, et al. A multi-center investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 559-567.
  - Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon JM. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 665-670.
  - Van Noppen B, Steketee G. Family responses and multifamily behavioral treatment for obsessive-compulsive disorder. *Brief Treatment and Crisis Intervention* 2003; 3: 231-247.



- Van Noppen B, Steketee G, Pato M. Group and multifamily behavioral treatments for OCD. In: Hollander E, Stein D. (Eds.). *Obsessive-compulsive disorder: diagnosis, etiology, treatment*. New York: Marcel Dekker 1997: 331-366.
- Wade A, Overo KF, Lemming O. Weight monitoring during two long-term trials of citalopram. In: Abstracts of the 12<sup>th</sup> Congress of the European College of Neuropsychopharmacology; Sept 21-25, 1999; London, England. Abstract P.1.041: S221.
- Warneke LB. Intravenous chlorimipramine therapy in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 853-859.
- Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 524-527.
- Wheadon DE, Bushnell WD, Steiner M. A fixed dose comparison of 20, 40 or 60 mg paroxetine to placebo in the treatment of OCD. In: Abstracts of Panels and Posters, American College of Neuropharmacology 32<sup>nd</sup> Annual Meeting. Nashville, Tenn, ACN, Vanderbilt University, 1993: 193.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363.
- Yaryura-Tobias JA, Neziroglu FA. Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(7): 653-654.
- Zarate CA Jr, Kando JC, Tohen M, et al. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: 67-71.
- Zohar J, Ayuso-Gutierrez JL, D'Haenen H, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder: algorithms for pharmacotherapy. *Int J Psych Clin Pract*. 1997; 1(suppl 1): 17-23.
- Zohar J, Kasper S, Stein DJ. Pharmacotherapy on obsessive-compulsive disorder. In: Kasper S, Zohar J, Stein DJ. *Decision making in psychopharmacology*. Martin Dunitz, London, 2002: 69-80.
- Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 468-474.
- Zohar J, Sasson Y, Chopra M, et al. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. In: Maj M, Sartorius N, Okasha O, Zohar J (Eds.). *Obsessive-compulsive disorder*. London, John Wiley and Sons, 2000: 43-61.

## TERAPIA NON FARMACOLOGICA DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

### Introduzione

La terapia del DOC è stata sino agli anni settanta appannaggio quasi esclusivo di trattamenti psicoterapici, per poi cedere il passo agli interventi psicofarmacologici dapprima con l'utilizzo ad alti dosaggi di antidepressivi triciclici ad azione prevalentemente serotoninergica (clomipramina) ed in tempi più recenti al massiccio impiego di SSRI (vedi capitolo precedente).

Al momento attuale spesso il trattamento di prima scelta, soprattutto in pazienti adulti con DOC da moderato a grave, prevede la somministrazione di farmaci IRS, come anche suggerito dalle linee guida internazionali pubblicate (March et al., 1997). Tuttavia, malgrado la indubbia efficacia degli IRS, una proporzione stimabile intorno al 40-60% di pazienti DOC non risponde significativamente alla terapia farmacologica e in questi casi l'associazione con una terapia cognitivo-comportamentale (TCC) può risultare utile.

Inoltre, le tecniche comportamentali di "esposizione e prevenzione della risposta" si sono rivelate efficaci sia a breve che a lungo termine (Foa e Franklin, 2000), almeno quanto le terapie con IRS (Marks et al., 1980; Marks et al., 1988; Cottraux et al., 1990) anche in assenza di trattamenti psicofarmacologici associati, a conferma della efficacia di tale approccio nel trattamento del DOC. Successivamente sono state proposte e validate tecniche cognitive per il trattamento di sintomi ossessivo-compulsivi specifici.

Nel presente paragrafo esamineremo separatamente le tecniche comportamentali e cognitive proposte e validate per il trattamento del DOC.

### 1. Terapie comportamentali

#### 1.1 Modello concettuale di riferimento

Le *terapie comportamentali* traggono il loro presupposto teorico dal ruolo dell'apprendimento, inteso come l'insieme degli atti e dei cambiamenti che l'individuo struttura in rapporto agli stimoli ambientali e alle sue esperienze, atti e cambiamenti che vengono successivamente tradotti ed immagazzinati in forma di tracce mnestiche (engrammi).

Accanto a un apprendimento innato, che sta alla base dell'attaccamento, (tipico quello della prole ai genitori [imprinting]), vi sono diversi tipi di apprendimento per condizionamento (classico, o pavloviano e operante o skinneriano) e un apprendimento per imitazione. Non rientra negli scopi di questo capitolo una trattazione esaustiva delle teorie dell'apprendimento. Tuttavia meritano un cenno, per la loro rilevanza ai fini della comprensione dei modelli comportamentali del DOC, il condizionamento classico e quello operante.

Secondo il modello dell'apprendimento per condizionamento classico, uno stimolo neutro (incondizionato) che normalmente non determina una risposta comportamentale diventa in grado di determinarla (diventa allora stimolo condizionato) allorchè è presentato ripetutamente in associazione ad uno stimolo inizialmente in grado di determinare tale risposta. Secondo il modello dell'apprendimento per condizionamento operante sono le conseguenze di una risposta comportamentale a modulare la frequenza con cui un soggetto risponde ad uno stimolo (detto discriminativo) con tale comportamento. Se la risposta comportamentale è gratificante (conseguenze positive, ad esempio, o evitamento di uno stato affettivo connotato negativamente) essa viene rinforzata in quanto ha dato modo di ottenere una ricompensa. A questo punto la risposta verrà replicata ogni qual volta si manifesteranno analoghe condizioni-stimolo.

In questo senso anche i comportamenti patologici e le reazioni affettive negative del soggetto (es. ansia) possono essere considerati come reazioni apprese e hanno un significato di adattamento non adeguato. La terapia mira quindi a modificare, sempre attraverso un processo di apprendimento, comportamenti selezionati in virtù delle loro conseguenze immediate per il soggetto.

Il modello comportamentale del DOC si è sviluppato a partire dalla teoria dei due fattori proposta da Mowrer (1960) per spiegare l'acquisizione e il mantenimento delle fobie e dei comportamenti di evitamento. La fobia sarebbe acquisita attraverso un processo di apprendimento per condizionamento classico e mantenuta attraverso un processo di apprendimento per condizionamento operante allorchè l'individuo impara a ridurre gli stimoli aversivi inizialmente con comportamenti di fuga, quindi con comportamenti di evitamento. Maggiore è l'intensità dello stimolo aversivo (incondizionato) inizialmente associato, maggiore è la difficoltà ad estinguere un comportamento di evitamento rispetto allo stimolo condizionato.

L'applicazione di tale modello generale al DOC è stata formulata da Meyer nel 1966; secondo il modello comportamentale nel caso del disturbo ossessivo-compulsivo, le ossessioni, non diversamente dalle fobie, possono strutturarsi, inizialmente, a seguito dell'associazione di un segnale o stimolo neutro con un evento sgradevole o traumatico (ad es. un oggetto innocuo può essere associato con pensieri o immagini "pericolosi" assumendo un valore intensamente ansiogeno). Secondo Beech (1974), in particolare, una anomala attivazione interna di un soggetto predisposto a sviluppare un DOC verrebbe ad essere associata ad uno stimolo esterno (ad es. lo sporco) o interno (un pensiero aggressivo, ad esempio) secondo un processo di pseudo-condizionamento. Comunque acquisita tale associazione, le ossessioni determinano una risposta ansiosa cui l'individuo con DOC, per una difficoltà biologicamente determinata, non riesce ad abituarsi (*habituation*) (cioè una risposta ansiosa che si spegne, si riduce autonomamente con estrema difficoltà e lentezza). Il paziente con DOC impara, quindi, che l'unico modo per evitare lo stato ansioso, dal momento che non ha mai sperimentato una spontanea riduzione dell'ansia, consiste nella messa in atto di un comportamento (o una sequenza di atti mentali) che riducono l'ansia (ad esempio un rituale di pulizia o di controllo). In un secondo tempo si attuano e si

ripetono, in situazioni simili che espongono all'oggetto o situazione stimolo in questione, anche comportamenti di evitamento o strategie di fuga allo scopo di ridurre l'angoscia (Mowrer, 1960; Foa e Kozak, 1986).

Centrale in tale modello è l'idea di un difetto costituzionale del processo di *habituation* all'attivazione fisiologica (correlati somatici dell'ansia) indotta dalle ossessioni, e del mantenimento per condizionamento operante delle sequenze comportamentali o mentali atte a ridurre l'ansia (compulsioni).

L'applicazione pratica in termini terapeutici di tale modello consiste nella terapia con le tecniche della esposizione e prevenzione della risposta.

## **1.2 Tecniche comportamentali**

A grandi linee la terapia comportamentale è composta da tecniche di esposizione, finalizzate al trattamento delle ossessioni, e da tecniche di prevenzione della risposta, che mirano alla cura delle compulsioni. Tale approccio tecnico appare correntemente costituire la componente fondamentale ed imprescindibile di una terapia comportamentale e trova la sua prima codificazione nei lavori di Meyer (1966), che fu il primo a riportare l'efficacia della ERP (exposure and response prevention) nella cura del DOC. Verranno qui di seguito presentate alcune delle tecniche comportamentali di comune impiego nel trattamento del DOC. Si rimanda ad un paragrafo successivo la trattazione esaustiva delle evidenze di efficacia delle singole tecniche esposte e la trattazione delle variabili specifiche che ne condizionano e modulano l'efficacia.

L'insieme delle tecniche comportamentali efficaci nel trattamento del DOC prende il nome di Esposizione e Prevenzione della Risposta (ERP). Con il termine Esposizione si intende un insieme di tecniche comportamentali che richiedono al paziente di esporsi volontariamente alle idee o situazioni disturbanti o che provocano ansia. L'esposizione mira a permettere lo spontaneo decadimento (*habituation*) della risposta condizionata ansia, acquisita per condizionamento classico. Con il termine Prevenzione della Risposta si denomina una tecnica comportamentale che prevede che il paziente sia istruito a non mettere in atto i suoi rituali comportamentali o mentali e a tollerare l'ansia che deriva dalle ossessioni. La prevenzione della risposta mira ad ottenere l'estinzione della risposta condizionata compulsione, acquisita e mantenuta per condizionamento operante.

### **1.2.1 Tecniche di esposizione**

#### *Esposizione graduata*

Il principio generale su cui si basa la tecnica della esposizione graduale in vivo è quello della

*habituation* della risposta ansiosa allorchè il paziente è ripetutamente esposto per lungo tempo allo stimolo che ha scatenato l'ansia; in pratica il paziente è istruito ad esporsi ad uno stimolo ansiogeno e a tollerare l'ansia senza mettere in atto evitamenti o fughe fino a che l'ansia si riduca spontaneamente. Il paziente con DOC ha un difetto consistente in una maggiore difficoltà nell'*habituation*, tale per cui non ha mai sperimentato in condizioni naturali una spontanea riduzione dell'ansia.

La scelta delle situazioni fobiche cui progressivamente esporre il soggetto deriva dalla attuazione di una gerarchizzazione che utilizza per ciascuna situazione un punteggio espresso in SUD (unità soggettive di disagio). Il paziente è istruito ad esporsi scegliendo per prime le situazioni a minor componente di disagio per poi, ottenuta una desensibilizzazione, passare progressivamente a quelle più complesse. Le sedute, della durata di 1 ora circa, dovrebbero concludersi con l'ottenimento di una parziale desensibilizzazione da uno o più stimoli, l'ultimo dei quali viene ripreso nella seduta successiva.

In teoria il numero di sedute previsto per affrontare interamente la scala delle situazioni temute dovrebbe essere all'incirca di 15-20 sedute, la realtà clinica spesso richiede tempi diversi stante la necessità di personalizzare l'intervento sulle numerose variabili che determinano il quadro clinico di un paziente.

Per poter ottenere una reale adesione al programma terapeutico, che in fondo richiede uno sforzo considerevole al paziente in quanto figura altamente attiva nello svolgimento del programma, è indispensabile un supporto motivazionale costante e la rassicurazione (specie nelle fasi iniziali) che l'esposizione alle situazioni temute porterà progressivamente ad una riduzione dell'ansia.

E' peraltro vero che l'aver sperimentato direttamente una attenuazione del disagio diverrà nel prosieguo della terapia una formidabile spinta per il paziente a proseguire nel percorso terapeutico. Il lavoro di esposizione svolto in studio andrà integrato con l'assegnazioni di homeworks non meno importanti del lavoro svolto con il terapeuta.

### *Flooding e implosione*

Sono tecniche comportamentali in buona sostanza sovrapponibili che, contrariamente a quelle precedentemente descritte, si caratterizzano per una esposizione "massiva" agli stimoli ossessivi.

La teoria presuppone un processo di estinzione del condizionamento classico in quanto il paziente viene esposto allo stimolo che genera ansia (condizionato), senza la presenza dell'evento che aveva in origine sviluppato il disturbo (incondizionato).

La tecnica consiste nell'esporre il paziente in vivo (*flooding*) o in immaginazione (implosione) alle situazioni che massimalmente gli procurano ansia senza alcuna copertura o gradualità, per un periodo prolungato (1-2 ore circa) al fine di ottenere il superamento del picco di massima ansia con conseguente caduta progressiva della stessa fino alla completa estinzione.

Appare evidente come queste tecniche non siano di facile applicazione per l'ovvia difficoltà a motivare il paziente e a mantenerne la compliance nel tempo.

Fondamentale, nel caso in cui si scelga di impiegare la tecnica del flooding o della implosione come tecnica di esposizione, è non interrompere la seduta a meno che non si sia verificata una netta riduzione dell'ansia. E' necessario allora programmare sedute di durata anche considerevole, perchè altrimenti si rischia di sensibilizzare anzichè ridurre la quota ansiosa del paziente.

### **1.2.2 Prevenzione della risposta**

E' la metodica comportale per la cura delle compulsioni e consiste sostanzialmente nell'impedire l'attuazione delle risposte ritualistiche indotte dagli stimoli ossessivi.

La base teorica di questa tecnica è legata al processo di estinzione del condizionamento operante; in altri termini la progressiva constatazione da parte del paziente di riuscire a tollerare l'ansia scatenata dall'ossessione senza l'obbligatorietà ad attuare strategie compulsive ne svilisce l'utilità con conseguente progressiva scomparsa dell'attuazione.

Di fatto, come già ripetutamente accennato, la descrizione separata delle tecniche di esposizione e di prevenzione della risposta è più dettata da criteri di tecnica descrittiva, piuttosto che da logica clinica. Infatti la terapia comportamentale usata comunemente è basata sulla attuazione contemporanea di un intervento sia sulle ossessioni che sulle compulsioni, con la combinazione delle due tecniche della esposizione e della prevenzione della risposta (vedi paragrafo sulle variabili tecniche associate all'efficacia del trattamento).

Tecnicamente l'attuazione di questa metodica richiede l'utilizzo della scala di gerarchizzazione delle ossessioni e compulsioni di cui avevamo scritto nell'assessment, per indurre il paziente a resistere dall'attuare le compulsioni partendo da quelle meno necessarie fino a quelle vissute come indispensabili.

### **1.2.3 Variabili del trattamento comportamentale (esposizione e prevenzione della risposta)**

In tale paragrafo ci proponiamo di analizzare alcune delle variabili che sono state studiate riguardo alle tecniche comportamentali descritte precedentemente. In particolare analizzeremo le variabili associate alle tecniche comportamentali che da lunghi anni sono oggetto di riflessione da parte degli studiosi e hanno ricevuto validazioni in studi controllati.

*Esposizione, prevenzione della risposta o entrambe?*

Meyer (1966) fu il primo a mettere a punto una terapia cognitivo-comportamentale efficace nel trattamento di alcuni pazienti DOC; i pazienti con compulsioni di lavaggio erano istruiti a non

lavarsi e nello stesso tempo si chiedeva loro di toccare ripetutamente oggetti considerati contaminati, in modo tale da indurre ossessioni di contaminazione. Tale tecnica, che prese il nome di esposizione e prevenzione della risposta, è stata negli anni successivi validata e perfezionata e risulta essere una componente fondamentale della terapia cognitivo-comportamentale del DOC. Secondo il modello comportamentale, l'esposizione dovrebbe servire a ridurre l'ansia associata alle ossessioni (*habituation*), mentre la prevenzione della risposta dovrebbe permettere l'estinzione del comportamento appreso ritualistico che serve a ridurre immediatamente l'ansia indotta dalle ossessioni. L'esposizione prolungata dovrebbe quindi agire sulle ossessioni, mentre la prevenzione della risposta dovrebbe agire sulle compulsioni, ciascuna tecnica agendo quindi in maniera differenziata sui sintomi ossessivo-compulsivi. Alcuni studi specifici sono stati condotti per validare questi assunti e hanno confermato le ipotesi precedenti: sia in studi condotti in aperto sia in studi controllati è stato dimostrato che l'ansia derivante dalle ossessioni viene ridotta principalmente mediante la tecnica dell'esposizione prolungata, mentre le compulsioni sono ridotte principalmente attraverso la tecnica della prevenzione della risposta (Foa et al., 1980), mentre la combinazione di entrambe queste tecniche psicoterapiche consente di ridurre sia le ossessioni sia le compulsioni.

In conclusione, è necessario che la terapia cognitivo-comportamentale del DOC sia condotta impiegando l'esposizione prolungata agli stimoli ansiogeni e la prevenzione della risposta.

#### *Esposizione prolungata o breve?*

La durata ottimale delle sedute di esposizione agli stimoli o alle situazioni temute, generatrici di ansia, è stata studiata accuratamente. In studi clinici non controllati condotti alcuni anni fa è stato dimostrato che una esposizione prolungata della durata di 80 minuti era significativamente più efficace nel ridurre l'ansia associata alle ossessioni di una serie ripetuta di brevi esposizioni (8 esposizioni ripetute della durata di 10 minuti ciascuna)(Rabavilas et al., 1976). Attualmente si ritiene che la durata ottimale delle sedute di esposizione sia di almeno 1 ora e mezza, tempo ritenuto necessario perchè avvenga il fenomeno della *habituation*, che si ritiene compromesso (perchè più lento) nei pazienti con DOC (Foa e Franklin, 2000). L'esposizione prolungata e ripetuta fornisce al paziente informazioni corrette circa la possibilità della riduzione spontanea dell'ansia, informazioni che servono a correggere errori di valutazione appresi da lungo tempo secondo i quali l'unico modo per ridurre l'ansia derivante dalle ossessioni è la messa in atto di compulsioni (mentali o comportamentali)(Foa e Kozak, 1986). Anche se studi specifici hanno indicato in 90 minuti la durata ottimale della esposizione continua, occorre sottolineare che il paziente deve essere invitato ad esporsi anche per periodi più lunghi se non sperimenta una caduta significativa dell'ansia entro tale periodo di tempo, così come deve essere istruito sulla possibilità di interrompere le seduta anche prima dei 90 minuti se tale riduzione dell'ansia è avvenuta in

tempi più brevi. Qualora, infatti, il paziente non sperimenti una riduzione significativa dell'ansia in una condizione di esposizione e interrompa prematuramente la seduta con la messa in atto della compulsione, si verificherebbe il fenomeno opposto a quello ricercato con il trattamento comportamentale, vale a dire si sensibilizzerebbe il paziente alla specifica situazione di esposizione.

Inoltre, perchè una terapia comportamentale risulti efficace è necessario che il paziente sperimenti il fenomeno della *habituation* (cioè della riduzione spontanea dell'ansia) sia all'interno della sessione di esposizione sia tra sedute diverse di esposizione (in questo caso sperimenterà che il picco d'ansia per ciascuna situazione di esposizione, misurato in SUD, diminuisce con la ripetizione dell'esposizione stessa)(Kozak et al., 1988).

#### *Esposizione graduale o flooding?*

Studi sperimentali hanno validato entrambe queste tecniche nel trattamento del DOC. Hodgson e colleghi (1972) hanno confrontato direttamente tra loro le due tecniche di esposizione agli stimoli fobici in un gruppo di pazienti washers, chiedendo ad alcuni pazienti di esporsi gradualmente secondo una gerarchia di stimoli progressivamente più ansiogeni e ad altri di esporsi immediatamente agli stimoli più invalidanti (*flooding*). Entrambe le modalità di esposizione sono risultate efficaci alla fine del trattamento, senza differenze significative di risposta. I pazienti, tuttavia, hanno riferito di essere maggiormente a loro agio seguendo una esposizione graduale. Benchè quindi sia in teoria possibile utilizzare nel DOC anche la tecnica del *flooding*, appare consigliabile programmare una esposizione graduale secondo una gerarchia di situazioni/stimoli precedentemente concordata con il paziente (tra l'altro senza inserire durante l'esposizione elementi non programmati); questa seconda modalità permette una maggiore compliance dei pazienti alle indicazioni della terapia cognitivo-comportamentale (Foa e Franklin, 2000).

#### *Ruolo del modeling nell'esposizione*

I risultati circa un possibile ruolo positivo del modeling nella seduta di esposizione da parte del terapeuta sono controversi. Per modeling si intende una condizione in cui il terapeuta agisce come modello per l'esposizione (in questo caso), facendo vedere al paziente come e cosa deve, ad esempio, toccare prima di chiedere allo stesso paziente di procedere da solo. L'apprendimento per imitazione è in genere un potente strumento di apprendimento, ma non è chiaro se i pazienti che si espongono da soli, in assenza di un terapeuta, beneficino meno del trattamento cognitivo-comportamentale rispetto a quelli che si espongono da soli solo dopo avere effettuato alcune sedute durante le quali l'esposizione è stata condotta con il terapeuta come modello e in presenza del terapeuta. In alcuni studi (Rachman et al., 1973; Emmelkamp e van Kraanen, 1977) la



cosiddetta *therapist-assisted exposure* è risultata più efficace della *self-exposure*, mentre in altri no (Marks et al., 1988). Nonostante uno studio meta-analitico abbia suggerito una maggiore efficacia della *therapist-assisted exposure*, tale ipotesi rimane da validare in studi controllati (Abramowitz, 1996).

Merita un cenno, a tale proposito, il recente contributo della telemedicina al trattamento del DOC. Alcuni ricercatori hanno messo a punto un sistema di valutazione e di trattamento via computer basato sulla esposizione e prevenzione della risposta, nel tentativo di estendere i benefici della CBT al maggior numero di individui possibile (Baer et al., 1995; Baer e Greist, 1997). Tale programma di trattamento, che è gestito completamente dal paziente, è stato validato verso un trattamento guidato da un terapeuta e verso un trattamento di controllo inefficace nel DOC costituito dall'apprendimento di tecniche di rilassamento, anche se i risultati del trattamento guidato da un computer sono risultati inferiori rispetto a quello guidato da un terapeuta (Greist et al., 2002). In conclusione, quindi, tale approccio può essere considerato per pazienti che non siano in condizioni tali da ricevere un trattamento supervisionato da un terapeuta.

### *Terapia individuale o di gruppo?*

La terapia comportamentale del DOC può anche essere condotta in un setting di gruppo. Esistono alcuni studi in aperto che hanno suggerito una buona efficacia della terapia comportamentale di gruppo (Enright, 1991; Krone et al., 1991; Taylor e Sholomskas, 1993; Epsie e Michelson, 1996; Van Noppen et al., 1998). Uno studio di Fals-Stewart e colleghi (1993) ha confrontato la terapia comportamentale con ERP in un setting individuale, di gruppo, verso un gruppo di controllo trattato con tecniche di rilassamento (gruppo placebo). Entrambi i gruppi che hanno ricevuto un trattamento con ERP hanno mostrato una riduzione significativa della sintomatologia ossessivo-compulsiva, anche se i pazienti trattati individualmente hanno mostrato una riduzione più veloce della sintomatologia. In conclusione si può affermare che il trattamento comportamentale di gruppo può essere una valida alternativa solo nei casi in cui non siano disponibili molti terapeuti con formazione specifica in psicoterapia comportamentale e cognitiva.

## **2. Terapie cognitive**

### **2.1 Modelli concettuali di riferimento**

I modelli cognitivi di riferimento per il DOC si rifanno storicamente a quelli proposti per i disturbi d'ansia. Esamineremo brevemente alcuni modelli concettuali di riferimento che si sono susseguiti temporalmente e che rappresentano ciascuno l'evoluzione del precedente. Tali modelli non differiscono tra loro se non per l'attenzione privilegiata data ad aspetti particolari del

funzionamento mentale dei soggetti. L'attenzione privilegiata ad alcuni aspetti si risolve, da un punto di vista terapeutico, in un utilizzo differenziato delle tecniche cognitive, che sono le stesse ma che vengono più o meno impiegate nel singolo paziente a seconda del modello concettuale di riferimento.

Il primo modello proposto da Carr (1974) si focalizzava sulla percezione non realistica della minaccia intesa come valutazione individuale di una situazione/evento in termini di implicazioni negative; secondo tale modello i pazienti con DOC sovrastimano sia la probabilità che un evento si verifichi, sia il costo (conseguenze) dell'occorrenza di un evento non desiderabile. Carr formulò questo modello sulla base degli studi di Steiner che avevano evidenziato che i pazienti con DOC si lasciavano scarsamente coinvolgere in attività potenzialmente rischiose. Secondo il modello di Carr i rituali compulsivi si sviluppano in un tentativo del soggetto di ridurre la probabilità (valutata soggettivamente) dell'esito non favorevole di un evento, cioè nel tentativo di ridurre la percezione soggettiva di minaccia (*threat*). Una volta constatato che il rituale riduce l'ansia e (secondo la loro valutazione soggettiva) allontana la minaccia, il comportamento compulsivo verrebbe mantenuto secondo un processo di rinforzo (secondo una visione in tal caso identica a quella puramente comportamentale). Tale modello, tuttavia, è stato criticato per la sua aspecificità; inoltre non è chiaro perché alcuni individui abbiano una propensione a sovrastimare la probabilità di un evento negativo e il costo in termini di conseguenze dell'evento.

A partire da tale modello McFall e Wollersheim (1979) hanno approfondito la ricerca sui fattori che influenzerebbero la sovrastima soggettiva di un esito catastrofico di un evento. Secondo tali autori, la valutazione cognitiva del potenziale minaccioso di un evento è composta da una valutazione primaria, in cui il soggetto stima il potenziale di minaccia di un evento in relazione alla percezione delle sue risorse disponibili per far fronte a tale evento, e da una secondaria, in cui l'individuo valuta le conseguenze derivanti dalla incapacità personale a far fronte alla minaccia. L'ansia, e secondariamente il comportamento compulsivo, originerebbe da questo processo cognitivo secondario. I due processi di valutazione cognitiva del potenziale di minaccia di un evento sarebbero mediati da una serie di credenze, opinioni, pensieri irrazionali che portano inevitabilmente il soggetto ad uno stato di attivazione emotivo-affettiva connotato negativamente (ansia per lo più). E' a causa di tali convinzioni che il paziente ossessivo si percepisce come incapace ad affrontare un evento a sua volta percepito come minaccioso; la compulsione, come nel modello precedente, origina nel tentativo di allontanare la catastrofe percepita come imminente. Esempi di credenze irrazionali che mediano negativamente la valutazione primaria di un evento sono le seguenti: a) bisogna essere perfetti, competenti per evitare critiche e sentirsi validi, b) fare un errore o non riuscire a raggiungere i propri obiettivi risulta invariabilmente in una punizione, c) un rituale magico può impedire un evento disastroso, d) certi pensieri e sentimenti sono inaccettabili, potenzialmente catastrofici e meritano una punizione. Esempi di idee irrazionali relative alla valutazione secondaria sono: 1) si può sempre prevenire che un evento negativo si

verificati, 2) le sensazioni di incertezza e perdita di controllo sono intollerabili, devono preoccupare l'individuo, vanno evitati il più possibile e bisogna fare qualcosa al riguardo, e così via (van Oppen e Arntz, 1994). Guidano e Liotti (1983), riprendendo il lavoro di McFall e Wollersheim, hanno sottolineato l'importanza di idee, convinzioni irrazionali che sarebbero tipiche del paziente ossessivo, alcune delle quali (competenza, certezza, bisogno di evitare ogni forma di critica) già identificate dagli autori precedentemente menzionati, mentre altre descritte per la prima volta (dovrei sempre essere molto preoccupato per potenziali pericoli, esistono le soluzioni perfette e io devo raggiungerle).

Secondo questo modello concettuale la terapia cognitiva da proporre al paziente si avvarrebbe della tecnica proposta da Ellis (1962) detta Terapia Razionale Emotiva (RET, *Rational Emotive Therapy*).

Il terzo modello, attualmente più utilizzato, è stato sviluppato da Salkovskis (1989) sulla base della formulazione del modello cognitivo della depressione di Beck. La critica mossa da Salkovskis ai modelli precedenti è quella di essere aspecifici, in quanto l'attenzione data alla sovrastima del potenziale di minaccia di un evento futuro e possibile è comune a tutti i disturbi d'ansia (disturbo di panico, fobie sociale e specifica, soprattutto).

Il riferimento concettuale generale dei trattamenti cognitivi secondo la terapia di Beck trae origine dal postulato dell'esistenza, in ogni individuo, di assunti o "schemi" di base che sono a loro volta determinati dalle diverse esperienze soggettive, ripetute e collocabili nello spazio e nel tempo. Tali postulati di base sono responsabili della genesi di pensieri automatici negativi che mediano la risposta ad ogni stimolo; in altre parole, Beck sostiene che la risposta (emotiva e comportamentale) ad ogni stimolo (pensieri, situazioni o eventi) è il risultato di un pensiero automatico negativo. I pensieri automatici negativi sono assolutamente egosintonici e vengono sperimentati dal soggetto come ragionevoli.

Il modello di Salkovskis non reputa le idee intrusive dell'ossessivo diverse da idee intrusive di soggetti normali quanto a contenuti, ma la frequenza con cui compaiono, la loro durata, il fatto che non possono essere rigettate dall'individuo e che non determinano un processo di habituation le rende patologiche nell'ossessivo. E' l'interpretazione di tali idee/stimolo che nell'ossessivo è responsabile della natura ricorrente e patologica delle idee e delle risultanti compulsioni (mentali o comportamentali). Secondo il modello proposto da Salkovskis per il DOC, le idee ossessive rappresentano uno stimolo interno che scatena una risposta ansiosa che il soggetto non riesce a estinguere secondo un processo di *habituation*. Sono i pensieri automatici negativi attivati dalle ossessioni intrusive ad essere responsabili dell'ansia e delle seguenti compulsioni. Tali pensieri automatici sarebbero, secondo Salkovskis, originati sulla base di schemi di aumentata percezione della propria responsabilità (iper-responsabilità). Questi schemi di iper-responsabilità sono stati confermati da Freeston et al. (1992) e appaiono specifici del DOC (Salkovskis, 1998). E' la percezione della propria responsabilità che fa sì che il soggetto sviluppi un DOC a fronte di un

evento percepito come potenzialmente minaccioso anziché divenire depresso o sviluppare una fobia o un panico. Salkovskis definisce questo schema di responsabilità come l'idea di avere la capacità, il potere di causare un evento gravido di conseguenze negative per se stessi o per altri per aver agito o per aver omesso di agire per prevenire tale evento. Normalmente le persone si sentono responsabili di un evento negativo quando la loro azione è causa o concausa di tale evento, mentre non si sentono responsabili (o in misura minore) quando l'evento risulta dalla mancanza di una loro azione; Salkovskis ritiene che il paziente ossessivo percepisce se stesso come responsabile di un evento anche quando non ha agito per prevenire tale evento, anche se tale evento ha una possibilità infinitesimale di verificarsi nel prossimo futuro (Steketee et al., 1998).

A partire dal modello proposto da Salkovskis, una serie di studi successivi ha identificato altri domini cognitivi (o postulati o schemi cognitivi) che si possono riscontrare nei pazienti con DOC, anche se si sottolinea come non tutti siano specifici di tale patologia: oltre alla responsabilità e alla percezione della minaccia, sono stati identificati gli schemi di perfezionismo, attribuzione di una eccessiva importanza ai pensieri o fusione pensiero-azione (avere un pensiero aggressivo equivale ad aver commesso una azione aggressiva), controllo sui pensieri (è possibile ed auspicabile avere sempre un controllo totale sui propri pensieri), tolleranza della ambiguità (Freeston et al., 1996; Obsessive Compulsive Cognitions Working Group, 1997; Steketee et al., 1998).

Secondo tale modello cognitivo, la terapia del DOC inizia, seguendo la strategia generale formulata da Beck, con il reperire i pensieri automatici negativi attivati in risposta alle situazioni o pensieri/stimolo (le ossessioni) per arrivare ad identificare le distorsioni o errori cognitivi che sottendono ai pensieri automatici; in un secondo momento si propone al paziente di mettere in discussione (attraverso la tecnica della discussione socratica) tali pensieri automatici cercando di confutare la logica e/o l'utilità di credenze e convinzioni che concorrono a mantenere i sintomi.

La differenza fondamentale tra il modello di McFall e Wollersheim e quello di Salkovskis consiste nel fatto che nel primo le ossessioni sono considerate pensieri a contenuto irrazionale, di per sé già patologici, attivati in risposta a determinati eventi/stimoli, mentre nel secondo le ossessioni sono viste come fenomeni normali cui il paziente attribuisce un significato abnorme e cui pone troppa attenzione in virtù di distorsioni cognitive, sono cioè considerate come stimoli. Di conseguenza la terapia razionale emotiva mira a sostituire i pensieri irrazionali (le ossessioni) con idee più razionali e a identificare gli eventi attivanti i pensieri ossessivi, mentre la terapia secondo Beck concentra maggiormente la propria attenzione sui fattori che contribuiscono alla erronea interpretazione dei pensieri intrusivi.

## **2.2 Tecniche**

Le terapie cognitive comprendono un insieme di tecniche che hanno come ultimo scopo quello di modificare alcuni patterns di pensiero disfunzionali. Esistono alcune differenze tra le varie

tecniche. La terapia razionale emotiva (RET, Rational Emotive Therapy) di Ellis (1962) mira ad identificare le idee irrazionali che determinano stati d'animo negativi e a metterle in discussione. La terapia cognitiva di Beck (Beck e Emery, 1985), sviluppata per la depressione e poi adattata per il trattamento di altri disturbi, mira a correggere i pensieri automatici negativi e gli errori cognitivi (distorsioni cognitive) insegnando al paziente a mettere in discussione la verità o l'utilità di tali pensieri o postulati di base. La RET è stata studiata nel DOC e validata rispetto alla terapia comportamentale dal gruppo di Emmelkamp in Olanda (Emmelkamp et al., 1988; Emmelkamp e Beens, 1991), mentre l'approccio di Beck è stato sviluppato per il DOC da Salkovskis, che ha sottolineato soprattutto l'importanza di postulati di base concernenti la responsabilità. La differenza fondamentale tra i due tipi di approccio cognitivo risiede, come già sottolineato, nell'attenzione privilegiata data nel primo caso agli eventi che scatenano le ossessioni, considerate già una risposta patologica, e nel secondo ai fattori che intervengono (in senso patologico) a trasformare pensieri di per se' non patologici ma intrusivi in fenomeno patologico.

Il modello storicamente più noto è quello elaborato da Ellis della RET (Ellis, 1962), che si basa sullo schema A.B.C. (A=activating event, B=belief system, C=consequences). In sostanza le convinzioni razionali o irrazionali evidenziate al punto (B) sono quelle che applicate ad un determinato evento (A) ne determinano le conseguenze (C) sia comportamentali che emotive. Convinzioni irrazionali nel paziente con DOC hanno come conseguenza uno stato d'animo negativo (ansia), che a sua volta costringe il paziente a mettere in atto le compulsioni; la terapia cerca di portare gradualmente il paziente a sostituire una credenza irrazionale con una più razionale attraverso la tecnica della discussione socratica. È previsto, secondo tale approccio, che il paziente impari a reperire le credenze irrazionali che determinano l'ansia attraverso specifiche schede e a discriminare tra le credenze irrazionali e gli eventi reali. In seguito si insegna al paziente, attraverso esercizi ripetuti, a proporre idee o opinioni più razionali rispetto alle situazioni o pensieri stimolo, valutando l'impatto emotivo di questa sostituzione. La tecnica specifica utilizzata per mettere in discussione le idee irrazionali è quella del dialogo socratico. Il paziente è invitato ad usare lo stesso procedimento a casa, tra una sessione e l'altra, proponendo sempre una idea o opinione più razionale in sostituzione di quella irrazionale che mediava l'emergere dell'ansia.

L'intervento cognitivo secondo il modello di Beck nel DOC segue l'approccio teorico del riconoscimento dei pensieri automatici che sono generati dagli schemi o postulati di base. In altri termini A.T. Beck (1984) sostiene che i pensieri automatici che generano la reazione emotiva ad un dato evento possono non essere immediatamente disponibili alla coscienza, ma istruendo il paziente a concentrare l'attenzione su pensieri presentatisi immediatamente prima di una determinata emozione spiacevole è possibile condurli ad uno stato di coscienza. L'intervento cognitivo nel DOC consiste nel trattare e modificare i pensieri automatici, in un primo tempo, e le convinzioni o postulati di base, in un secondo momento, anche se i postulati di base possono

essere resi meno rigidi più che eliminati.

Nello specifico del DOC vengono utilizzate apposite schede che rappresentano una sorta di diario giornaliero delle situazioni che innescano pensieri e rituali, compilate per un certo periodo di tempo allo scopo di evidenziare innanzitutto i pensieri automatici negativi e quindi le distorsioni cognitive principali del paziente, sulle quali basare poi l'intervento cognitivo. Ciò dovrebbe aiutare il paziente a riconoscere più facilmente i pensieri ossessivi (stimolo), i pensieri automatici negativi (che aumentano l'ansia) e infine i pensieri neutralizzanti (assimilabili alle compulsioni, che riducono l'ansia). Una volta imparato a distinguere i pensieri automatici negativi, si chiede al paziente di mettere in discussione tali pensieri (o gli schemi di base, in una fase successiva della terapia) attraverso l'impiego di specifiche tecniche cognitive. La discussione socratica rappresenta una delle tecniche cognitive fondamentali; altre tecniche specifiche di comune impiego sono dirette a correggere 1) la sovrastima della possibilità di un evento negativo (*calcolo della probabilità cumulativa* di un evento dopo aver identificato le tappe sequenziali perché tale evento accada; si confronta quindi il valore ottenuto, di solito molto molto basso, con quello stimato inizialmente dal paziente, di solito esagerato, in modo da rendere evidente al paziente che sovrastima la possibilità che l'evento accada); 2) la sovrastima delle conseguenze dell'evento (attraverso domande ad esperti, oppure attraverso *esperimenti comportamentali*, in cui il paziente testa nella realtà la mancanza delle conseguenze temute ed esagerate dell'evento; tale tecnica va però utilizzata solo in un secondo momento); 3) la sovrastima della propria responsabilità (*tecnica della torta*: si chiede al paziente di fare una lista di tutti i fattori che contribuiscono all'evento catastrofico, quindi si disegna una torta e si chiede al paziente di attribuire per ciascun fattore una percentuale di responsabilità, iniziando dai fattori non legati all'individuo; alla fine la porzione di torta rimanente, di solito molto piccola, rappresenta una stima più realistica della responsabilità attribuibile al paziente per un evento negativo. Con questa tecnica si cerca di focalizzare l'attenzione del paziente sul contributo di altri fattori all'evento catastrofico temuto); 4) la sovrastima delle conseguenze del suo essere responsabile (*tecnica del doppio-standard*: si chiede al paziente se riterrebbe responsabile un'altra persona se fosse stata coinvolta in un evento catastrofico, senza aver contribuito attivamente all'evento; ad esempio, di fronte ad un paziente che ritiene che la sorella avrà un incidente se lui non compie il rituale, si può chiedere se ritiene responsabile un amico la cui sorella ha avuto un incidente in cui l'amico stesso non era coinvolto). Queste tecniche rappresentano alcuni esempi specificamente rivolti al trattamento del DOC (van Oppen e Arntz, 1994). Contemporaneamente il trattamento cognitivo mira ad identificare e mettere in discussione tutti gli errori o distorsioni cognitive che emergono durante la terapia cognitiva, anche se non specifici del DOC.

Un intervento di ristrutturazione cognitiva prevede come ultima tappa l'identificazione dei postulati di base e la valutazione dei pro e dei contro nel mantenere gli schemi cognitivi sottostanti al comportamento patologico.

Una critica che è stata rivolta alle terapie cognitive pure (senza cioè componenti comportamentali) consiste nella difficoltà a separare l'intervento di gestione clinica, che qualunque psichiatra preparato svolge automaticamente anche se programma un intervento esclusivamente farmacologico, dalle tecniche cognitive specifiche, che richiedono quindi una preparazione specifica del terapeuta. Questa critica porta numerosi psichiatri a rifiutare di considerare le terapie esclusivamente cognitive come terapie psicoterapiche specifiche. Tuttavia si sottolinea che la terapia cognitiva si avvale di tecniche specifiche che non fanno parte della normale gestione clinica (ad esempio la tecnica del calcolo delle probabilità cumulative di un evento negativo, che normalmente non fa parte dell'approccio clinico al paziente con disturbo ossessivo-compulsivo); piuttosto, dall'analisi degli studi di validazione delle terapie cognitive nel disturbo ossessivo-compulsivo (vedi anche paragrafo successivo) sembra di poter affermare che, senza componenti comportamentali, la terapia cognitiva appare efficace su dimensioni di ossessività più che sui sintomi ossessivo-compulsivi.

### **3. Evidenze di efficacia delle tecniche cognitivo-comportamentali**

#### **3.1 Trattamenti comportamentali**

Le tecniche di esposizione e prevenzione della risposta sono state validate in studi controllati randomizzati verso diversi trattamenti psicologici di controllo, quali le tecniche di rilassamento, istruzioni anti-espositive o l'addestramento alla gestione dello stress; uno studio recente ha inoltre controllato la terapia comportamentale verso l'assunzione di placebo (Boulougouris et al., 1973; Marks et al., 1975; Roper et al., 1975; Boersma et al., 1976; Emmelkamp e Kraanen 1977; Foa e Goldstein, 1978; Fals-Stewart et al., 1993; Lindsay et al., 1997; Kozak et al., 2000). L'ERP è risultata infine parimenti efficace rispetto ai trattamenti farmacologici in studi controllati verso clomipramina e fluvoxamina (Marks et al., 1980; Marks et al., 1988; Cottraux et al., 1993). Una review di 12 studi controllati condotta su un totale di 330 pazienti ha rilevato che l'83% di coloro che completano il trattamento comportamentale risponde secondo i criteri attualmente in uso alla fine della terapia; in altri 16 studi che riportano l'esito a lungo termine (376 pazienti, per un periodo di follow-up di 29 mesi in media) il 76% risultava ancora responder alla fine del periodo di follow-up (Foa e Kozak, 1996).

Per quanto concerne l'efficacia relativa rispetto ai trattamenti farmacologici, una serie di meta-analisi degli studi che hanno impiegato le tecniche dell'esposizione e della prevenzione della risposta sembrano suggerire che esiste una differenza rispetto ai trattamenti farmacologici a favore della terapia comportamentale (Abramowitz, 1996; Christenson et al., 1987; Cox et al., 1993; van Balkom et al., 1994); tuttavia queste meta-analisi hanno incluso molti studi non controllati, sono state condotte quando non erano disponibili alcuni degli SSRI, ed è quindi probabile che abbiano

sovrastimato l'effetto globale del trattamento.

Una ampia review condotta nel 1998 sul trattamento farmacologico e cognitivo-comportamentale del DOC (Kobak et al., 1998) ha concluso che il trattamento cognitivo-comportamentale con la tecnica dell'esposizione e della prevenzione della risposta è più efficace rispetto alla terapia farmacologica con IRS; tuttavia, se si escludevano i risultati degli studi non controllati i due trattamenti risultavano parimenti efficaci. Inoltre, i tassi di drop-out negli studi farmacologici e cognitivo-comportamentali appaiono identici (20.5% e 16.7%, rispettivamente), a conferma della sostanziale parità di *effectiveness* tra le due principali opzioni terapeutiche nel DOC.

Le stime delle percentuali di pazienti che completano un trattamento con le tecniche dell'esposizione e della prevenzione della risposta e che ne traggono un beneficio variano tra il 67 e il 90%, e quelle dei drop-out variano tra il 20 e il 25% (Rachman e Hodgson, 1980; Hafner et al., 1981; Foa et al., 1992; Greist, 1994). Nella review già citata di Kobak et al. (1998) i tassi di drop-out in terapia comportamentale erano del 20%. E' infine da sottolineare che circa il 15-25% di pazienti cui viene proposta una terapia comportamentale rifiuta di seguire tale approccio terapeutico (Greist, 1994).

### **3.2 Trattamento cognitivo**

Per quanto concerne le evidenze di efficacia dei trattamenti cognitivi principali (RET di Ellis e terapia secondo il modello di Salkovskis) sono disponibili meno dati, anche in ragione del fatto che l'approccio esclusivamente cognitivo è stato solo recentemente applicato al trattamento del DOC.

Un limite fondamentale degli studi che hanno cercato di validare le tecniche cognitive nel DOC consiste nella difficoltà nella separazione tra interventi cognitivi puri e interventi che includono componenti comportamentali (ad esempio le cosiddette prove comportamentali, in cui al paziente è chiesto di esporsi alla situazione ansiogena senza mettere in atto compulsioni per verificare l'inconsistenza dei pensieri irrazionali o disfunzionali) o, anche se in una minoranza di studi, tra interventi cognitivi e gestione clinica tout court. Alcuni studi controllati sono comunque stati condotti, anche se in numero inferiore rispetto a quelli per le tecniche comportamentali, sia verso la ERP (Emmelkamp et al., 1988; Emmelkamp e Beens, 1991; Van Oppen et al., 1995; Cottraux et al., 2001) sia verso lista di attesa (Freeston et al. 1997; Jones e Menzies, 1998). Alcuni limiti metodologici di tali studi, tuttavia, vanno sottolineati: gli studi di Van Oppen e di Cottraux includevano 'behavioral experiments' oltre a tecniche cognitive; Freeston e collaboratori hanno in realtà impiegato una terapia comportamentale, consistente nella esposizione ai pensieri ossessivi e nella prevenzione di ogni rituale mentale, associata alle tecniche cognitive specifiche; alcuni dei pazienti in lista di attesa (gruppo di controllo), infine, in realtà avevano già ricevuto sessioni di terapia comportamentale e altri assumevano farmaci antiossessivi (Freeston et al., 1997; Jones e



Menzies, 1998). Premesse queste considerazioni di ordine metodologico, necessarie per una corretta valutazione dei risultati, esaminiamo ora gli studi controllati.

Emmelkamp et al. (1988) hanno confrontato tra loro la RET e la terapia comportamentale con ERP dimostrando che sono parimenti efficaci; in uno studio successivo dello stesso gruppo (Emmelkamp et al., 1991) il trattamento combinato con la RET e la ERP non si è dimostrato più efficace delle singole componenti da sole.

La terapia cognitiva secondo il modello di Salkovskis è stata validata in uno studio verso ERP da van Oppen et al. (1995) con una particolare attenzione agli schemi cognitivi di pericolo e iper-responsabilità; in uno studio successivo (Freeston et al., 1997), controllato verso lista di attesa, la terapia cognitiva si è focalizzata su schemi cognitivi di iper-responsabilità, perfezionismo, sovrastima dell'importanza delle idee intrusive e della loro conseguenza. Anche lo studio di Cottraux et al. (2001) ha focalizzato l'intervento cognitivo sulla correzione della sovrastima del potenziale pericolo di un evento e sulla sovrastima della responsabilità personale rispetto ad un evento potenzialmente negativo, dimostrando la pari efficacia della terapia cognitiva rispetto a quella comportamentale. Lo studio di Jones e Menzies (1998), infine, ha utilizzato un programma di intervento detto 'danger ideation reduction therapy' (DIRT) dimostrandone la superiorità rispetto alla lista di attesa. Come già sottolineato, tuttavia, tale studio presenta limiti metodologici soprattutto per quanto concerne l'inclusione di pazienti già trattati con terapia comportamentale o in trattamento farmacologico nel gruppo di controllo.

Tutti gli studi condotti, in conclusione, pur con i limiti metodologici sopra ricordati, sembrano suggerire una pari efficacia rispetto alle tecniche comportamentali ed una superiore efficacia rispetto alla lista di attesa. Saranno tuttavia necessari altri studi di validazione prima di poter affermare che le tecniche esclusivamente cognitive sono efficaci nel trattamento del DOC. Un unico studio, infine, ha confrontato la terapia cognitiva con quella farmacologica, anche se in associazione alla terapia comportamentale o cognitiva (Van Balkom et al., 1998); entrambi i trattamenti (terapia cognitiva, trattamento comportamentale o fluvoxamina associata a terapia cognitiva o comportamentale) sono risultati efficaci, senza differenze statisticamente significative tra i trattamenti. Nessuno studio, a nostra conoscenza, ha ancora confrontato tra loro la terapia cognitiva e il trattamento psicofarmacologico.

Una meta-analisi condotta nel 1997 (con il limite dell'esclusione di alcuni degli studi controllati di più recente pubblicazione) conclude che il trattamento cognitivo e quello comportamentale si equivalgono (Abramowitz, 1997). Tuttavia, ci sembra opportuno segnalare, in conclusione, che le evidenze di efficacia sono ancora scarse per il trattamento esclusivamente cognitivo del disturbo ossessivo-compulsivo, sia in ragione dell'esiguità degli studi controllati condotti, sia perchè mancano studi controllati condotti verso trattamento farmacologico, sia perchè, infine, esiste una certa variabilità tra le tecniche cognitive impiegate nei diversi studi, che sebbene riconducibili a due modelli principali (RET di Ellis e ristrutturazione cognitiva secondo il modello di Salkovskis),

appaiono comunque variare da studio a studio anche in misura significativa e nella maggior parte degli studi non sono esclusivamente cognitive includendo anche aspetti comportamentali.

#### **4. Predittori di risposta alla terapia comportamentale**

Riguardo ai predittori di risposta alla terapia cognitivo-comportamentale occorre innanzitutto segnalare che si farà riferimento ai predittori di risposta alla sola terapia comportamentale consistente in Esposizione e Prevenzione della Risposta (ERP). Non esistono, infatti, studi controllati sui predittori di risposta alla terapia cognitiva.

Per quanto concerne la copresenza di depressione maggiore, i risultati degli studi sono contrastanti: i primi studi condotti in aperto segnalavano che la presenza di una sintomatologia depressiva costituiva un predittore di mancata risposta sulla dimensione ossessivo-compulsiva (Foa, 1979). Una review di dieci studi sull'argomento in cui il parametro di risposta era definito come riduzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva misurata su una scala di valutazione specifica rileva che la depressione non costituiva un predittore di scarsa risposta in sei studi, mentre in altri quattro prediceva uno scarso outcome (Steketee e Shapiro, 1995). Studi successivi hanno confermato che la depressione rappresenta un predittore di scarsa risposta alla terapia comportamentale, ma solo quando è di grado marcato (in uno studio, ad esempio, solo quando il punteggio alla BDI era superiore a 30) (Steketee et al., 2001). In tale caso la presenza di sintomi depressivi rilevanti impedisce al paziente di seguire scrupolosamente le indicazioni del terapeuta e di esporsi per tempi sufficienti agli stimoli ansiogeni senza compiere le compulsioni.

Dati preliminari sembrano altresì suggerire che la presenza di un disturbo post-traumatico da stress in comorbidità attuale rappresenta un predittore di risposta negativa alla terapia comportamentale (associata o meno alla farmacoterapia) e deve essere affrontato direttamente e parallelamente al trattamento del DOC (Gershuny et al., 2002).

Per quanto riguarda il livello di gravità della sintomatologia ossessivo-compulsiva non è stata rilevata alcuna correlazione con la risposta finale; alcuni studi, ma non tutti, hanno rilevato che il tipo di sintomatologia prevalente correla con la risposta: la presenza di rituali di controllo e lavaggio è stata associata ad una buona risposta alla ERP (Basoglu et al., 1988; Drummond, 1993; Buchanan et al., 1996). Anche se alcuni studi non hanno rilevato una correlazione tra sintomatologia prevalente e outcome della terapia comportamentale è da segnalare che la maggior parte degli studi controllati condotti con la ERP ha coinvolto pazienti con ossessioni e compulsioni di controllo e lavaggio; una review condotta su 601 pazienti trattati con ERP ha rilevato che il 74% di essi presentava solo sintomi ossessivo-compulsivi di lavaggio o controllo (Ball et al., 1996). Questo ha portato alcuni autori a domandarsi se i risultati positivi della terapia comportamentale fossero generalizzabili all'insieme dei pazienti con DOC, soprattutto a pazienti con sintomatologia diversa (ad esempio ossessioni e compulsioni di accumulo, sessuali, religiose,

ecc.). Un recente studio ha confermato che la terapia comportamentale appare particolarmente efficace (sia in termini di risposta finale sia in termini di maggiore compliance e minori interruzioni premature) in pazienti con ossessioni aggressive e compulsioni di controllo, ossessioni di contaminazione e compulsioni di lavaggio, e ossessioni di simmetria e compulsioni di ordine; i pazienti con ossessioni e compulsioni di accumulo appaiono interrompere prematuramente il trattamento in misura significativamente superiore, ed è probabile che la minore efficacia della ERP in tale sottogruppo di pazienti sia da riferire a tale fattore, mentre la terapia comportamentale sembra meno efficace in pazienti con ossessioni religiose o sessuali (Mataix-Cols et al., 2002). Uno studio sull'esito a lungo termine delle terapie farmacologiche e comportamentali nel DOC ha confermato che la presenza di ossessioni sessuali o religiose rappresenta un indicatore di scarsa risposta; tuttavia, la maggior parte dei pazienti era stata trattata sia con farmaci serotoninergici sia con ERP, per cui risulta difficile identificare l'effetto specifico di tali sintomi su ciascun tipo di trattamento (Alonso et al., 2001).

La presenza di un disturbo di personalità, infine, rappresenta un predittore di scarsa risposta alla ERP così come alla terapia farmacologica, soprattutto in caso di disturbo schizotipico o borderline (Minichiello et al., 1987; Hermesh et al., 1987; AuBuchon e Malatesta, 1994; Fals-Stewart e Lucente, 1993). In caso di concomitante disturbo di personalità può essere opportuno un trattamento specifico per tale condizione, da associare al trattamento cognitivo-comportamentale rivolto alla sintomatologia ossessivo-compulsiva (Baer e Jenike, 1992).

Appare evidente, vista la natura del trattamento comportamentale del DOC, che fondamentale è la motivazione del paziente al trattamento, che ha un impatto diretto sulla compliance alle istruzioni comportamentali; la compliance agli esercizi di ERP è il miglior predittore di risposta alla terapia comportamentale (de Araujo et al., 1996) e ogni fattore che interferisce con la motivazione del paziente al trattamento (come ad esempio una grave sintomatologia depressiva o un disturbo di personalità concomitante) si rivela essere un predittore di scarsa risposta alla ERP (Foa e Franklin, 2000).

Un importante elemento che, infine, appare rilevante ai fini dell'esito della terapia comportamentale è in funzionamento della famiglia e le interazioni della stessa con il paziente; la capacità della famiglia di invalidare i progressi fatti dai pazienti appare rilevante e costituisce, secondo Steketee (1993) uno dei più forti predittori di non risposta alla terapia comportamentale. E' quindi fondamentale associare alla terapia comportamentale del paziente un intervento psicoeducazionale rivolto alla famiglia.

## **Conclusioni**

Gli studi controllati sulla efficacia delle terapie non farmacologiche nel trattamento del DOC hanno evidenziato, quando ci si limita ai trattamenti comportamentali consistenti in esposizione e

prevenzione della risposta, una sostanziale parità di efficacia rispetto ai trattamenti psicofarmacologici. La scelta del trattamento iniziale deve tenere conto, secondo le indicazioni delle Linee Guida per il Trattamento del DOC (March et al., 1997), di altri fattori quali la gravità della sintomatologia e l'età del paziente (oltre che della disponibilità di personale addestrato alla pratica della CBT). In caso di sintomatologia di grado lieve, indipendentemente dall'età del soggetto, viene consigliata la terapia cognitivo-comportamentale, cui va associato un trattamento con IRS in caso di risposta solo parziale. Per pazienti con sintomatologia più grave, la CBT in monoterapia andrebbe riservata a bambini e adolescenti, mentre in pazienti adulti occorrerebbe sempre somministrare un trattamento psicofarmacologico con l'aggiunta eventuale di una terapia cognitivo-comportamentale. Le Linee Guida, riguardo alla tecnica cognitivo-comportamentale da impiegare per il trattamento del DOC, ritengono indispensabile componente l'esposizione e la prevenzione della risposta mentre ritengono le tecniche cognitive non indispensabili ai fini del successo della terapia. Le sedute dovrebbero essere settimanali e preferenzialmente individuali; almeno 13-20 sedute sono ritenute necessarie per ottenere un risultato soddisfacente (March et al., 1997).

Un aspetto che rimane ampiamente da investigare è costituito dalla applicabilità delle tecniche cognitivo-comportamentali nella pratica clinica giornaliera, ove la selezione dei pazienti è meno rigida ed intervengono molteplici fattori confondenti che potenzialmente interferiscono con i protocolli terapeutici. Uno studio americano di *effectiveness* della terapia cognitivo-comportamentale in un setting privato ha rilevato una quota di interruzioni premature del 27% e una percentuale di responders tra i completers dell'84%, il che equivale ad una risposta clinica del 61.5% se si considerano tutti i pazienti inizialmente reclutati, a conferma della sostanziale parità di effectiveness tra terapia cognitivo-comportamentale e psicofarmacoterapia nel DOC (Warren e Thomas, 2001).

Tuttavia alcune considerazioni conclusive ci sembrano opportune; molti degli studi esaminati in dettaglio nei paragrafi precedenti hanno preselezionato i pazienti da includere nel trattamento comportamentale, mentre gli studi farmacologici in genere prevedevano criteri meno rigidi, almeno quanto ad esordio, tipo di sintomatologia ossessivo-compulsiva e presenza/assenza di multiple ossessioni e compulsioni. E' possibile che tale preselezione dei pazienti abbia influito sulla stima delle percentuali di responders alle terapie comportamentali.

La terapia comportamentale può quindi essere un valido ed efficace strumento terapeutico in casi selezionati in cui l'esordio del disturbo sia recente, vi sia una prevalenza di compulsioni comportamentali, vi siano poche e chiare ossessioni e compulsioni da identificare come obiettivo del trattamento, e non vi siano disturbi gravi di personalità o grave depressione in comorbilità (vedi anche paragrafo successivo). L'efficacia del trattamento comportamentale diminuisce sensibilmente al crescere della complessità e della gravità del quadro clinico.

Altro problema, almeno in Italia, di notevole rilevanza è costituito dalla applicabilità reale delle

terapie comportamentali in ragione della diffusione non ottimale di tale approccio sul territorio nazionale sia per la difficoltà a reperire figure professionali specificatamente dedicate e sia per costi di tale approccio a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Per quanto concerne le tecniche cognitive, è verosimile che siano efficaci su dimensioni personologiche ossessive piuttosto che sul disturbo ossessivo-compulsivo, e che quindi possano rappresentare un valido complemento a tecniche la cui efficacia sia maggiormente dimostrata quali le tecniche comportamentali della esposizione e prevenzione della risposta.

## Bibliografia

- AACAP. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37 (suppl 10): 27-45.
- Abramowitz JS. Variants of exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Behav Ther* 1996; 27: 583-600.
- Abramowitz JS. Effectiveness of psychological and pharmacological treatment for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 44-52.
- Albert U, Forner F, Maina G, Bogetto F. La terapia cognitivo-comportamentale nel disturbo ossessivo-compulsivo farmacoresistente. *Atti del 9° Congresso della Società Italiana di Psichiatria Biologica*, Napoli, 2002, 169.
- Alonso MP, Menchon JM, Pifarrè J, et al. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioural therapy. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 535-540.
- AuBuchon PG, Malatesta VJ. Obsessive-compulsive patients with comorbid personality disorder: associated problems and response to a comprehensive behavior therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 448-453.
- Baer L, Cukor P, Jenike MA, et al. Pilot studies of telemedicine for patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1383-1385.
- Baer L, Greist JH. An interactive computer-administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 12): 23-28.
- Baer L, Jenike MA. Personality disorders in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 803-812.
- Ball SG, Baer L, Otto MW. Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder in behavioural treatment studies: a quantitative review. *Behav Res Ther* 1996; 34: 47-51.
- Basmajian JV. *Biofeedback: principles and practice for clinicians*. Williams & Wilkins, Baltimore 1979.
- Basoglu M, Lax T, Kasvikis Y, Marks I. Predictors of improvement in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 1988; 2: 299-317.
- Beck AT. *Principi di terapia cognitiva*. Astrolabio, Roma 1984.
- Beck AT, Emery G. *Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective*. Basic Books, New York, 1985.
- Beech HR. *Obsessional states*. Methuen, London 1974.
- Berg CZ, Rapoport JL, Wolff RP. Behavioral treatment for obsessive-compulsive disorder in childhood. In: Rapoport JL (ed.) *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1989: 169-185.

- Boersma K, den Hengst S, Dekker J, et al. Exposure and response prevention in the natural environment: a comparison with obsessive-compulsive patients. *Behav Res Ther* 1976; 14: 19-24.
- Boulougouris JC, Basiakos L. Prolonged flooding in cases with obsessive-compulsive neurosis. *Behav Res Ther* 1973; 11: 227-231.
- Buchanan AW, Meng KS, Marks IM. What predicts improvement and compliance during the behavioural treatment of obsessive-compulsive disorder? *Anxiety* 1996; 2: 22-27.
- Carr AT. Compulsive neurosis: a review of the literature. *Psychol Bull* 1974; 81: 311-318.
- Christenson H, Hadzi-Pavlovic D, Andrews G, Mattick R. Behavior therapy and tricyclic medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 701-711.
- Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I. Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment of obsessive-compulsive disorder: one-year followup. *Psychiatry Res* 1993; 49: 63-75.
- Cottraux J, Note I, Yao SN, et al. A randomised controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 288-297.
- Cox BJ, Swinson RP, Morrison B, Lee PS. Clomipramine, fluoxetine, behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1993; 24: 149-153.
- De Araujo LA, Ito LM, Marks IM. Early compliance and other factors predicting outcome of exposure for obsessive-compulsive disorder: results from a controlled study. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 747-752.
- De Martis D. Approccio psicoanalitico al trattamento delle nevrosi ossessive: cenni orientativi. In: Volterra V (ed.). *La psicoterapia delle nevrosi ossessive*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 1974: 11-13.
- Drummond LM. The treatment of severe, chronic, resistant obsessive-compulsive disorder: an evaluation of an inpatient program using behavioral psychotherapy in combination with other treatments. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 223-229.
- Ellis A. *Reason and emotion in psychotherapy*. Lyle-Stuart, New York, 1962.
- Emmelkamp PMG, Beens H. Cognitive therapy with obsessive-compulsive disorder: a comparative evaluation. *Behav Res Ther* 1991; 29: 293-300.
- Emmelkamp PMG, Kraanen J. Therapist-controlled exposure in-vivo: a comparison with obsessive-compulsive patients. *Behav Res Ther* 1977; 15: 491-495.
- Emmelkamp PMG, Visser S, Hoekstra RJ. Cognitive therapy versus exposure in vivo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cogn Ther Res* 1988; 12: 103-114.
- Enright SJ. Group treatment for obsessive-compulsive disorder: an evaluation. *Behav*

- Psychother 1991; 19: 183-192.
- Epsie CA, Michelson L. The group treatment of obsessive-compulsive ritualizers: behavioural management of identified patterns of relapse. *Behav Psychother* 1996; 14: 21-33.
  - Fals-Stewart W, Lucente S. An MCMI cluster typology of obsessive-compulsives: a measure of personality characteristics and its relationship to treatment participation, compliance and outcome in behavior therapy. *J Psychiatr Res* 1993; 27: 139-154.
  - Fals-Stewart W, Marks AP, Schafer J. A comparison of behavioral group therapy and individual behavior therapy in treating obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1993;181: 189-193.
  - Foa EB. Failure in treating obsessive-compulsives. *Behav Res Ther* 1979; 17: 169-176.
  - Foa EB, Franklin ME. Psychotherapies for obsessive-compulsive disorder: a review. In: Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J (Eds). *Obsessive-compulsive disorder. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry Vol.4.* John Wiley & Sons, Chichester, 2000: 93-115.
  - Foa EB, Goldstein AJ. Continuous exposure and complete response prevention in the treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Behav Ther* 1978; 9: 821-829.
  - Foa EB, Kozak MJ. Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull* 1986; 99: 20-35.
  - Foa EB, Kozak MJ. Psychological treatment for obsessive-compulsive disorder. In: Mavissakalian MR, Prien RF (eds.). *Long-term treatments of anxiety disorders.* American Psychiatric Press, Washington, DC, 1996: 285-309.
  - Foa EB, Steketee GS, Milby JB. Differential effects of exposure and response prevention in obsessive compulsive washers. *J Consult Clin Psychol* 1980; 48: 71-79.
  - Freeston MH, Ladouceur R, Gagnon F, et al. Cognitive-behavioral treatment of obsessive thoughts: a controlled study. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 405-413.
  - Freeston MH, Ladouceur R, Thibodeau N, Gagnon F. Cognitive intrusions in a non-clinical population. II. Associations with depressive, anxious, and compulsive symptoms. *Behav Res Ther* 1992; 30: 263-271.
  - Freeston MH, Rhéaume J, Ladouceur R. Correcting faulty appraisals of obsessional thoughts. *Behav Res Ther* 1996; 34: 433-446.
  - Gershuny BS, Baer L, Jenike MA, Minichiello WE, Wilhelm S. Comorbid posttraumatic stress disorder: impact on treatment outcome for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 852-854.
  - Greist JH. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(suppl 10): 60-68.
  - Greist JH, Marks IM, Baer L, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 138-145.



- Guidano VF, Liotti G. Cognitive processes and emotional disorders. New York, Guilford Press, 1983.
- Hafner RJ, Gilchrist P, Bowling J, Kalucy R. The treatment of obsessional neurosis in a family setting. *Aust NZ J Psychiatry* 1981; 15: 145-151.
- Hermesh H, Shahar A, Munitz H. Obsessive-compulsive disorder and borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 120-122.
- Hodgson RJ, Rachman S, Marks IM. The treatment of chronic obsessive-compulsive neurosis: follow-up and further findings. *Behav Res Ther* 1972; 10: 181-189.
- Hollander MD, Bienstock BA, Koran LM, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state of the art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 6): 20-29.
- Jacobson E. Progressive relaxation. Chicago Press, Chicago 1929.
- James IA, Blackburn I. Cognitive therapy with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 444-450.
- Jones MK, Menzies RG. Danger ideation reduction therapy (DIRT) for obsessive-compulsive washers. A controlled trial. *Behav Res Ther* 1998; 36: 959-970.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacol* 1998; 136: 205-216.
- Kozak MJ, Foa EB, Steketee G. Process and outcome of exposure treatment with obsessive-compulsives: psychophysiological indicators of emotional processing. *Behav Ther* 1988; 19: 157-169.
- Kozak MJ, Liebowitz MR, Foa EB. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for OCD: the NIMH-sponsored collaborative study. In: Goodman WK, Rudorfer M, Maser J (eds.). *Treatment challenges in obsessive compulsive disorder*. Erlbaum, Mahwah, 2000: 501-530.
- Krone KP, Himle JA, Nesse RM. A standardized behavioural group treatment program for obsessive-compulsive disorder: preliminary outcomes. *Behav Res Ther* 1991; 29: 627-632.
- Lindsay M, Crino R, Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 135-139.
- March J. Cognitive-behavioral psychotherapy for children and adolescents: with OCD: a review and recommendations for treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 7-18.
- March J, Frances A, Carpenter D, Kahn D (eds) *The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl.4): 1-64.
- March J, Leonard H, Swedo S. Obsessive-compulsive disorder. In: March J. (ed.). *Anxiety disorders in children and adolescents*. New York, NY, Guilford Press 1995: 251-275.
- March J, Mulle K. *OCD in children and adolescents: a cognitive behavioral treatment manual*. New York, NY, Guilford Press 1998.

- Marks IM, Stern RS, Mawson D, et al. Clomipramine and exposure for obsessive compulsive rituals : I. Br J Psychiatry 1980; 136: 1-25.
- Marks I, Hodgson R, Rachman S. Treatment of chronic obsessive-compulsive neurosis by in vivo exposure: two year follow-up and issues in treatment. Br J Psychiatry 1975; 127: 349-364.
- Marks I, Lelliot P, Basoglu M, et al. Clomipramine, self-exposure, and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. Br J Psychiatry 1988; 152: 522-534.
- Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behavior therapy: results from a controlled trial. Psychother Psychosom 2002; 71: 255-262.
- McFall ME, Wollersheim JP. Obsessive-compulsive neurosis: a cognitive-behavioral formulation and approach to treatment. Cogn Ther Res 1979; 3: 333-348.
- Meyer V. Modification of expectations in cases with obsessional rituals. Behav Res Ther 1966; 4: 273-280.
- Minichiello W, Baer L, Jenike MA. Schizotypal personality disorder: a poor prognostic indicator for behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. J Anxiety Disord 1987; 1: 273-276.
- Mowrer OH. Learning theory and behavior. New York, Wiley, 1960.
- Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. Cognitive assessment of obsessive compulsive disorder. Behav Res Ther 1997; 35: 667-681.
- Penn JV, Leonard HL. Diagnosis and treatment in children and adolescents. In: Tortora Pato M, Zohar J (eds.) Current treatments of obsessive-compulsive disorder, second edition. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2001: 109-132.
- Piacentini J. Cognitive-behavioral therapy of childhood OCD. Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 1999; 8: 599-616.
- Rabavilas AD, Boulougouris JC, Stefanis S. Duration of flooding sessions in the treatment of obsessive compulsive patients. Behav Res Ther 1976; 14: 349-355.
- Rachman S. An overview of clinical research issues in obsessive-compulsive disorders: psychological and pharmacological treatment. In: Mavissakalian M, Turner S, Michelson L (Eds.). New York, NY, Plenum Press 1985: 1-47.
- Rachman S, Hodgson RJ. Obsessions and compulsions. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1980.
- Roper G, Rachman S, Marks I. Passive and participant modelling in exposure treatment of obsessive-compulsive neurotics. Behav Res Ther 1975; 13: 271-279.
- Salkovskis P. Cognitive-behavioural factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems. Behav Res Ther 1989; 27: 677-682.
- Salkovskis P. Psychological approaches to the understanding of obsessional problems.

- In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter MA (eds.). *Obsessive-compulsive disorder. Theory, research, and treatment*. The Guilford Press, New York, 1998: 33-50.
- Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 584-590.
  - Solomon RL, Wynne LC. Traumatic avoidance learning: the principles of anxiety conservation and partial irreversibility. *Psychol Rev* 1954; 61: 353-385.
  - Steketee GS. *Treatment of obsessive compulsive disorder*. London, The Guilford Press 1993.
  - Steketee G. Social support and treatment outcome of obsessive-compulsive disorder: a nine month follow-up. *Behav Psychotherapy* 1993; 21: 211-217.
  - Steketee G, Chambless DL, Tran GQ. Effects of axis I and II comorbidity on behavior therapy outcome for obsessive-compulsive disorder and agoraphobia. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 76-86.
  - Steketee G, Frost RO, Rhéaume J, Wilhelm S. Cognitive theory and treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (eds.). *Obsessive-compulsive disorders. Practical management*. Mosby, St. Louis, 1998: 368-399.
  - Steketee G, Shapiro LJ. Predicting behavioural treatment outcome for agoraphobia and obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 1995; 15: 317-346.
  - Swedo S, Rapoport J, Leonard H, et al. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-341.
  - Taylor CJ, Sholomskas DE. Group exposure and response prevention for OCD. Paper presented at the annual meeting of the Anxiety Disorders Association of America, Santa Monica, CA, March 1993.
  - van Balkom AJL, de Haan E, Van Oppen P, et al. Cognitive and behavioural therapies alone or in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 492-498.
  - van Balkom AJL, van Oppen P, Vermeulen AWA, et al. A meta-analysis on the treatment of obsessive-compulsive disorder: a comparison of antidepressants, behavior, and cognitive therapy. *Clin Psychol Rev* 1994; 5: 359-381.
  - Van Oppen P, Arntz A. Cognitive therapy for obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1994; 32: 79-87.
  - Van Oppen P, de Haan E, Van Balkom AJ, et al. Cognitive therapy and exposure in vivo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1995; 33: 379-390.
  - Warren R, Thomas JC. Cognitive-behavior therapy of obsessive-compulsive disorder in private practice: an effectiveness study. *J Anxiety Disord* 2001; 15(4): 277-285.
  - Wolff RP, Rapoport JL. Behavioral treatment of childhood obsessive-compulsive disorder.

Behav Modif 1988; 12: 252-266.

- Wolff RP, Wolff LS. Assessment and treatment of obsessive-compulsive disorder in children. Behav Modif 1991; 15: 372-393.
- Wolpe J. The practice of behavior therapy. New York, Pergamon Press 1969.
- Zohar A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 1999; 8: 445-460.

## **CAPITOLO 3**

# **IL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO DI PERSONALITA'**

## IL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO DI PERSONALITÀ

### 1. Definizione e prevalenza nella popolazione generale

La definizione di disturbo ossessivo compulsivo di personalità (DOCP) ha subito cambiamenti notevoli dalla classificazione secondo i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, III edizione (DSM-III) a quella attuale, definita dai criteri del DSM-IV TR. Nell'attuale edizione del manuale il DOCP è contraddistinto da otto criteri, di cui soltanto tre appartengono alla vecchia edizione (perfezionismo, eccessiva dedizione al lavoro, testardaggine); sono stati eliminati il criterio che si riferisce all'indecisione e quello della coartata espressione affettiva e ne sono stati introdotti quattro nuovi (avarizia, eccessiva coscienziosità, incapacità a gettare oggetti inutili e il bisogno di fare le cose in maniera perfetta). Inoltre, nel corso degli anni, la percentuale di criteri necessari per porre diagnosi di DOCP è stata progressivamente ridotta: nel DSM-III erano necessari 4 criteri su 5 (80%), mentre nella presente edizione ne sono necessari solo 4 su 8 (50%), rendendo più facile per un paziente essere diagnosticato con questo disturbo.

#### Criteri diagnostici per il DOCP (DSM-IV-TR)

Un quadro pervasivo di preoccupazione per l'ordine, perfezionismo, e controllo mentale ed 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 (per es., è incapace di completare un progetto perchè non risultano soddisfatti i suoi standard oltremodo rigidi)
- 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 (non giustificato dall'appartenenza culturale o religiosa)
- 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
- 8) manifesta rigidità e testardaggine

Le ricerche più recenti che hanno avuto come scopo la valutazione della prevalenza dei disturbi di personalità nella popolazione generale sono basate sull'approccio categoriale del DSM-III-R, i cui criteri per la diagnosi di DOCP si avvicinano maggiormente a quelli del DSM-IV TR. Nessuna ricerca epidemiologica è stata finora condotta con i criteri del DSM-IV TR.

La frequenza del DOCP riportata dal DSM-IV TR si basa sui risultati dell'Epidemiological Catchment Area (ECA) Survey, uno studio epidemiologico di ampia portata in cui sono stati utilizzati i criteri del DSM-III che ha riscontrato una prevalenza dell'1.7%, con una distribuzione maggiore nel sesso maschile e nei soggetti con un alto livello di scolarità (Nestadt et al., 1991).

Prendiamo in considerazione adesso gli studi sulla prevalenza dei disturbi di asse II basati sulle ultime due classificazioni del DSM. Utilizzando i criteri diagnostici del DSM-III-R sono state riportate frequenze di DOCP nella popolazione generale che variano dallo 0.7% a 4.5% (vedi tabella 1). Sinha e Watson (2001), in una ricerca sui disturbi di personalità in un campione di studenti universitari, hanno riportato una prevalenza del DOCP variabile dallo 0% al 6% nei maschi (a seconda del diverso strumento utilizzato, MCMI-II, MMPI-PD o CATI) e dello 0.5% circa nelle femmine, senza differenze a seconda dello strumento impiegato.

**Tabella 1. Prevalenza del DOCP: studi condotti su campioni di popolazione generale**

<i>Autori</i>	<i>Anno</i>	<i>N. soggetti</i>	<i>Area geografica</i>	<i>Strumento</i>	<i>Criteri diagnostici</i>	<i>DOCP (%)</i>
Maier et al.	1992	452	Mainz Germania	SCID-II	DSM-III-R	2.2
Bodlund et al.	1993	133	Umea Svezia	SCID-II	DSM-III-R	4.5
Moldin al.	1994	303	Baltimora USA	PDE	DSM-III-R	0.7
Klein et al.	1995	258	New York USA	PDE	DSM-III-R	2.6
Lenzenweger et al.	1997	229	New York USA	PDE	DSM-III-R	0.0
Jackson et al.	2000	10641	Australia	IPDE	ICD-10	3.09 3.55 m 2.73 f
Torgensen al.	2001	2053	Oslo Norvegia	SIDP-R	DSM-III-R	1.9 2.6 m 1.3 f

SIDP-R= Structured Interview for DSM-III-R Personality Disorders-Revised

PDE= Personality Disorders Examination

SCID-II= Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis II Disorders

IPDE= International Personality Disorders Examination

Per quanto riguarda le ricerche basate sulla classificazione del DSM-IV, esistono degli studi in cui vengono presi in esame gruppi particolari di soggetti affetti da patologie internistiche, come nella ricerca di Moran e collaboratori (2000) in cui è stata valutata la personalità di un campione di soggetti afferenti ad un servizio di medicina di base (in attesa di intervento chirurgico); in questo campione è stata riportata una prevalenza del DOCP del 6.3%.

Un cenno a parte merita lo studio di Maggini e colleghi (2000) in cui è stato valutato un campione di 2889 studenti delle scuole superiori di età compresa tra i 16 e i 18 anni ed è stata riscontrata una frequenza di DOCP (con i criteri del DSM-III-R) del 30%. Trattandosi di una percentuale molto elevata, quale si riscontra solitamente nei campioni di pazienti con disturbi psichiatrici, si può ipotizzare che i DOCP osservati siano in realtà delle sindromi ossessivo-compulsive subcliniche o sottosoglia, peraltro molto comuni negli adolescenti soprattutto di sesso maschile (Valleni-Basile et al, 1994; Maina et al, 1999); questa sintomatologia potrebbe costituire una condizione premorbosa che incrementa il successivo rischio di sviluppare un disturbo ossessivo-compulsivo, oppure, come accade nella maggior parte dei casi, rappresentare un fenomeno normale dell'età adolescenziale destinato a esaurirsi con la crescita.

Dagli studi presi in considerazione finora la prevalenza del DOCP nella popolazione generale risulterebbe compresa tra lo 0.7% e il 4.5%.

## **2. Relazione tra DOC e DOCP**

La relazione tra Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) e DOCP riveste grande interesse, ma non è stata ancora definita con chiarezza. Sono state proposte da tempo interpretazioni differenti, e sono state considerate soprattutto due ipotesi diverse; secondo la prima (Shapiro 1965; Salzman 1968; Spacal 1989) tra DOCP e DOC esisterebbe una relazione di continuità, tale per cui la presenza dell'uno (DOCP) costituirebbe un possibile fattore predittivo dell'esordio dell'altro (DOC); postulato della seconda ipotesi è invece la sostanziale indipendenza tra i due disturbi (Slade 1974; Pollack 1979).

Una delle possibili strategie di ricerca per approfondire la natura del rapporto DOC-DOCP è valutare la frequenza della loro comorbidità, confrontando questo dato con la prevalenza del DOCP in un altro disturbo di asse I che abbia delle caratteristiche affini, ad esempio un disturbo d'ansia ben caratterizzato sul piano sintomatologico quale il Disturbo di Panico (DP).

I dati esistenti in letteratura riguardano soprattutto ricerche sulla prevalenza di tutti i disturbi di asse II in uno o più disturbi psichiatrici e sono spesso basati su campioni piuttosto ridotti di pazienti. Riportiamo le ricerche più recenti che hanno avuto come oggetto il disturbo ossessivo compulsivo e il disturbo di panico.



Per quanto riguarda la comorbidità tra DOC e DOCP i dati a disposizione sono molto variabili. Con i criteri diagnostici del DSM-III-R le frequenze di DOCP riportate variano dal 13.3% al 36%; gli studi condotti con i criteri attuali sono pochi, ma la prevalenza non sembra variare, essendo pari al 12.2% in uno studio e al 32.4% in un altro (vedi tabella 2).

Sulle ragioni di una forbice così ampia di variabilità nei dati riportati (più del 20%) si può ipotizzare che abbia inciso la diversità degli strumenti di valutazione utilizzati (SIDP-R, SCID-II, PDE, MCMI-II) o la diversità dei campioni investigati (pazienti afferenti o meno a centri specialistici, con o senza comorbidità per altri disturbi di asse I, ecc.).

Anche nel disturbo di panico le frequenze di DOCP riportate dagli autori differiscono molto. Con i criteri diagnostici del DSM-III-R le percentuali variano dal 4.8% al 18.4%, mentre al momento esiste solo una ricerca basata sulla classificazione del DSM-IV che ha evidenziato una prevalenza di DOCP del 13.9% nei soggetti di sesso maschile e del 17% nei soggetti di sesso femminile (vedi tabella 3).

L'unico studio recente che ha indagato specificamente la prevalenza del DOCP utilizzando la stessa metodologia in due campioni con disturbo ossessivo compulsivo e disturbo di panico (Diaferia et al, 1997) si basa sui criteri del DSM-III-R e riporta una significativa differenza tra le due prevalenze (30.7% nel campione di DOC e 11.4% nel campione di DP).

**Tabella 2. Prevalenza del DOCP in campioni di pazienti DOC.**

<i>Autori</i>	<i>Anno</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>Strumento di valutazione</i>	<i>Criteri diagnostici</i>	<i>DOCP (%)</i>
Stanley et al.	1990	25	SCID-II	DSM-III-R	28
Steketee	1990	26	PDQ-R	DSM-III-R	4
Sciuto et al.	1991	30	SIDP-R	DSM-III-R	3
Baer et al.	1992	59	SIDP-R	DSM-III-R	16
Maina et al.	1993	48	MCMI-II	DSM-III-R	29.2
Black et al.	1993	32	PDQ	DSM-III-R	28.1
Sanderson et al.	1994	21	SCID-II	DSM-III-R	5
Torres & Del Porto	1995	40	SIDP-R	DSM-III-R	18
Horesh et al.	1997	51	SCID-II	DSM-III-R	18
Diaferia et al.	1997	88	SIDP-R	DSM-III-R	30.7
Bejerot et al.	1998	36	KSP	DSM-III-R	36
Matsunaga et al.	1998	75	SCID-II	DSM-III-R	13.3
Matsunaga et al.	2000	94	SCID-II	DSM-III-R	16.0
Mataix-Cols et al.	2000	75	SCID-II	DSM-III-R	12.2
Samuels et al.	2000	72	SIDP-R	DSM-IV	32.4

PDQ-R= Personality Diagnostic Questionnaire Revised

SIDP-R= Structured Interview for DSM-III-R Personality Disorders-Revised

MCMI-II= Millon Clinical Multiaxial Inventory II

PDQ= Personality Diagnostic Questionnaire

SCID-II= Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis II Disorders

KSP= Karolinska Scale of Personality

**Tabella 3. Prevalenza del DOCP in campioni di pazienti con DP.**

<i>Autori</i>	<i>Anno</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>Strumento</i>	<i>Criteri diagnostici</i>	<i>DOCP (%)</i>
Sanderson et al.	1993	46 senza AF	SCID-II	DSM-III-R	9
		99 con AF			8
Hoffart et al.	1994	57 con AF	SCID-II	DSM-III-R	16
Ampollini et al.	1997	40 con DU	SIDP-R	DSM-III-R	0
		22 senza DU			5
Diaferia et al.	1997	131	SIDP-R	DSM-III-R	11.4
Langs et al.	1998	49	SCID-II	DSM-III-R	18.4
		35 con DM			14.3
Ampollini et al.	1999	42	SIDP-R	DSM-III-R	4.8
Dyck et al.	2001	29 senza AF	PDE	DSM-III-R	10.3
		201 con AF			6.5
Barzega et al.	2001	184	SCID-II	DSM IV	13.9 m
					17 f

SIDP-R= Structured Interview for DSM-III-R Personality Disorders-Revised

PDE= Personality Disorders Examination

SCID-II= Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis II Disorders

AF= Agorafobia

DM= Depressione Maggiore

Pochi studi hanno approfondito le differenze nella distribuzione dei disturbi di personalità nei disturbi psichiatrici e nella popolazione generale in relazione al genere. Secondo il DSM-IV il DOCP prevarrebbe nei soggetti di sesso maschile, così come i disturbi di personalità schizoide, schizotipico, antisociale e narcisistico; i disturbi di personalità borderline e dipendente sarebbero invece diagnosticati più frequentemente nei soggetti di sesso femminile. I dati presenti in letteratura sono controversi. Per quanto riguarda la popolazione generale, lo studio di Jackson e collaboratori (2000), effettuato con i criteri diagnostici dell'ICD-10, riporta una prevalenza significativamente più elevata dei disturbi impulsivo e anancastico nei maschi e dei disturbi ansioso e dipendente nelle femmine. Nello studio di Sinha e Watson (2001), invece, condotto con strumenti di valutazione basati sul DSM-III-R, non viene riportata una significativa differenza di prevalenza del DOCP a seconda del genere, mentre secondo la ricerca di Torgensen e collaboratori (2001), basata sugli stessi criteri, nei maschi sarebbero significativamente più diagnosticati i disturbi di personalità ossessivo-compulsivo, antisociale e passivo-aggressivo. Al momento attuale non sono note ricerche sulla popolazione generale basate sulla classificazione del DSM-IV che indagano le differenze di genere nella distribuzione dei disturbi di personalità.

Alcuni autori hanno voluto verificare se le stesse differenze di distribuzione dei disturbi di personalità riscontrate nella popolazione generale si mantengono in campioni clinici di soggetti con diagnosi di asse I. Uno studio condotto nel disturbo depressivo maggiore con i criteri del DSM-III-R riporta una frequenza significativamente maggiore del DOCP nei soggetti di sesso maschile, così come del disturbo narcisistico ed antisociale (Golomb et al., 1995), mentre secondo un altro studio, condotto con gli stessi criteri diagnostici ma su un campione di adolescenti depressi, il disturbo borderline prevarrebbe in modo significativo nel sesso femminile mentre non vi sarebbero differenze per quanto riguarda il DOCP (Grilo et al., 1996); infine, Carter e colleghi (1999), sempre in pazienti con depressione maggiore, riportano una frequenza significativamente maggiore nei maschi dei disturbi di personalità (DSM-III-R) ossessivo-compulsivo, schizotipico, paranoide, narcisistico, borderline ed antisociale. Mentre quindi da un lato sembra confermato che le stesse differenze nella distribuzione dei disturbi di personalità in accordo al genere riscontrate nella popolazione generale si mantengono in campioni con diagnosi di depressione maggiore, si conferma altresì la necessità di ulteriori studi viste le discrepanze nei risultati.

Pochi studi sono stati condotti nei disturbi d'ansia: nel disturbo ossessivo-compulsivo Matsunaga e colleghi (2000) riportano una frequenza significativamente maggiore del disturbo schizotipico nei maschi e del disturbo dipendente nelle femmine, e nessuna differenza per il DOCP. Nel disturbo di panico, il già citato studio di Barzega e collaboratori (2001), condotto con i criteri DSM-IV, riporta una frequenza significativamente maggiore dei disturbi schizoide e borderline nei maschi, e dei disturbi istrionico e dipendente nelle femmine. Nuovamente, nessuna differenza viene rilevata per quanto riguarda la prevalenza del DOCP nei due sessi.

Dai dati appena riportati si potrebbe ipotizzare che il genere abbia un'influenza sulla distribuzione dei disturbi di personalità, e che la differenza riscontrata nelle frequenze dei vari disturbi all'interno della popolazione generale si mantenga a prescindere dalla diagnosi di asse I. Per il DOCP, i dati sono contrastanti sia per quanto concerne i risultati degli studi condotti sulla popolazione generale sia per i risultati degli studi condotti su campioni clinici.

La ricerca sull'epidemiologia del DOCP è quindi tuttora incompleta; in particolare poche ricerche sono state condotte utilizzando i criteri diagnostici del DSM-IV su ampi campioni di soggetti appartenenti alla popolazione generale, oppure mettendo a diretto confronto campioni di pazienti con differenti diagnosi psichiatriche. La relazione del DOCP con il disturbo ossessivo compulsivo non è stata ancora ben definita e i dati sulla comorbidità tra i due disturbi rappresentano una delle possibili strategie ai fini di una maggior comprensione del loro rapporto. In particolare, può essere utile il confronto tra la prevalenza del DOCP nel DOC e la prevalenza del DOCP in un altro disturbo d'ansia come il DP.

Alla luce di quanto riportato, abbiamo condotto uno studio presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino per valutare la prevalenza del DOCP utilizzando la classificazione del DSM-IV in un campione di pazienti con diagnosi di disturbo ossessivo compulsivo confrontandola con la prevalenza in un altro disturbo d'ansia quale il disturbo di panico; in secondo luogo il nostro studio ha valutato la frequenza del DOCP in un campione di soggetti appartenenti alla popolazione generale, per avere un parametro di riferimento con cui confrontare le prevalenze riscontrate nelle due popolazioni cliniche. Nei paragrafi successivi verranno presentati la metodologia impiegata e i risultati del nostro studio, attualmente in attesa di pubblicazione (già accettato) su *Comprehensive Psychiatry*.

### **3. Studio sperimentale**

#### **3.1 Materiali e metodi**

##### **3.1.1 Soggetti**

Tra i pazienti consecutivamente afferiti all'ambulatorio del Servizio per i disturbi depressivi e d'ansia del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino sono stati ammessi a questo studio soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni con diagnosi primaria di disturbo ossessivo-compulsivo (N=109) e con diagnosi primaria di disturbo di panico (N=82) in accordo con i criteri previsti dal DSM-IV-TR. Per quanto riguarda il gruppo con diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo, sono stati inclusi i pazienti che hanno riportato un punteggio  $\geq 16$  alla Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS); nel gruppo con diagnosi di disturbo di panico sono stati

inclusi i pazienti che hanno avuto punteggi  $\geq 35$  alla Sheean Clinician Rating Anxiety Scale (SCRAS). Criteri di esclusione per entrambi i gruppi sono stati una codiagnosi attuale per altri disturbi di asse I e un punteggio totale alla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)  $\geq 16$ ; inoltre sono stati esclusi i pazienti con una comorbidità lifetime per disturbi psicotici e per disturbi mentali organici. Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato dopo aver ricevuto informazioni dettagliate sulle procedure della ricerca.

Per valutare la prevalenza del DOCP nella popolazione generale è stato selezionato un campione di 101 soggetti sani (50 maschi + 51 femmine) iscritti negli elenchi di 2 medici di base. I criteri di inclusione per il gruppo dei soggetti sani sono stati un'età compresa tra 18 e 65 anni e l'anamnesi negativa per disturbi psichiatrici. Il reclutamento dei soggetti sani si è svolto in due fasi: a) i soggetti appartenenti alla fascia d'età stabilita venivano contattati con una telefonata in cui si richiedeva la disponibilità a partecipare ad uno studio; in caso di risposta affermativa si procedeva a fissare un appuntamento con uno psichiatra; b) lo psichiatra attraverso un'intervista semistrutturata (Structured Clinical Interview for DSM-IV) valutava l'eventuale presenza di disturbi psichiatrici di asse I: i soggetti che ricevevano una diagnosi di asse I venivano esclusi dallo studio.

### **3.1.2 Interviste**

Tutti i soggetti ammessi a questo studio, sia i due gruppi con disturbo psichiatrico che il gruppo di controllo sono stati esaminati mediante un'intervista semistrutturata volta alla rilevazione dei dati demografici quali sesso, età, scolarità e stato civile. Le diagnosi di disturbo psichiatrico sono state confermate o escluse con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). I pazienti con diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo sono stati sottoposti alla Y-BOCS e i pazienti con diagnosi di disturbo di panico alla SCRAS. Ad entrambi i gruppi sono state inoltre somministrate la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) e la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).

Per la valutazione della personalità è stata utilizzata la Structured Clinical Interview for Axis II Disorders (SCID-II). La SCID-II è un'intervista semistrutturata composta da un questionario di autovalutazione di 112 domande a risposta chiusa (vero/falso) cui segue un approfondimento degli item cui il soggetto ha risposto affermativamente.

### **3.1.3 Intervistatori**

La Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) per la conferma della diagnosi di asse I è stata somministrata da psichiatri con esperienza clinica post-laurea di almeno 4 anni.

La Structured Clinical Interview for Axis II Disorders (SCID-II) e le altre scale di valutazione sono state somministrate da psichiatri o psicologi dopo aver seguito un addestramento specifico adeguato.

### **3.1.4 Analisi statistiche**

Il confronto statistico tra le prevalenze del DOCP nei tre campioni selezionati (DOC versus soggetti sani, DP vs. soggetti sani e DOC vs. DP) è stato effettuato utilizzando il test del Chi-Quadro.

I tre campioni sono stati quindi suddivisi in base al genere di appartenenza ed è stato effettuato, per ogni genere, il confronto statistico tra le prevalenze del DOCP nel DOC, nel DP e nel gruppo di controllo utilizzando il test del Chi-Quadro.

E' stato inoltre effettuato, ancora mediante il test del Chi-Quadro, il confronto tra la prevalenza del DOCP nei soggetti di sesso maschile e femminile all'interno di ogni gruppo.

## **3.2 Risultati**

### **3.2.1 Descrizione del campione**

Il campione ammesso in questo studio è risultato così composto: 109 soggetti con diagnosi (DSM-IV-TR) di disturbo ossessivo-compulsivo (46.8% di sesso maschile e 53.2% di sesso femminile), e 82 soggetti con diagnosi (DSM-IV-TR) di disturbo di panico (35.4% di sesso maschile e 64.6% di sesso femminile). Le caratteristiche demografiche e cliniche relative ai soggetti con DOC e DP sono riportati nella tabella 4.

Il campione di soggetti di controllo comprende 101 soggetti, di cui 50 (49.5%) di sesso maschile e 51 (50.5%) di sesso femminile. L'età media del campione di controllo era  $35.27 \pm 13.35$  anni, la scolarità media di  $12.83 \pm 4.27$  anni; il 58.4% dei soggetti era libero, il 41.6% coniugato.

### **3.2.2 Prevalenza del DOCP**

Dalla valutazione della personalità effettuata attraverso l'intervista semistrutturata SCID-II, 25 pazienti (22.9%) con disturbo ossessivo-compulsivo e 14 pazienti (17.1%) con disturbo di panico hanno soddisfatto i criteri per la diagnosi di DOCP; la differenza tra le frequenze riportate non è risultata significativa (vedi tabella 5).

Nel campione di controllo costituito da soggetti senza storia attuale o pregressa di diagnosi psichiatriche, 3 soggetti (3.0%) hanno riportato una diagnosi di DOCP; questa prevalenza è

risultata significativamente inferiore rispetto alla prevalenza del DOCP nel gruppo di pazienti con DOC e con DP (vedi tabella 5).

Suddividendo i tre campioni in base al genere di appartenenza, tra i soggetti di sesso maschile 8 pazienti con DOC (15.7%) e 5 pazienti con DP (17.2%) hanno riportato una diagnosi di DOCP, mentre nel campione di controllo il DOCP è stato riportato in 2 soggetti (4.0%); questa prevalenza differisce significativamente dalle frequenze del DOCP nel gruppo di pazienti con DOC e con DP (vedi tabella 5).

Per quanto riguarda i soggetti di sesso femminile, 17 pazienti con DOC (29.3%) e 9 pazienti con DP (17.0%) hanno riportato una diagnosi di DOCP, mentre nel campione di popolazione generale il DOCP è stato diagnosticato in un soggetto (3.0%); questa prevalenza differisce significativamente dalle frequenze del DOCP nel gruppo di pazienti con DOC e con DP (vedi tabella 5).

Per quanto riguarda il confronto della prevalenza del DOCP tra soggetti di sesso maschile e femminile all'interno di ciascun gruppo, in nessun caso sono state rilevate delle differenze statisticamente significative (vedi tabella 5).

Le tabelle 6 e 7 mostrano il confronto, per ciascun gruppo di pazienti (DOC e DP), tra soggetti con e senza codiagnosi in Asse II di DOCP. L'analisi complessiva dei risultati permette di concludere che non vi sono sostanziali differenze tra pazienti con e senza DOCP in nessuno dei due gruppi.

### 3.3 Discussione

Scopo principale del presente studio è stato valutare la prevalenza del disturbo ossessivo-compulsivo di personalità (DOCP) in un campione di pazienti con diagnosi (DSM-IV) di disturbo ossessivo compulsivo e in un gruppo di soggetti con diagnosi di disturbo di panico. Abbiamo inoltre preso in esame un campione di soggetti appartenenti alla popolazione generale per valutare la prevalenza del DOCP con i criteri diagnostici dell'attuale classificazione del DSM-IV, mettendo a confronto questo risultato con le prevalenze riscontrate nei due campioni psichiatrici. Parallelamente è stata indagata in tutti e 3 i campioni la diversa distribuzione del DOCP in base al genere di appartenenza.

La prevalenza del DOCP, utilizzando i criteri diagnostici del DSM-IV, nel campione di pazienti con DOC è risultata del 22.9%. I risultati emersi dal nostro studio sono in accordo con gli studi presenti in letteratura che riportavano percentuali comprese tra 13.3% e 36% utilizzando la classificazione del DSM-III-R (Baer et al., 1992; Maina et al., 1993; Black et al., 1993; Bellino et al., 1995; Horesch et al., 1997; Diaferia et al., 1997; Bejerot et al., 1998; Matsunaga et al., 1998), e del 12.2% e 32.4% con l'attuale classificazione (Mataix-Cols et al., 2000; Samuels et al., 2000). Per quanto riguarda le differenze di genere nella prevalenza del DOCP nel DOC, l'unico studio esistente era quello di Matsunaga e colleghi (1998), che non aveva riscontrato differenze



significative tra i due sessi. I dati della nostra ricerca, perfettamente in linea con i risultati di Matsunaga, confermano che non esistono differenze significative nella prevalenza di DOCP nel DOC in accordo al genere.

La prevalenza del DOCP nel nostro campione di pazienti con diagnosi di DP è risultata pari al 17.1%. Anche per quanto riguarda la prevalenza del DOCP nel disturbo di panico, quindi, i nostri dati si dimostrano in perfetto accordo con quanto precedentemente pubblicato sull'argomento; infatti la prevalenza riportata da studi precedenti con i criteri del DSM-III-R (Diaferia et al., 1997; Sanderson et al., 1993; Hoffart et al., 1997; Ampollini et al., 1997; Langs et al., 1998; Ampollini et al., 1999; Dyck et al., 2001) era compresa tra 4.8% e 18.4% e quella riportata con i criteri del DSM-IV dal nostro gruppo su un campione indipendente di pazienti con DP del 13.9% nei maschi e del 17% nelle femmine, senza differenze statisticamente significative (Barzega et al., 2001). I risultati del presente studio confermano che non esistono differenze di genere nella prevalenza di DOCP nel disturbo di panico.

Prendendo in considerazione il gruppo di soggetti senza diagnosi attuali o pregresse di disturbi psichiatrici reclutato nella popolazione generale, le ricerche effettuate in precedenza su campioni epidemiologici di popolazione generale (Maier et al., 1992; Bodlund et al., 1993; Moldin et al., 1994; Klein et al., 1995; Lenzenweger et al., 1997) riportavano frequenze di DOCP comprese tra 0.7% e 4.5% con la classificazione del DSM-III-R e del 3.09% con i criteri dell'ICD-10 (Jackson & Burgess, 2000). Con i criteri del DSM-IV la prevalenza del DOCP nel nostro gruppo di controllo è risultata del 3.0%. I risultati emersi dalla presente ricerca sono quindi in linea con i dati di letteratura; è da rilevare inoltre che il nostro è il primo studio sulla prevalenza del DOCP nella popolazione generale basato sull'attuale classificazione del DSM-IV, anche se il campione intervistato con la SCID è risultato esiguo. Altro limite metodologico è costituito dal disegno dello studio, che non essendo uno studio primariamente epidemiologico non ha intervistato soggetti rappresentativi della popolazione generale italiana, ma si è limitato alla valutazione di un ristretto gruppo di soggetti iscritti negli elenchi di 2 medici di medicina generale dell'area di Torino.

Per quanto riguarda le differenze di genere, i risultati degli studi finora condotti non riportano per il DOCP risultati univoci: due studi (Jackson & Burgess, 2000; Torgensen et al., 2001) condotti sulla popolazione generale riportano una prevalenza significativamente maggiore del DOCP nel sesso maschile, mentre un terzo studio non segnala alcuna differenza per quanto concerne la prevalenza del DOCP a seconda del sesso (Sinha e Watson, 2001). Nel nostro campione, il 2.0% di soggetti di sesso femminile e il 4.0% di quelli di sesso maschile soddisfaceva i criteri per una diagnosi di DOCP; i dati sulla prevalenza emersi dalla nostra ricerca non differiscono in misura statisticamente significativa e sono in accordo con quanto riportato da Sinha e Watson. Una spiegazione possibile per la discordanza tra i nostri risultati e quelli degli altri due studi condotti sulla popolazione generale, che tra l'altro riportano dati di prevalenza molto simili ai nostri, potrebbe attribuirsi all'esiguità del campione preso in esame, che comprendeva 196 soggetti,

contro i 10641 soggetti della ricerca di Jackson e colleghi (2000) e i 2053 soggetti di Torgensen e collaboratori (2001).

Le prevalenze del DOCP nel disturbo ossessivo-compulsivo (22.9%) e nel disturbo di panico (17.1%) differiscono entrambe significativamente dalla prevalenza del DOCP riscontrata nel campione di popolazione generale (3.0%), e questo vale sia per i campioni totali, che per i campioni suddivisi in accordo al genere.

Non sono emerse invece delle differenze significative tra la prevalenza del DOCP nel disturbo ossessivo-compulsivo e nel disturbo di panico, sia per quanto riguarda il campione totale che suddiviso in base al genere. Questo dato è molto importante perché contribuisce all'approfondimento della natura del rapporto DOC-DOCP, su cui sono state avanzate soprattutto due ipotesi. Secondo la prima, supportata da vari autori, il disturbo ossessivo compulsivo esordirebbe solo nell'ambito di una personalità ossessiva o di un DOCP; in accordo con il modello psicodinamico secondo cui la dinamica sottostante le due manifestazioni fenomenologiche sarebbe la medesima, il DOCP e il DOC costituirebbero le due polarità di un continuum tra un problema caratteriale e una nevrosi in cui si manifestano i sintomi (Shapiro, 1965; Salzman, 1968; Spacal, 1989).

La seconda teoria, sostenuta da autori contemporanei (Slade, 1974; Pollak, 1979) afferma la sostanziale differenza fenomenologica tra DOCP e DOC, in quanto nel primo caso sono presenti tratti caratteriali ego-sintonici, mentre nell'altro caso si tratta di sintomi ossessivi e compulsivi ego-distonici. I due disturbi possono presentarsi in comorbidità ma sono entità psicopatologiche distinte.

Una delle possibili strategie di ricerca per validare queste ipotesi era quindi di valutare la frequenza della comorbidità tra DOC e DOCP, confrontando questo dato con la prevalenza del DOCP in un altro disturbo di asse I che appartenga al medesimo gruppo nosografico ma che sia ben caratterizzato sintomatologicamente rispetto al DOC, come il disturbo di panico. Secondo l'ipotesi del continuum DOCP-DOC ci saremmo aspettati una frequenza significativamente maggiore del DOCP nel DOC rispetto alla frequenza nel DP; al contrario, secondo l'ipotesi delle due entità psicopatologiche nosograficamente distinte, sarebbe stata più probabile una distribuzione equivalente nei due disturbi.

I risultati della nostra ricerca di una equivalente distribuzione del DOCP nei due campioni di DOC e DP supportano questa seconda interpretazione del rapporto DOC-DOCP. L'unico altro studio che ha valutato con la stessa metodologia la prevalenza del DOCP in due gruppi distinti di pazienti con DOC e DP è stato quello di Diaferia e colleghi (1997), che hanno riscontrato una associazione tra DOCP e disturbo ossessivo-compulsivo (30.7%). Il dato di prevalenza del DOCP nel DOC rilevato da tali autori si colloca all'estremo superiore del range dei risultati degli studi finora condotti (13.3-36%) mentre la prevalenza del DOCP riscontrata nel campione di soggetti con DP (11.4%) appare perfettamente in linea con gli studi di letteratura (range 4.8-18.4%); è possibile

che questa sia una delle ragioni della discrepanza dei risultati di Diaferia e colleghi rispetto al nostro studio. Inoltre, nello studio di Diaferia non sono state rilevate differenze di alcun genere tra soggetti con DOC e DOCP e pazienti DOC senza tale codiagnosi, il che, a detta degli stessi autori, sembra contraddire l'ipotesi del continuum. Gli stessi autori inoltre sottolineano la possibilità che la forte prevalenza del DOCP da loro riscontrata nel DOC possa dipendere dall'incapacità dello strumento di valutazione utilizzato (SIDP-R) di discriminare tra tratti del disturbo di asse II e sintomi di asse I e concludono che le due entità, così come identificate con i criteri del DSM-III-R, condividono probabilmente alcuni aspetti fenomenologici ma non appartengono allo stesso spettro genetico di disturbi, costituito dal DOC e dai disturbi da tic.

Per definire con maggior sicurezza la relazione tra DOCP e DOC sono necessarie senza dubbio ulteriori ricerche, condotte su campioni molto più ampi e con strumenti di valutazione più accurati di quelli utilizzati finora. Occorrerebbero inoltre studi prospettici in cui campioni di soggetti con diagnosi di DOCP vengono seguiti nel tempo per valutare se l'incidenza del DOC in tale gruppo di soggetti è maggiore che nella popolazione generale. Tali studi, tuttavia, richiedono una metodologia e una organizzazione estremamente sofisticate e al momento attuale appaiono non realizzabili. Tenuto conto dei limiti metodologici del presente studio, però, il nostro risultato di una distribuzione del DOCP equivalente nel DOC e nel DP depone per la indipendenza nosografica del DOCP rispetto al DOC.

**Table 4. Socio-demographic and clinical characteristics of OCD and PD samples.**

Variable:	OCD (N=109)		PD (N=82)	
Sex:				
Male (N, %)	51	46.8%	29	35.4%
Female: (N, %)	58	53.2%	53	64.6%
Age (mean ± SD):	33.21 ± 11.09		36.89 ± 10.16	
Years of education (mean ± SD):	11.70 ± 3.59		11.63 ± 3.56	
Marital status:				
Single (N, %)	61	56%	30	36.6%
Married (N, %)	43	39.4%	46	56.1%
Divorced (N, %)	4	3.7%	4	4.9%
Widowed (N, %)	1	0.9%	2	2.4%
Age at onset (mean ± SD):	22.95 ± 8.01		32.34 ± 10.71	
Y-BOCS:				
total (mean ± SD):	26.08 ± 6.79			
obsession (mean ± SD):	14.06 ± 3.03			
compulsion (mean ± SD):	12.47 ± 4.24			
SCRAS (mean ± SD):			46.54 ± 8.51	
HAM-D (mean ± SD):	12.19 ± 6.13		12.33 ± 3.37	
HAM-A (mean ± SD):	13.20 ± 6.51		22.63 ± 4.92	

**Table 5. OCPD prevalence in patients with OCD, PD and in a sample of healthy subjects.**

	<i>Males</i>		<i>Females</i>		<i>Total</i>		<i>Statistic (<math>\chi^2</math>)</i> <i>M vs. F</i>
<b><i>OCD</i></b> <i>(N=109)</i>	8/51	15.7%	17/58	29.3%	25/109	22.9%	p=0.091
<b><i>PD</i></b> <i>(N=82)</i>	5/29	17.2%	9/53	17.0%	14/82	17.1%	p=0.976
<b><i>Controls</i></b> <i>(N=101)</i>	2/50	4.0%	1/51	2.0%	3/101	3.0%	p=0.546
<b><i>Statistics</i></b>							
<b><i>OCD vs. Controls</i></b>	$\chi^2=3.865$ ; df=1; p=0.049		$\chi^2=14.724$ ; df=1; p=0.000		$\chi^2=18.084$ ; df=1; p=0.000		
<b><i>PD vs. Controls</i></b>	$\chi^2=3.985$ ; df=1; p=0.046		$\chi^2=6.747$ ; df=1; p=0.009		$\chi^2=10.682$ ; df=1; p=0.001		
<b><i>OCD vs. PD</i></b>	p=0.856		p=0.126		p=0.320		

**Table 6. Socio-demographic characteristics and clinical features of OCD patients with and without OCPD.**

VARIABLES:		OCD + OCPD (N=25)		OCD - OCPD (N=84)		Statistics: p
Sex:	Males: (N, %)	8	32.0%	43	51.2%	0.091
	Females: (N, %)	17	68.0%	41	48.8%	
Age (mean ± SD):		33.92 ± 12.48		33.0 ± 10.71		0.718
Years of education (mean ± SD):		12.52 ± 3.16		11.45 ± 3.69		0.193
Marital status:	Single (N, %)	17	68.0%	44	52.4%	$\chi^2=10.383$ ; df=3; p=0.016
	Married (N, %)	5	20.0%	38	45.2%	
	Divorced (N, %)	3	12.0%	1	1.2%	
	Widowed (N, %)	0	0	1	1.2%	
Age at onset (mean ± SD):		22.68 ± 7.38		23.04 ± 8.22		0.846
Duration of the illness (mean ± SD):		11.64 ± 12.24		9.96 ± 9.15		0.461
Symptoms age at onset (mean ± SD):		14.91 ± 6.12		18.11 ± 8.38		0.092
Type of onset:	Sudden (N, %):	8	32%	16	19%	0.17
	Insidious (N, %):	17	68%	68	81%	
Course:	Chronic (N, %)	20	80%	60	71.4%	0.165
	Episodic (N, %)	3	12%	16	19.0%	
	With deterioration (N, %)	2	8%	8	9.5%	
Family history for OCD (N, %):		2	8%	14	16.9%	0.274
Y-BOCS:	total (mean ± SD):	27.28 ± 8.21		25.73 ± 6.32		t=-2.091; df=107; p=0.039
	Obsession (mean ± SD):	14.12 ± 3.65		14.05 ± 2.84		
	Compulsion (mean ± SD):	14.0 ± 4.15		12.01 ± 4.18		
HAM-D (mean ± SD):		12.20 ± 7.34		12.18 ± 5.76		0.989
HAM-A (mean ± SD):		14.08 ± 6.92		12.93 ± 6.4		0.44

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression

HAM-A: Hamilton Rating Scale for Anxiety

**Table 7. Socio-demographic characteristics and clinical features of PD patients with and without OCPD.**

VARIABLES:		PD + OCPD (N=14)		PD - OCPD (N=68)		Statistics: p
Sex:	Males: (N, %)	9	64.3%	24	35.3%	0.976
	Females: (N, %)	5	35.7%	44	64.7%	
Age (mean ± SD):		35.29 ± 10.18		37.22 ± 10.21		0.52
Years of education (mean ± SD):		14.29 ± 4.14		11.09 ± 3.20		t=-3.23; df=80; p=0.002
Marital status:	Single (N, %)	6	42.9%	24	35.3%	0.701
	Married (N, %)	8	57.1%	38	55.9%	
	Divorced (N, %)			4	5.9%	
	Widowed (N, %)			2	2.9%	
Age at onset (mean ± SD):		32.25 ± 10.94		32.35 ± 10.76		0.975
Age at first PA (mean ± SD):		29.25 ± 10.93		29.40 ± 11.12		0.965
Duration (mean ± SD):		2.42 ± 1.89		5.15 ± 7.93		0.242
Agoraphobia (N, %):		7	58.3%	29	58.0%	0.983
SCRAS (mean ± SD):		46.08 ± 8.42		46.63 ± 8.59		0.832
HAM-D (mean ± SD):		12.21 ± 4.0		12.35 ± 3.26		0.284
HAM-A (mean ± SD):		22.43 ± 5.29		22.68 ± 4.88		0.873

SCRAS: Sheean Clinician Rated Anxiety Scale  
HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression  
HAM-A: Hamilton Rating Scale for Anxiety

## Bibliografia

- Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Ghinaglia E, Scardovi F, Codeluppi S, Maggini C. Temperament and personality features in patients with major depression, panic disorder and mixed conditions. *J Affect Disord* 1999; 52: 203-207.
- Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Maggini C. Temperament and personality features in panic disorder with or without comorbid mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 420-423.
- Baer L, Janike MA, Black DW, Treece C, Rosenfeld R, Greist J. Effects of Axis II diagnoses on treatment outcome with clomipramine in 55 patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 862-866.
- Barzega G, Maina G, Venturello S, Bogetto F. Gender-related differences in the onset of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 189-195.
- Bejerot S, Eselius L, von Knorring L. Comorbidity between obsessive-compulsive disorder (OCD) and personality disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97 (6): 398-402.
- Black DW, Noyes R, Pfohl B, Goldstein RB, Blum N. Personality disorders in obsessive-compulsive volunteers, well comparison subjects and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1226-1232.
- Bodlund O, Ekselius L, Lindström E. Personality traits and disorders among psychiatric outpatients and normal subjects on the basis of the SCID screen questionnaire. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1993; 47: 425-433.
- Brady KT, Grice DE, Dustan L, Randall C. Gender differences in substance use disorders. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (11): 1707-1711.
- Carter JD, Joyce PR, Mulder RT, Sullivan PF, Luty SE. Gender differences in the frequency of personality disorders in depressed outpatients. *J Personal Disord* 1999; 13 (1): 67-74.
- Diaferia G, Bianchi I, Bianchi ML, Cavedini P, Erzegovesi S and Bellodi L. Relationship Between Obsessive-Compulsive Personality Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Comprehensive Psych* 1997; 38 (1): 38-42.
- Dyck IR, Phillips KA, Warshaw MG, Dolan RT, Shea MT, Stout RL, Massion AO, Zlotnick C and Keller MB. Patterns of personality pathology in patients with generalized anxiety disorder with and without agoraphobia, and social phobia. *J Pers Disord* 2001; 15 (1): 60-71.
- Golomb M, Fava M, Abraham M, Rosebaum JF. Gender differences in personality disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 579-582.
- Grilo CM, Becker DF, Fehon DC, Walker ML, Edell WS, McGlashan TH. Gender differences in personality disorders in psychiatrically hospitalized adolescents. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1089-1091.



- Hoffart A, Thornes K, Hedley LM, Strand J. DSM-III-R Axis I and Axis II disorders in agoraphobic patients with and without panic disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 89: 186-191.
- Horesch N, Dolberg OT, Kirschenbaum-Aviner N, Kotler M. Personality differences between obsessive-compulsive disorder subtypes: washers versus checkers. *Psych Res* 1997; 71: 197-200.
- Jackson HJ & Burgess PM. Personality disorders in the community: a report from the Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35: 531-538.
- Klein DN, Riso LP, Donaldson SK, Schwartz JE, Anderson RL, Oiumette PC, Lizardi H, Aronson TA. Family study of early-onset dysthymia: mood and personality disorders in relatives of outpatients with dysthymia and episodic major depressive and normal control controls. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 487-496.
- Langs G, Quehenberger F, Fabisch K, Zapotoczky HG. Prevalence, patterns and role of personality disorders in panic disorder patients with and without comorbid (lifetime) major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 116-123.
- Lenzenweger MF, Loranger AW, Korfine L, Neff C. Detecting personality disorders in a non clinical population: application of a 2-stage procedure for case identification. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 345-351.
- Maggini C, Ampollini P, Gariboldi S, Cella PL, Pelizza L, Marchesi C. The Parma High School Epidemiological Survey: obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 441-446.
- Maier W, Lichtermann D, Klingler T, Heun R, Hallmayer J. Prevalence of personality disorders (DSM-III-R) in the community. *J Personal Disord* 1992; 6: 187-196.
- Maina G, Albert U, Bogetto F, et al. Obsessive-compulsive syndromes in older adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 447-450.
- Maina G, Bellino S, Bogetto F, Ravizza L. Personality Disorders in Obsessive Compulsive Patients: A Study Report. *Eur J Psychiatr* 1993; 7 (3): 155-163.
- Mataix-Cols D, Baer L, Rauch SL, Jenike MA. Relation of factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 199-202.
- Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T, Miyata A, Iwasaki Y. Gender Differences in Social and Interpersonal Features and Personality Disorders Among Japanese Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Compr Psychiatry* 2000; 41 (4): 266-272.
- Matsunaga H, Kiriike N, Miyata A, Iwasaki Y, Matsui T, Nagata T, Takey Y, Yamagami S. Personality disorders in patients with obsessive-compulsive disorder in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 128-134.

- Moldin SO, Rice JP, Erlenmeyer-Kimling L, Squires-Wheeler E. Latent structure of DSM-III-R Axis II psychopathology in a normal sample. *J Abnorm Psychol* 1994; 103: 259-266.
- Moran P, Jenkins R, Tylee A, Blizard R, Mann A. The prevalence of personality disorders among UK primary care attenders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 52-57 .
- Nestadt G, Romanoski AJ, Brown CH et al. DSM-III compulsive personality disorder: an epidemiological survey. *Psychol Med* 1991; 21 (2): 461-471.
- Pollack J. Obsessive-compulsive personality: a review. *Psychol Bull* 1979; 2: 225-241.
- Salzman L. Obsessional Personality. New York, NY: Sciences House, 1968.
- Samuels J, Nestadt G, Bienvenu OJ, Costa PT, Riddle MA, Liang K, Hoehn-Saric R, Grados MA, and Cullen BAM. Personality disorders and normal personality dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 457-462.
- Sanderson WC, Wetzler S, Beck AT, Betz F. Prevalence of personality disorders among patients with anxiety disorders. *Psychiatry Res* 1993; 51: 167-174.
- Shapiro D. Neurotic styles. New York: Basic Books, 1965.
- Sinha BK and Watson DC. Personality disorders in university students: a multitrait-multimethod matrix study. *J Pers Disord* 2001.
- Slade PD. Psychometric studies of obsessional illness and obsessional personality. In: Beech HR, ed. *Obsessional States*. London, England: Methuen; 1974.
- Spacal S. La nevrosi ossessiva. In: Semi AA eds. *Trattato di Psicoanalisi*. Milano: Raffaello Cortina, 1989 .
- Torgensen S, Kringlen E, Cramer V. The Prevalence of Personality Disorders in a Community Sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 590-596.
- Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 (6): 782-791

## **CAPITOLO 4**

### **IL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO E I DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI**

## **DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO E DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI**

### **1. PSICOPATOLOGIA DELL'OSSESSIVITA' E DEL DISCONTROLLO DEGLI IMPULSI**

La caratteristica psicopatologica essenziale del disturbo ossessivo-compulsivo è un *lavorio* continuo, espresso sul piano mentale e/o comportamentale, che occupa il soggetto per buona parte del suo tempo e che ha lo scopo di eliminare o neutralizzare dei contenuti mentali. Si tratta di contenuti mentali inappropriati che infastidiscono poiché sono 'inutili' oppure che lo turbano e da cui ci si sente come assediati ("obsidere" significa appunto assediare). Il tentativo di neutralizzare il contenuto mentale però non riesce e il paziente per questo motivo si sente costretto a riprendere il *lavorio*: il termine compulsività esprime proprio questa ripetitività forzata ("compellere" = spingere a, obbligare).

L'attività ossessivo-compulsiva è pertanto volontaria e finalistica, ma inconclusiva nel senso che il soggetto sente la necessità di ripeterla continuamente poiché non è efficace. Il paziente avrebbe la possibilità di fermarsi, ma si sente inesorabilmente costretto a "lavorare" per neutralizzare un contenuto mentale che gli crea un timor panico o un insopportabile disagio (Bogetto e Maina, 2000; Ravizza et al., 1997).

Non è il contenuto mentale disturbante lo specifico del paziente ossessivo: può essere un contenuto mentale neutro che compare nella mente di una persona sana oppure può essere un contenuto mentale abnorme ma non peculiare di questo disturbo poiché si ritrova anche in pazienti con altri disturbi mentali. Lo specifico del paziente ossessivo-compulsivo è il *lavorio* contro questo contenuto di pensiero (vedi figura 1).

Il contenuto di pensiero da cui il paziente è assediato e contro cui lotta può essere:

- a) un'idea o un'immagine: un dubbio, un'idea oscena o violenta o blasfema, una parola, un ritornello...
- b) una paura: il timore fobico di qualche contaminazione, dello sporco...
- c) un impulso: la spinta ad aggredire, a fare del male, la spinta a commettere un atto imbarazzante oppure immorale...

<i>CONTENUTO MENTALE</i>	<i>Risposta ossessivo-compulsiva</i>
<b>Idea, immagine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tentativo di neutralizzazione e/o di controllo del contenuto mentale: <i>lavorio</i> ripetitivo e accompagnato da senso di costrizione</li> </ul>
<b>Paura</b>	
<b>Impulso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il <i>lavorio</i> si manifesta sul piano clinico con sintomi ideativi e/o comportamentali</li> </ul>

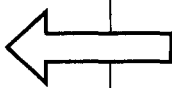


Figura 1: il contenuto mentale non è specifico del DOC; lo è invece la risposta che il paziente mette in atto. Si tratta di un tentativo esasperato di controllare, di neutralizzare il contenuto mentale, che si esprime con un lavoro continuo e coattivo. Sul piano clinico, questo continuo e vario tentativo di controllo si esprime con sintomi ideativi e/o comportamentali.

Proviamo a fornire qualche ulteriore chiarificazione: l'individuo sano, ad esempio, può avere il dubbio di non aver chiuso il gas, il dubbio è inutile perché in effetti ricorda di averlo chiuso, ma l'insicurezza genera nuovamente la domanda. A questo punto il soggetto sano neutralizza il dubbio: ad esempio, con la distrazione su altri contenuti (pensa ad altro), oppure controllando il gas per la seconda volta (e questo lo soddisfa definitivamente) oppure ironizzando sulla propria insicurezza. Il paziente ossessivo invece non riesce a controllare il contenuto mentale: non riesce a pensare ad altro, il successivo controllo del rubinetto del gas però non è sufficiente a rassicurarlo perché l'insicurezza persiste e riemerge il dubbio che porta al lungo ed esasperante lavoro mentale ("ho chiuso o non chiuso il gas" e "come l'ho chiuso? Correttamente o non correttamente?") ed eventualmente comportamentale (torna più volte a controllare se ha chiuso il gas).

In altri casi il contenuto mentale è lo stesso che si può trovare in altri pazienti psichiatrici: è il tipo di risposta abnorme che è differente. Ad esempio il paziente ossessivo "risponde" al timore del contagio o dello sporco lavandosi di continuo, mentre il paziente fobico si limita ad evitare le fonti di possibile contagio; il bulimico "risponde" all'impulso di mangiare con l'abbuffata mentre l'ossessivo non agisce l'impulso e tenta di controllare l'idea impulsiva con dei rituali (vedi figura 2).

<i>CONTENUTO MENTALE</i>	<i>Risposta patologica non ossessivo-compulsiva</i>	
<b>Idea, immagine</b>	Convinzione	idea prevalente, delirio
<b>Paura</b>	Evitamento	fobia
<b>Impulso</b>	Azione	discontrollo degli impulsi

Figura 2: altre modalità patologiche di risposta, diverse da quella del paziente ossessivo-compulsivo, nei confronti di un contenuto mentale anormale.

Negli ultimi anni hanno acquisito maggiore rilevanza clinica, per la loro sempre maggiore prevalenza in ambiti psichiatrici, i disturbi del controllo degli impulsi; in particolare sono stati studiati e discussi gli elementi psicopatologici dei disturbi da discontrollo degli impulsi con particolare riferimento proprio ai rapporti con la patologia ossessivo-compulsiva. I disturbi del controllo degli impulsi condividono con il DOC la ripetitività della rappresentazione mentale e in parte il vissuto di coercizione; manca però in questi pazienti un vero e proprio *lavorio* mentale per neutralizzare l'impulso che può spaventare il soggetto per le conseguenze sociali che determina, ma che fatalmente lo attrae in modo pienamente egosintonico. I pazienti con disturbo del controllo degli impulsi provano una spinta irresistibile a compiere una determinata azione e accumulano una tensione che cresce fino al compimento dell'azione stessa e che si risolve solo dopo. L'azione commessa esprime direttamente la scarica dell'impulso, senza il tentativo di resistenza o di estinzione dell'impulso stesso se oltre a determinare lo spegnimento della tensione, procura piacere al soggetto. Nell'ossessivo si ha invece soltanto un temporaneo sollievo dovuto al compimento di attività mentali o gestuali -vissute come eccessive- volte all'allontanamento dell'impulso e non alla sua realizzazione. La fondamentale differenza tra DOC e disturbo del controllo degli impulsi è rappresentata quindi sul piano psicopatologico dalla *risposta* che il paziente fornisce all'impulso (vedi figura 3).

Se sul piano psicopatologico, quindi, esiste una sostanziale differenza tra DOC e disturbi di controllo degli impulsi, sul piano clinico la correlazione tra DOC e disturbi del controllo degli impulsi rientra nella più ampia questione inerente la definizione di uno spettro di disturbi collegati al DOC.

Perturbante	Risposta	Disturbo
Impulso	Rituale mentale comportamentale (allontanamento dell'impulso)	DOC
	Scarica dell'impulso (con compiacimento)	Dist. Del Controllo Degli Impulsi

Figura 3: modalità psicopatologiche differenti di risposta a un impulso: DOC e Disturbi del Controllo degli Impulsi

## 2. LO SPETTRO OSSESSIVO-COMPULSIVO

La definizione di spettro in psichiatria è argomento recente, molto dibattuto, e di cui non esiste neppure una definizione univoca. Per brevità, si possono riassumere due forme di concettualizzazione di "spettro di disturbi mentali":

- a) una concettualizzazione di tipo psicopatologico e/o fenomenico: due o più disturbi appartengono ad un medesimo gruppo se condividono un nucleo psicopatologico comune ovvero se si presentano con manifestazioni sintomatologiche analoghe;
- b) una concettualizzazione di tipo medico-genetico: due o più disturbi appartengono ad un medesimo "spettro" se condividono un comune meccanismo eziopatogenetico.

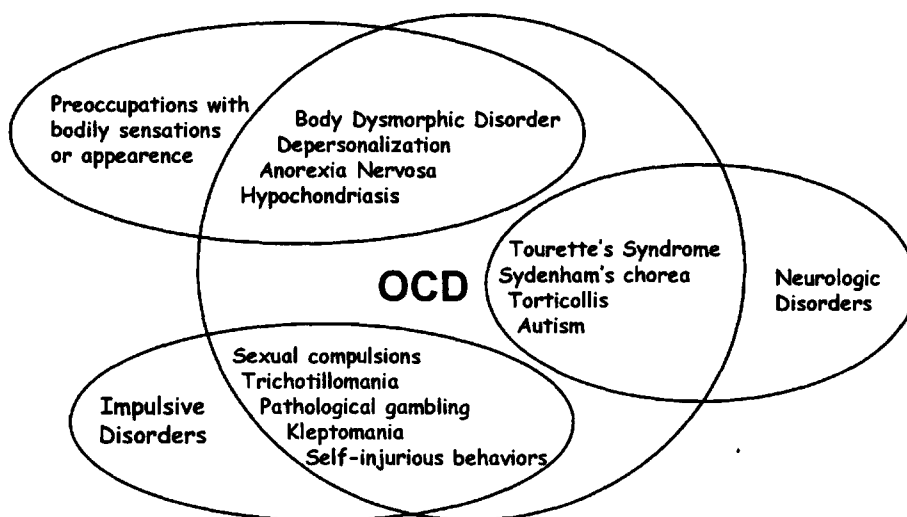
La definizione di tipo (a) è ovviamente più ampia e si presta, a nostro giudizio, ad una discussione infinita (Hollander, 1993). Brevemente, negli ultimi anni è stata proposta da Hollander l'esistenza di uno spettro di disturbi correlati al DOC (che affliggerebbero circa il 10% della popolazione generale) sulla base della condivisione da parte di tali disturbi di alcuni aspetti tipici del DOC quali:

- 1- profilo sintomatologico: caratterizzato dalla presenza di idee o pensieri intrusivi di tipo ossessivo e da comportamenti ripetitivi;
- 2- aspetti clinici, quali l'età d'esordio, il profilo delle comorbidità o il decorso clinico;
- 3- storia familiare per disturbi psichiatrici;
- 4- comune base neurobiologica: valutata tramite studi di challenge farmacologici, o tramite studi di neuroimaging, ecc.;
- 5- risposta a terapia farmacologiche e psicoterapiche simili (in questo caso agli IRS) (Hollander et al. 1996).

Dal punto di vista clinico, la concettualizzazione di uno spettro di disturbi correlati al DOC sulla base di tali criteri psicopatologici e/o fenomenici (visione allargata dello spettro) consente di testare anche in disturbi diversi dal DOC trattamenti che si sono dimostrati altamente efficaci quali gli IRS. Dal punto di vista della ricerca, tuttavia, una così ampia definizione dello spettro non consente di approfondire i legami genetici ipotizzati tra disturbi diversi e non consente di identificare quali disturbi siano tra loro apparentati secondo un modello medico/genetico.

Secondo il modello di Hollander, infatti, moltissimi sono i disturbi che rientrerebbero, o potrebbero rientrare, nello spettro DOC (vedi figura 1), e che potrebbero essere classificati lungo una dimensione che va dalla compulsività all'impulsività (vedi figura 2). I Disturbi del Controllo degli Impulsi sarebbero solo alcuni dei disturbi appartenenti allo spettro ossessivo-compulsivo secondo Hollander.

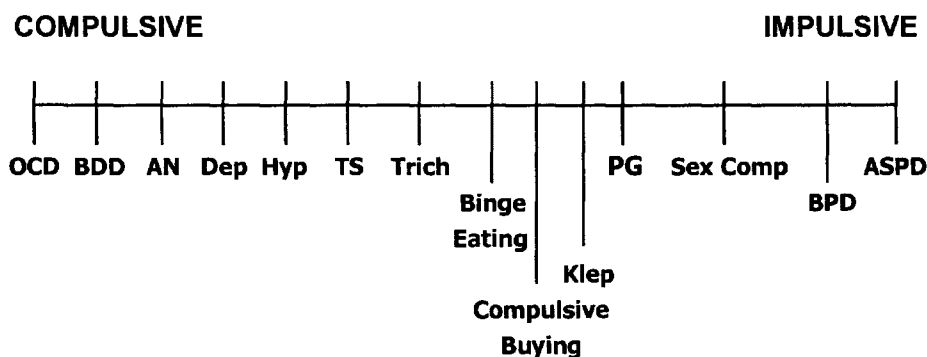
**Figure 1 - Obsessive-Compulsive Related Disorders**



Hollander et al., 1993



**Figure 2- Obsessive-Compulsive Related Disorders compulsivity-impulsivity dimension**



Hollander et al., 1993

La concettualizzazione di spettro secondo una visione allargata non ha tuttavia portato in questi ultimi dieci anni all'identificazione di trattamenti farmacologici o psicoterapici comuni a tutti i disturbi la cui appartenenza è stata proposta; anzi, l'impulso derivato alla ricerca da questa visione dello spettro ha semmai contribuito ad identificare trattamenti diversi ed alternativi, soprattutto per i disturbi del controllo degli impulsi, o almeno per alcuni di essi (vedi successivamente i paragrafi sul trattamento psicofarmacologico dei singoli disturbi).

Stabilire se la psicopatologia o la fenomenica ossessivo-compulsiva e quella del discontrollo degli impulsi siano o meno sovrapponibili è difficile poiché dipende essenzialmente dal modello teorico di riferimento. E' preferibile attenersi al modello più restrittivo di spettro – quello medico – e affrontare da questo punto di vista il rapporto tra ossessioni, compulsioni e discontrollo degli impulsi.

In mancanza di dati di certezza, depongono per l'appartenenza di due disturbi psichiatrici ad uno stesso spettro, inteso secondo il modello medico, alcuni elementi indiziari: sul piano clinico, la coesistenza frequente dei due disturbi negli stessi individui è l'aspetto di principale evidenza (comorbidità). Ancora più specifica è la coesistenza dei due disturbi negli stessi gruppi familiari poiché questo è un dato che suggerisce direttamente un possibile legame genetico, e quindi eziologico, tra i due disturbi (comorbidità familiare). Anche la comune risposta ad un farmaco è un elemento indiziaro che riveste interesse, perché indica un possibile meccanismo patogenetico comune. Si tratta però di un dato di difficile discussione attualmente in psichiatria poiché sempre più spesso abbiamo a che fare con farmaci efficaci su molte psicopatologie. I nuovi psicofarmaci

sembrano essere piuttosto aspecifici, quasi transnosografici, e le possibilità di speculare sulla dissezione farmacologia sono davvero poche.

Infine, esiste la possibilità teorica di individuare un marker psicobiologico che suggerisca il legame tra due entità cliniche distinte. Questa possibilità appare al momento ancora scarsamente percorribile sebbene le recenti acquisizioni di neuropsicologia e di neuroimaging fanno ben sperare per il prossimo futuro.

L'indagine della comorbidità appare al momento il filone di ricerca che maggiormente consente di valutare se due disturbi appartengano o meno ad un medesimo spettro.

Nei paragrafi successivi di questo capitolo esamineremo i rapporti tra DOC e Disturbi del Controllo degli Impulsi Non Classificati Altrove, così come definiti dal DSM-IV TR.

Le caratteristiche fondamentali dei Disturbi del Controllo degli Impulsi sono (APA, 2000):

- 1) l'incapacità di resistere ad un impulso, ad un desiderio impellente o alla tentazione di compiere un'azione pericolosa per sé o per gli altri;
- 2) la sensazione di tensione crescente prima di commettere l'atto;
- 3) il piacere, la gratificazione o il sollievo che il soggetto prova nel momento in cui compie l'atto stesso che risulta essere quindi ego-sintonico e consono alla volontà del soggetto;
- 4) una volta compiuta l'azione può esservi o meno rimorso, dispiacere o senso di colpa.

**Disturbo Esplosivo Intermittente:** episodi saltuari di incapacità di resistere agli impulsi aggressivi, che causano gravi aggressioni o distruzione della proprietà.

**Cleptomania:** ricorrente incapacità di resistere all'impulso di rubare oggetti che non hanno utilità personale o valore commerciale.

**Piromania:** abitudine di appiccare il fuoco per piacere, gratificazione o alleviamento della tensione.

**Gioco d'Azzardo Patologico:** comportamento maladattivo ricorrente e persistente di gioco d'azzardo.

**Tricotillomania:** strappamento ricorrente di capelli che ne causa una rilevante perdita.

**Disturbo del Controllo degli Impulsi NAS:** ne fanno parte i disturbi del controllo degli impulsi che non soddisfano i criteri per nessun disturbo specifico descritto sopra.

Tabella 1: Disturbi del Controllo degli Impulsi non classificati altrove (DSM-IV TR)

Nei paragrafi successivi verranno presi in considerazione innanzitutto i singoli disturbi (ad eccezione del disturbo esplosivo intermittente i cui rapporti con il DOC non sono mai stati

postulati), di cui verranno descritte la frequenza nella popolazione generale, ove esistano studi in proposito, le caratteristiche cliniche e i principi di trattamento; per ogni disturbo verranno presentati i dati di comorbidità con i disturbi psichiatrici di Asse I e II in generale, ad esclusione del DOC, derivanti dai pochi studi condotti e disponibili in letteratura. Uno specifico paragrafo verrà dedicato all'analisi dei dati di letteratura circa i tassi di comorbidità personale e familiare tra DOC e i singoli disturbi del controllo degli impulsi, onde tentare di trarre conclusioni circa la fondatezza dell'inclusione di tali disturbi nello spettro ossessivo-compulsivo, almeno sulla base di questo criterio di comorbidità.

Premessa generale per una corretta valutazione dei tassi di comorbidità è l'analisi dei dati di prevalenza dei singoli disturbi nella popolazione generale; per il DOC si rimanda al primo capitolo di questa tesi, mentre per i singoli disturbi del controllo degli impulsi verranno presentati i dati nei paragrafi successivi.

### 3. CLEPTOMANIA

#### 3.1 Introduzione e cenni storici

La prima descrizione della cleptomania risale a due secoli fa, quando Matthey introdusse il termine *klopemanie* per descrivere l'impulso di rubare oggetti senza significato o di scarsa utilità (Seguier, 1966). Il termine *kleptomanie* fu introdotto da Marc e Esquirol nel 1838 ad indicare un disturbo caratterizzato da un irresistibile e consapevole impulso a rubare in assenza di alterazioni della coscienza. La cleptomania fu classificata tra le monomanie, insieme alla piromania, l'alcolismo e l'omicidio impulsivo (Esquirol, 1838). Caratteristica unificante delle monomanie, secondo Esquirol, era il compimento di azioni deplorevoli dettate da un impulso cui l'individuo non poteva resistere. Si sottolineava, inoltre, che l'individuo era assolutamente consapevole della natura riprovevole dell'azione compiuta, ma sulla quale non riusciva ad avere un controllo. Successivamente Kraepelin e Bleuler classificarono rispettivamente la cleptomania tra gli impulsi patologici e reattivi, (Kraepelin, 1915; Bleuler, 1924), mantenendone inalterata la descrizione clinica.

Nei sistemi classificatori internazionali attualmente in uso, la cleptomania è stata inserita come entità nosografica autonoma solo nella terza edizione del DSM (1980), all'interno dei Disturbi del Controllo degli Impulsi Non Classificati Altrove. Nelle successive edizioni del sistema diagnostico dell'Associazione Americana di Psichiatria la cleptomania è rimasta entro questo gruppo di disturbi.

#### 3.2 Definizione e classificazione

La caratteristica principale della cleptomania è la ricorrente incapacità a resistere all'impulso di rubare oggetti di scarso valore e nessuna utilità per il soggetto. Come per gli altri disturbi del controllo degli impulsi (soprattutto piromania e tricotillomania) sono richiesti per la diagnosi, secondo il DSM-IV, la presenza di una sensazione crescente di tensione immediatamente prima di commettere il fatto, che permane finché l'impulso non viene soddisfatto (vedi tabella 1). Può essere altresì presente un senso di piacere o soddisfazione immediatamente dopo o durante l'atto, oltre al sollievo della tensione. Il furto non deve essere compiuto come espressione di rabbia o altro sentimento negativo (come avviene in alcuni pazienti con disturbi di personalità, soprattutto borderline o antisociale), e non deve essere attribuibile ad un altro disturbo di asse I (ad esempio un episodio maniacale).

I criteri dell'ICD-10 differiscono leggermente rispetto a quelli dell'Associazione Psichiatrica Americana. L'ICD-10 richiede l'incapacità a resistere all'impulso di rubare, il senso crescente di tensione prima di commettere l'atto, la gratificazione dopo aver rubato ma non il sollievo della tensione, e non prevede l'esclusione della diagnosi di cleptomania quando il furto è motivato da

rabbia o è secondario ad un disturbo psicotico. Implicitamente esclude la possibilità di porre diagnosi di cleptomania in caso di Disturbo della Condotta o Disturbo Antisociale di Personalità quando distingue la cleptomania dal taccheggio ricorrente, caratterizzato dalla pianificazione del furto e motivato chiaramente dalla prospettiva di un guadagno personale. L'ICD-10 esclude altresì la possibilità di diagnosticare la cleptomania quando il furto è dovuto a una condizione medica generale o ad un disturbo depressivo maggiore.

**Tabella 1 – Criteri diagnostici per la Cleptomania (DSM-IV)**

- 
- A. Ricorrente incapacità di resistere agli impulsi di rubare oggetti di cui non c'è bisogno per l'uso personale o per il valore economico.
  - B. Sensazione crescente di tensione immediatamente prima di commettere il furto.
  - C. Piacere, gratificazione, o sollievo al momento in cui il furto viene commesso.
  - D. Il furto non viene compiuto per esprimere rabbia o vendetta né in risposta ad un delirio o un'allucinazione.
  - E. Il furto non è meglio attribuibile ad un Disturbo della Condotta, un Episodio Maniacale, o un Disturbo Antisociale di Personalità.
- 

### 3.3 Diagnosi differenziale

La cleptomania è una forma di furto ripetuto di oggetti di scarso valore (taccheggio). Nella cleptomania, tuttavia, il furto è ristretto ad oggetti di scarso valore e nessuna utilità per il soggetto. Inoltre l'individuo prova vergogna per aver commesso il furto. Il furto, infine, è commesso per alleviare il senso di crescente tensione che deriva dall'impulso a rubare.

Altre forme di taccheggio che non rientrano nella diagnosi di cleptomania sono il *furto ripetuto del professionista*, che ruba oggetti per profitto o impiego personale e non è disturbato moralmente dall'aver commesso un furto, il *furto del teenager*, che ruba occasionalmente per provare eccitazione e impressionare i suoi coetanei, il *furto del tossicomane*, che ruba oggetti di valore per procurarsi i mezzi per acquistare le sostanze di abuso, il *furto dei soggetti con deficit intellettivi*, che rubano senza rendersi conto di quello che fanno (Murrey, 1992). La diagnosi di cleptomania può essere posta solo in una ristretta percentuale dei soggetti che commettono piccoli furti (Goldman, 1991; McElroy et al., 1991); in uno studio solo il 4% dei soggetti che erano inviati ad una valutazione psichiatrica per aver commesso ripetuti piccoli furti soddisfaceva i criteri del DSM-III-R per una diagnosi di cleptomania (Bradford e Balmaceda, 1983).

La diagnosi differenziale va posta anche nei confronti dei disturbi di personalità borderline e antisociale. Il DSM-IV prevede esplicitamente che non possa essere diagnosticata la cleptomania in caso di disturbo antisociale di personalità; altrettanto, prevede che non possa essere fatta diagnosi di cleptomania quando il furto è commesso per manifestare rabbia, come talvolta accade

in soggetti con disturbo borderline di personalità. Altrettanto, se il furto avviene esclusivamente in occasione di alterazioni significative del tono dell'umore, come nel caso di un episodio maniacale o ipomaniacale, non può essere posta diagnosi di cleptomania.

Un cenno merita infine il rilievo di cleptomania ad esordio ex-novo in concomitanza con terapia farmacologica con Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina; Kindler e colleghi (1997) hanno descritto tre casi di cleptomania esordita in pazienti con disturbo depressivo maggiore dopo terapia con fluoxetina e fluvoxamina (6-12 settimane dopo l'inizio della terapia). La cleptomania scomparve in un caso dopo l'aggiunta di litio, in un altro dopo sospensione della fluoxetina e sostituzione con desipramina, e nel terzo dopo aggiunta di litio e sedute di terapia supportiva. Pur con i limiti di un 'case report', questi tre casi sottolineano la necessità di una attenta anamnesi clinica volta alla ricerca di indicatori di una vulnerabilità affettiva (bipolare), che potrebbero rendere conto di sintomi riferibili alla cleptomania.

### **3.4 Epidemiologia**

La prevalenza della cleptomania è stata stimata a 6%; tuttavia è probabile che tale valore rappresenti una sottostima della reale prevalenza di questo disturbo, dal momento che molti soggetti con cleptomania provano vergogna nel discutere del loro comportamento e non si rivolgono ai medici (McElroy et al., 1991). Nonostante questa stima sia riportata da alcuni autori, nessuno studio epidemiologico specifico è stato condotto sulla prevalenza della cleptomania. Esistono, invece, alcuni studi condotti su popolazioni di soggetti inviati per una valutazione psichiatrica in quanto sorpresi nell'atto di rubare. Di questi, solo il 4% risponde ai criteri del DSM-III-R per una diagnosi di cleptomania (Bradford e Balmaceda, 1983).

### **3.5 Caratteristiche cliniche**

Mancano descrizioni sistematiche di ampi campioni di pazienti con cleptomania. Tuttavia le descrizioni di singoli casi o di campioni limitati concordano nel delineare alcuni aspetti tipici della cleptomania.

Il furto avviene sempre sulla spinta di un impulso improvviso, che il soggetto non riesce a gestire altrimenti che compiendo l'atto (Koran, 1999). Se tenta di resistere all'impulso, avverte un senso crescente di ansia, tensione, disagio, che si placa solo dopo aver rubato. Tale aspetto ha spinto alcuni autori (McElroy et al., 1993; Hollander et al., 1998; Hollander e Rosen, 2000) a postulare una somiglianza fenomenologica tra cleptomania e disturbo ossessivo-compulsivo. L'ansia che il soggetto prova quando avverte l'impulso a rubare sarebbe paragonabile all'ansia che il paziente ossessivo sperimenta come conseguenza delle idee intrusive; allo stesso modo l'atto del furto viene paragonato alla compulsione, in quanto entrambi comportano una riduzione dell'ansia, sono ripetitivi, percepiti come irrazionali e incontrollabili, oltreché ripugnanti e talora moralmente

inaccettabili (Goldsmith et al., 1998). Tuttavia manca nel caso della cleptomania il lavoro mentale tipico del paziente ossessivo-compulsivo: nella cleptomania l'impulso è immediatamente soddisfatto con il furto, nel DOC l'ossessione (che può essere costituita da un impulso ma non solo) comporta un lavoro contro lo stesso, senza che l'impulso venga agito.

I cleptomanici riferiscono di rubare in media 2-3 volte alla settimana; come 'triggers' riportano la vista di negozi o grandi magazzini, ascoltare o vedere pubblicità di grandi magazzini, in altri casi sentimenti di noia, anche se alcuni pazienti si svegliano la mattina sperimentando immediatamente un impulso irresistibile a rubare (Grant e Kim, 2002). I soggetti con cleptomania possono restituire gli oggetti rubati, buttarli via e solo raramente tenerli. In ogni caso, come ampiamente già sottolineato, gli oggetti rubati sono senza valore e di scarsa utilità (Koran, 1999). Inoltre, spesso i soggetti hanno con sé il denaro per pagare l'oggetto rubato (Kavoussi e Coccaro, 1993).

Per quanto concerne il rapporto tra i sessi, nessuno studio sistematico di confronto è stato finora condotto. La cleptomania sembra comunque più frequente nel sesso femminile, almeno in campioni clinici: una revisione di 56 casi di cleptomania descritti in letteratura ha rilevato che il 77% era di sesso femminile (McElroy et al., 1991). In un altro studio, su 20 pazienti la cui diagnosi di cleptomania era formulata sulla base dei criteri del DSM-III-R, 15 (75%) erano di sesso femminile (McElroy et al., 1991). In un campione clinico italiano di 20 cleptomanici (DSM-IV), tuttavia, il rapporto tra i sessi era paritario, ad indicare la necessità di ulteriori studi sulle eventuali differenze tra i generi (Presta et al., 2002).

L'esordio della cleptomania, come quello di altri disturbi del controllo degli impulsi, si colloca nell'adolescenza e nella prima età adulta (McElroy et al., 1995; Goldsmith et al., 1998; Koran, 1999). In una revisione di 56 casi descritti in letteratura di cleptomania (anche se non definita in base a precisi criteri diagnostici), McElroy e colleghi (1991) riportano che il 50% di essi riferiva l'esordio entro 20 anni. L'unica descrizione di casi clinici di cleptomania secondo i criteri del DSM-III-R presente in letteratura riferisce un'età d'esordio in 20 pazienti di  $19 \pm 10$  anni (McElroy et al., 1991), dato confermato dallo studio italiano su 20 pazienti che soddisfacevano i criteri del DSM-IV, dove l'età media d'esordio del disturbo era di  $20.3 \pm 4.3$  (Presta et al., 2002). L'unico studio farmacologico condotto con criteri e metodologia rigorosi riporta un'età d'esordio ancora più precoce, di  $10.2 \pm 12.1$  anni, anche se il campione esaminato era esiguo (10 pazienti) (Grant e Kim, 2002).

Anche se non vengono riferite differenze di età d'esordio tra i sessi, uno studio riporta un range di età d'esordio compreso tra 6 e 44 anni per le donne e tra 25 e 68 per gli uomini (Goldman, 1991), suggerendo che potrebbero esistere anche per la cleptomania come per altri disturbi del controllo degli impulsi differenze legate al genere.

Per quanto concerne il decorso del disturbo, sono descritti sia un decorso episodico sia un decorso cronico (McElroy et al., 1995; Koran, 1999), anche se mancano dati derivanti da studi di follow-up di pazienti con cleptomania. La revisione di 56 casi descritti in letteratura evidenzia che il 50%

dei pazienti rubava per periodi di 5 anni o più, anche se alcuni pazienti avevano un decorso episodico, con una durata del disturbo inferiore a un anno (McElroy et al., 1991). La proporzione di soggetti con decorso episodico resta da determinare; lo studio italiano, benché condotto su un campione esiguo, riporta che l'85% dei pazienti aveva avuto un decorso episodico (Presta et al., 2002).

La durata media del disturbo dei 20 pazienti la cui diagnosi di cleptomania è stata confermata in base a criteri del DSM-III-R è risultata di 16±11 anni (McElroy et al., 1991). Sono descritti, tuttavia, casi con durata di malattia anche superiore: Black (1998), ad esempio, riferisce il caso di una paziente di 80 anni con esordio del disturbo a 16 e sintomatologia manifesta dopo 64 anni di malattia.

La cleptomania comporta per i pazienti che ne sono affetti notevoli problemi: il 90% dei soggetti riferisce di mentire a familiari e amici, mentre ancora più comuni sono i problemi di coppia e la compromissione della vita lavorativa; in casi isolati si arriva all'arresto (Grant e Kim, 2002).

### **3.6 Familiarità**

Non ci sono studi controllati condotti su familiari di primo grado di pazienti con cleptomania. Uno studio su 103 familiari di primo grado di 20 probandi con cleptomania ha rilevato una prevalenza di disturbo depressivo maggiore del 21%, di abuso di alcool o di altre sostanze del 20%, di disturbi d'ansia del 13%, e di DOC del 7% (McElroy et al., 1991). Utilizzando il Family History Method, Presta e colleghi (2002) hanno confermato che una proporzione rilevante dei pazienti con cleptomania presenta una familiarità positiva per disturbi dell'umore (35% per depressione unipolare, 25% per disturbo bipolare I e II), per DOC (25% dei pazienti), per disturbo di panico e anoressia nervosa (10% per ciascun disturbo). Solo il 5% dei pazienti riferiva di avere almeno un familiare di primo grado affetto da cleptomania.

Per quanto concerne il rapporto tra cleptomania e DOC, esiste uno studio familiare controllato condotto in familiari di primo grado di 80 pazienti con DOC e 73 soggetti senza disturbi psichiatrici assunti come controlli (Bienvenu et al., 2000). In tale studio, nessun caso di cleptomania era presente tra i 343 familiari dei probandi DOC e 1 solo caso tra i 300 familiari di soggetti sani di controllo; gli autori concludono che l'evidenza di una cotrasmissione familiare del DOC e della cleptomania, come di altri disturbi del controllo degli impulsi quali la tricotillomania e il gioco patologico, è molto debole.

### **3.7 Comorbidità**

Nessuno studio epidemiologico specifico è stato condotto per la cleptomania; la prevalenza è stata stimata intorno al 6%, anche se è probabile che tale valore rappresenti una sottostima della reale prevalenza del disturbo (McElroy et al., 1991).



Non esistono studi sistematici sulla comorbidità della cleptomania. Gli unici dati disponibili derivano da descrizioni di singoli o serie di casi clinici. Inoltre occorre tenere presente che a parte lo studio di McElroy e colleghi (1991) e lo studio di Presta e collaboratori (2002), entrambi condotti su un campione di 20 pazienti, le altre descrizioni di casi si riferiscono a pazienti con cleptomania non definita secondo criteri codificati. Nessun dato, infine, è disponibile sulla comorbidità di cleptomania e altri disturbi di asse I in campioni di popolazione generale.

Dei 56 pazienti con possibile cleptomania descritti da McElroy et al. (1991), più della metà presentava sintomi affettivi; un terzo circa riferiva la concomitante presenza di sintomi compulsivi; 20% circa sintomi di un altro disturbo d'ansia; una diagnosi di bulimia nervosa poteva essere ipotizzata nell'11% dei soggetti; più frequenti ancora (18%) erano i comportamenti antisociali (frode, menzogne, tortura di animali, ecc.). Il rilievo di una comorbidità significativa con altri disturbi in questo campione di pazienti, in assenza di criteri specifici per porre diagnosi, sottolinea ulteriormente il limite delle conclusioni che si possono trarre da questo studio riguardo a tutti gli aspetti clinici precedentemente riportati. Per quanto riguarda i 20 pazienti con cleptomania definita in accordo con i criteri del DSM-III-R (McElroy et al., 1991), reclutati presso un servizio altamente specializzato, una comorbidità lifetime per DOC era rilevata nel 50% dei casi, e per disturbo di panico, fobia sociale, disturbi dell'alimentazione e disturbi da uso di sostanze nel 40% dei casi per ciascun disturbo menzionato. Trattandosi di pazienti afferenti ad un servizio terziario, è verosimile che gli elevati tassi di comorbidità rilevati siano in parte da attribuire alla maggiore gravità del disturbo e che tali dati non rispecchino l'entità reale del fenomeno comorbidità.

Lo studio italiano conferma gli elevati tassi di comorbidità lifetime per i disturbi dell'umore, soprattutto bipolari (20% per disturbo bipolare I e 40% per disturbo bipolare II; 15% per depressione unipolare), per DOC (60%), disturbo di panico (30%), disturbi dell'alimentazione (bulimia 25% e anoressia nervosa 10%), e disturbi da uso di sostanze (soprattutto abuso di alcool, 25%)(Presta et al., 2002). Appaiono inoltre frequenti i disturbi del controllo degli impulsi (20% di comorbidità lifetime per gioco patologico, tricotillomania, e disturbo esplosivo intermittente ciascuno), e altri disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo quali il disturbo dismorfofobico (25%) e i disturbi da tic (15%)(Presta et al., 2002). Gli elevati tassi di comorbidità lifetime riscontrati per i disturbi bipolari sollevano problematiche di diagnosi differenziale; a tale proposito può risultare utile valutare accuratamente il rapporto tra la frequenza o l'intensità degli eventuali episodi cleptomanici e le alterazioni del tono dell'umore, in modo tale da differenziare la cleptomania sintomo di una alterazione del tono dell'umore che appare inquadrabile in un episodio chiaramente definito dalla cleptomania sindrome indipendente eventualmente in comorbidità con un disturbo bipolare a decorso indipendente.

L'associazione tra cleptomania e disturbi alimentari psicogeni è suggerita da una review di sette studi su un campione di più di 700 pazienti con anoressia nervosa o bulimia nervosa, che ha rilevato una prevalenza di cleptomania o furti ripetuti del 21% (McElroy et al., 1991); in alcuni

casi si trattava di furti esclusivamente di cibo, mentre in altri i furti riguardavano oggetti non legati all'alimentazione. Tra i due disturbi, la bulimia nervosa sembra essere maggiormente associata alla cleptomania.

Un unico studio ha valutato la comorbidità per cleptomania, tra altri disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo, in un campione clinico di pazienti con diagnosi di DOC. In uno studio familiare condotto su 80 probandi con DOC e 73 soggetti di controllo, Bienvenu et al. (2000) hanno rilevato una comorbidità lifetime per cleptomania del 3% tra i pazienti ossessivo-compulsivi e dello 0% tra i controlli; pur non risultando statisticamente significativa, questa differenza sottolinea la possibile relazione tra cleptomania e DOC, che andrà valutata più approfonditamente in futuri lavori.

La cleptomania, così come altri disturbi del controllo degli impulsi, risulta più frequente rispetto a quanto atteso anche in pazienti con abuso di alcool; in un gruppo di 79 pazienti ospedalizzati per alcolismo il 3.8% presentava un disturbo cleptomanico in comorbidità (Lejoyeux et al., 1999).

Mancano studi sulla prevalenza dei disturbi di personalità in pazienti con diagnosi di cleptomania; per quanto concerne aspetti temperamentali, uno studio condotto con il Tridimensional Personality Questionnaire ha evidenziato che i soggetti con cleptomania hanno punteggi significativamente superiori rispetto a controlli sani di 'Novelty-Seeking', 'Harm-Avoidance', e punteggi inferiori di 'Reward-Dependence' (Grant e Kim, 2002).

### **3.8 Terapia**

Non esistono studi controllati sul trattamento farmacologico o psicoterapico della cleptomania. Gli unici dati derivano da descrizioni di singoli casi. Le conclusioni che si possono trarre da questi studi sono pertanto arbitrarie e provvisorie, stimolo per ulteriori ricerche più che indicazioni di trattamento. Inoltre la maggior parte dei pazienti descritti in letteratura si era rivolta ai servizi specialistici per altri disturbi di asse I in comorbidità; i risultati dei trattamenti devono pertanto essere considerati alla luce della coesistenza di due disturbi psichiatrici.

#### *3.8.1 Trattamenti psicoterapici*

Casi individuali trattati con successo con varie tecniche di terapia cognitivo-comportamentale sono descritti in letteratura (Guidry, 1975; Gauthier e Pellerin, 1982; Glover, 1985; McElroy et al., 1991); fra le varie tecniche impiegate un ruolo particolare sembra assumere la sensibilizzazione coperta (*covert sensitization*), in cui si chiede all'individuo di immaginare di rubare un oggetto e di immaginare altresì le conseguenze del furto, ad esempio che tutti i clienti del negozio lo stanno guardando con disapprovazione, che il personale del negozio chiama la polizia, che il paziente viene arrestato e condotto via in manette davanti a tutti, che il giudice lo processa davanti a tutta la sua famiglia, ecc. ecc.; altri autori hanno chiesto ai pazienti di immaginare di vomitare subito dopo aver rubato in mezzo al negozio, con tutti i clienti e le cassiere che lo guardano con riprovazione

(Glover, 1985). Questo approccio cognitivo-comportamentale sembra ridurre la frequenza dei furti più che la frequenza dell'impulso a rubare, anche se in un secondo tempo sembra agire riducendo anche la frequenza dell'impulso. Altri autori hanno impiegato la *desensibilizzazione in immaginazione*, in cui al soggetto in stato di rilassamento profondo si chiedeva di immaginare ogni passo che lo conduce al furto, sempre mantenendo il rilassamento. Nello stesso tempo il terapeuta suggeriva al paziente che era in grado di controllare l'impulso al furto e che poteva finire la scena in immaginazione senza essere costretta a rubare (McConaghy e Blaszczynski, 1988). Altro approccio comportamentale, impiegato da Gudjonsson (1987), era focalizzato sulla *ricerca di fonti alternative di soddisfazione e gratificazione*, in una paziente che rubava per ottenere piacere e gratificazione più che per alleviare la tensione. In tutti gli studi citati di terapia cognitivo-comportamentale i risultati positivi ottenuti in acuto venivano mantenuti a distanza di alcuni mesi o anni dalla fine del trattamento.

In assenza di studi controllati, tuttavia, non è possibile trarre conclusioni sulle tecniche cognitivo-comportamentali d'impiego nella cleptomania; si tenga presente, inoltre, che le pubblicazioni riguardo al trattamento (sia farmacologico sia cognitivo-comportamentale) della cleptomania sono viziate dalla maggiore propensione delle riviste internazionali a pubblicare risultati positivi.

Casi trattati con successo con approcci psicoterapici ad orientamento analitico sono altresì descritti in letteratura (Barag, 1953; Aggernaes, 1961; McElroy et al., 1991; Schwartz, 1992), ma esistono anche descrizioni di casi che non hanno beneficiato di tale trattamento (Fishbain, 1987; McElroy et al., 1991). Dei 20 pazienti descritti dalla McElroy e colleghi (1991), 11 erano stati trattati con psicoterapia ad orientamento analitico senza riportare alcun beneficio.

### 3.8.2 Trattamenti farmacologici

I casi di cleptomania descritti in letteratura che hanno beneficiato di un trattamento farmacologico presentavano quasi sempre una comorbidità per altri disturbi di asse I; inoltre, non viene mai riportato se la remissione o riduzione della sintomatologia cleptomanica (frequenza dell'impulso a rubare e frequenza dei furti) si correlava alla riduzione della sintomatologia del disturbo in comorbidità (spesso depressione maggiore) (Durst et al., 2001).

Dei 20 pazienti descritti da McElroy et al. (1991), dieci hanno risposto a trattamenti con fluoxetina, nortriptilina, trazodone, litio o valproato, mantenendo la remissione della sintomatologia per un periodo di 3-15 mesi. La gran maggioranza di loro presentava un disturbo dell'umore (unipolare o bipolare) in comorbidità. In due casi, la sospensione della terapia farmacologica risultava nel ripresentarsi della sintomatologia cleptomanica.

Altri pazienti sono stati trattati con successo con antidepressivi (serotonergici e non) quali fluvoxamina a 300 mg/die (Chong e Low, 1996), paroxetina 30 mg/die (Kraus, 1999; Lepkifker et al., 1999), buspirone 30 mg/die associato a fluvoxamina 250 mg/die (Durst et al., 1997), trazodone 300 mg/die, fluoxetina 60 e 80 mg/die (McElroy et al., 1989). In tutti i casi descritti vi era un altro

disturbo in comorbidità, depressione maggiore, compulsioni di controllo, bulimia nervosa. Altri pazienti, spesso con disturbi dell'umore bipolari in comorbidità, hanno beneficiato di un trattamento con litio o valproato, in monoterapia o in aggiunta all'antidepressivo, risultato da solo inefficace (Burstein, 1992; Kmetz et al., 1997).

Un approccio alternativo prevede la somministrazione di naltrexone, un antagonista degli oppioidi. Gli antagonisti degli oppioidi controllano efficacemente gli impulsi a compiere atti indesiderati e sono risultati efficaci nel controllo di comportamenti patologici in disturbi quali il gioco patologico d'azzardo (Kim e Grant, 2001; Kim et al., 2001), l'alcolismo (Croup et al., 1997; Volpicelli et al., 1995), il disturbo borderline di personalità con comportamenti autolesionisti (Sonne et al., 1996), l'abuso di cocaina (Corrigall e Coen, 1991; Meyer, 1992), e il ritardo mentale con comportamenti autolesionisti (Winchel e Stanley, 1991). Sulla base dell'efficacia in altri disturbi del controllo degli impulsi Grant e Kim hanno trattato efficacemente singoli pazienti con cleptomania, riducendo in misura significativa più che annullando completamente l'impulso a rubare (Grant e Kim 2001; Grant e Kim, 2002). Questi risultati positivi hanno spinto gli stessi autori a programmare un primo trial in aperto con naltrexone in 13 pazienti con cleptomania senza altre codiagnosi di asse I (Grant e Kim, 2002): 10 pazienti hanno completato le 12 settimane di trattamento (1 in singolo cieco con placebo e 11 in aperto con naltrexone) ad un dosaggio medio di 145 mg/die. La risposta alla terapia è stata valutata mediante una scala specifica messa a punto dagli stessi autori, la Kleptomania Symptom Assessment Scale (K-SAS), oltreché attraverso la CGI, la Sheehan Disability Scale e la Global Assessment of Functioning scale. Complessivamente si è verificata una riduzione costante del punteggio alla K-SAS lungo tutte le 11 settimane di trattamento con naltrexone; alla CGI, il 70% dei pazienti è risultato 'very much improved' alla fine del trattamento e un ulteriore 20% 'much improved' (Grant e Kim, 2002). Questi risultati, benché ottenuti su un campione ristretto di pazienti molto selezionati, appaiono tuttavia promettenti. Unico effetto collaterale significativo del naltrexone è la nausea, riferita dal 40% dei pazienti, soprattutto nelle prime settimane di terapia.

In conclusione, si sottolinea la forte necessità di studi controllati sul trattamento della cleptomania, sia farmacologico sia cognitivo-comportamentale. Un buon inizio potrebbe essere rappresentato, per gli studi farmacologici, dalla messa in atto di studi di cross-over in doppio-cieco verso placebo, anche condotti su campioni esigui di pazienti ben caratterizzati sul piano diagnostico e senza altri disturbi in comorbidità (Koran, 1999). Nonostante i limiti degli studi precedentemente citati, tuttavia, è possibile affermare che in alcuni casi la cleptomania risponde ai trattamenti impostati. E' possibile ipotizzare che la cleptomania, come altri disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo quali il gioco patologico o la tricotillomania, possa rispondere a tecniche specifiche di psicoterapia cognitivo-comportamentale o a farmaci antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina. Per altri disturbi del controllo degli impulsi la ricerca sul trattamento è ad uno stadio

più avanzato, ma questo dovrebbe rappresentare uno stimolo per verificare se gli stessi trattamenti sono efficaci nella cleptomania.

### **Bibliografia**

- Aggernaes M. A study of kleptomania with illustrative cases. *Acta Psychiatr Neuro Scand* 1961; 36: 1-46.
- Barag G. Clinical notes on kleptomania. *Samiska* 1953; 7: 201-215.
- Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA, et al. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 287-293.
- Black DW. Recognition and treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders. In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter MA (eds). *Obsessive-compulsive disorder. Theory, research and treatment*. The Guilford Press, New York, NY; 1998: 426-457.
- Bleuler E. *Textbook of Psychiatry*. New York, NY: Macmillan; 1924: 538-540.
- Bradford J, Balmaceda R. Shoplifting: is there a specific psychiatric syndrome? *Can J Psychiatry* 1983; 28: 248-254.
- Burstein A. Fluoxetine-lithium treatment for kleptomania. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 28-29.
- Chong SA, Low BL. Treatment of kleptomania with fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 314-315.
- Corrigan WA, Coen KM. Opiate antagonists reduce cocaine but not nicotine self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104: 167-170.
- Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF, for the Naltrexone Usage Study Group. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1130-1135.
- Durst R, Katz G, Knobler HY. Buspirone augmentation of fluvoxamine in the treatment of kleptomania. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 586-588.
- Durst R, Katz G, Teitelbaum A, et al. Kleptomania: diagnosis and treatment options. *CNS Drugs* 2001; 15(3): 185-195.
- Esquirol E. *Des maladies mentales*. Paris, France: Bailliere 1838.
- Fishbain DA. Kleptomania as risk taking behavior in response to depression. *Am J Psychother* 1987; 41: 598-603.
- Gauthier J, Pellerin D. Management of compulsive shoplifting through covert sensitization. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1982; 13: 73-75.
- Glover JH. A case of kleptomania treated by covert sensitization. *Br J Clin Psychol* 1985; 24: 213-214.
- Goldman MJ. Keptomania: making sense of the nonsensical. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 986-996.

- Goldsmith T, Shapiro NA, Phillips KA, McElroy SL. Conceptual foundations of obsessive-compulsive spectrum disorders. In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter MA (eds). *Obsessive-compulsive disorder. Theory, research and treatment*. The Guilford Press, New York, NY; 1998: 397-425.
- Grant JE, Kim SW. Adolescent kleptomania treated with naltrexone – a case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002; 11(2): 92-95.
- Grant JE, Kim SW. An open-label study of naltrexone in the treatment of kleptomania. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 349-356.
- Grant JE, Kim SW. Temperamental and early environmental influences in kleptomania. *Compr Psychiatry* 2002; 43(3): 223-228.
- Grant JE, Kim SW. A case of kleptomania and compulsive sexual behavior treated with naltrexone. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13(4): 229-231.
- Gudjonsson GH. The significance of depression in the mechanism of “compulsive” shoplifting. *Med Sci Law* 1987; 27: 171-176.
- Guidry LS. Use of a covert punishing contingency in compulsive stealing. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1975; 6: 169.
- Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. *Br J Psychiatry* 1998; 35(suppl): 7-12.
- Hollander E, Rosen J. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a review. In: Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J (eds.) *Obsessive-compulsive disorder*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry volume 4. John Wiley & Sons, Chichester, USA 2000: 203-224.
- Kavoussi RJ, Coccaro EF. Impulsive personality disorders and disorders of impulse control. In: Hollander E (ed). *Obsessive-compulsive related disorders*. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC 1993: 179-202.
- Kim SW, Grant JE. An open naltrexone treatment study in pathological gambling disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 285-289.
- Kim SW, Grant JE, Adson D, et al. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 914-921.
- Kindler S, Dannon PN, Iancu I, et al. Emergence of kleptomania during treatment for depression with serotonin selective reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 126-129.
- Kmetz GF, McElroy SL, Collins DJ. Response of kleptomania and mixed mania to valproate. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 580-581.
- Koran LM. Kleptomania. In: Koran LM. *Obsessive-compulsive and related disorders in adults. A comprehensive clinical guide*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999: 219-226.

- Kraepelin E. *Psychiatrie*. 8<sup>th</sup> ed. Leipzig, Germany: Verlag Von Johann Ambrosius Barth; 1925: 408-409.
- Kraus JE. Treatment of kleptomania with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11): 793 (letter).
- Lejoyeux M, Feuche N, Loi S, et al. Study of impulse-control disorders among alcohol-dependent patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5): 302-305.
- Lepkifker E, Dannon PN, Ziv R, et al. The treatment of kleptomania with serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(1): 40-43.
- McConaghy N, Blaszczyński A. Imaginal desensitization: a cost-effective treatment in two shop-lifters and a binge-eater resistant to previous therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 1988; 22: 78-82.
- McElroy SL, Hudson JI, Phillips KA, et al. Clinical and theoretical implications of a possible link between obsessive-compulsive and impulse control disorders. *Depression* 1993; 1: 121-132.
- McElroy SL, Hudson JI, Pope HG Jr, et al. Kleptomania: clinical characteristics and associated psychopathology. *Psychol Med* 1991; 21: 93-108.
- McElroy SL, Keck PE, Phillips KA. Kleptomania, compulsive buying, and binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 4): 14-26.
- McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Pharmacological treatment of kleptomania and bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 358-360.
- McElroy SL, Pope HG Jr, Hudson JI, et al. Kleptomania: a report of 20 cases. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 652-657.
- Meyer RE. New pharmacotherapies for cocaine dependence revisited. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 900-904.
- Murrey JB. Kleptomania: a review of the research. *J Psychology* 1992; 126: 131-138.
- Presta S, Marazziti D, Dell'Osso L, et al. Kleptomania: clinical features and comorbidity in an Italian sample. *Compr Psychiatry* 2002; 43(1): 7-12.
- Schwartz JH. Psychoanalytic psychotherapy for a woman with diagnoses of kleptomania and bulimia. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43: 109-110.
- Seguiet H. Revue historique de la notion de kleptomanie. *L'Encephale* 1966; 55: 226-269.
- Sonne S, Rubey R, Brady K. Naltrexone treatment of self-injurious thoughts and behaviors. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 192-195.
- Volpicelli JR, Watson NT, King AC, et al. Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 613-615.
- Winchel RM, Stanley M. Self-injurious behavior: a review of the behavior and biology of self-mutilation. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 306-317.

## 4. PIROMANIA

### 4.1 Introduzione e cenni storici

Con il termine piromania si definisce un disturbo psichiatrico la cui caratteristica principale è l'incapacità a resistere all'impulso di appiccare un incendio, accompagnato da un senso crescente di tensione immediatamente prima dell'atto e da piacere, gratificazione o sollievo della tensione immediatamente dopo. Tuttavia un comportamento alterato consistente nell'appiccamento di incendi da solo non definisce la piromania; altri disturbi psichiatrici, infatti, possono presentare tale sintomo senza i correlati psichici precedentemente menzionati.

I lavori apparsi in letteratura raramente fanno riferimento alla piromania così come definita dai criteri del DSM; più spesso vengono descritti individui con comportamenti ripetuti di appiccamento di incendi. La difficoltà nel definire con chiarezza la piromania e differenziarla rispetto all'appiccamento ripetuto di incendi che si può verificare isolato o come sintomo di altri disturbi psichiatrici è evidenziata anche dalle difficoltà connesse con la sua classificazione. Ray, nel 1871, considerava la condotta incendiaria come risultante dall'incapacità a controllare un impulso, sottolineandone l'aspetto di discontrollo degli impulsi, mentre Bleuler la collocava nel gruppo delle condotte antisociali, assimilando questo comportamento ad altre condotte criminose. Jung, a sua volta, riteneva che l'impulso incontrollabile fosse di natura maniacale (Lewis e Yarnell, 1951; Bleuler, 1967; Jung, 1970).

Attualmente il DSM-IV colloca la piromania all'interno del gruppo dei disturbi del controllo degli impulsi, e richiede espressamente che il comportamento incendiario non sia ascrivibile ad un altro disturbo mentale quale schizofrenia, ritardo mentale, disturbi correlati a sostanze, disturbi di personalità o disturbi bipolari.

Questa difficoltà nel differenziare la piromania come descritta dal DSM-IV o dall'ICD-10, fondamentalmente descritta come un disturbo del controllo degli impulsi, da condotte incendiarie di altra natura è altresì evidente nella mancanza assoluta di descrizioni cliniche di soggetti che rispondano ai criteri previsti dai due sistemi classificatori attualmente in uso. I rilievi epidemiologici, clinici e di trattamento riguardano quindi le condotte incendiarie in senso più vasto, vista anche la rilevanza epidemiologica delle stesse in alcune aree del mondo.

Mentre, infatti, nessuno studio epidemiologico è stato condotto sulla piromania (non esistono, quindi, stime di prevalenza nella popolazione generale), la prevalenza del comportamento di appiccamento di incendi sembra essere frequente sia nella popolazione adolescenziale (fino al 18.9% dei bambini che si rivolgono ad ambulatori psichiatrici)(Fitzgerald e O'Hanlon, 1991), sia tra pazienti psichiatrici ospedalizzati (fino al 27%)(Geller et al., 1992) ed è in aumento negli ultimi anni; uno studio finlandese ha calcolato che tra il 1965 e il 1991 si è verificato un aumento dei crimini legati all'appiccamento di incendi di cinque volte rispetto a tutti gli altri crimini (Rasanen



et al., 1995).

Tuttavia una percentuale irrisoria dei soggetti che appiccano fuoco è inquadrabile come piromania. Secondo un recente studio condotto su 283 soggetti che appiccavano ripetutamente incendi in America, meno dell'1% soddisfaceva i criteri per una diagnosi di piromania, mentre il 36% era diagnosticato come schizofrenico o bipolare, e circa il 64% appiccava fuoco durante un episodio di intossicazione da sostanze (prevalentemente alcool)(Ritchie e Huff, 1999). Inoltre, almeno per i pazienti ospedalizzati che appiccano un incendio, nella metà dei casi si tratta di un singolo episodio, spesso accompagnato da altri comportamenti autolesivi non letali e da una storia di ripetute ammissioni in ospedali psichiatrici (Geller e Bertsch, 1985).

Date queste premesse cercheremo di mantenere differenziata la descrizione della piromania da quella delle condotte incendiarie intese in senso più esteso, ove possibile.

#### **4.2 Definizione e classificazione**

La piromania è caratterizzata da un comportamento patologico che consiste nell'appiccare deliberatamente ed intenzionalmente un incendio. Il DSM-IV sottolinea che il comportamento di appiccamento di un incendio deve verificarsi in più di una occasione per "valere" come criterio diagnostico, ma manca la sottolineatura della sua ricorrenza, come, invece, per altri disturbi del controllo degli impulsi. In tal modo l'Associazione Psichiatrica Americana riconosce che molti dei soggetti con piromania appiccano un incendio con frequenza anche molto ridotta nel tempo. Tra i criteri per porre diagnosi, così come per altri disturbi del controllo degli impulsi quali la tricotillomania o la cleptomania, vi sono, inoltre, la presenza di un senso crescente di tensione o una eccitazione emotiva immediatamente prima dell'atto e piacere, gratificazione o sollievo della tensione quando il soggetto appicca un incendio. Altra caratteristica richiesta per porre diagnosi di piromania è una fascinazione, un interesse, una attrazione particolare per il fuoco e i suoi contesti situazionali.

In tabella 1 sono evidenziati i criteri del DSM-IV per una diagnosi di piromania. I criteri dei due sistemi classificatori internazionali attualmente in uso, DSM-IV e ICD-10, sono essenzialmente identici.

**Tabella 1 - Criteri diagnostici per la Piromania secondo il DSM-IV**

- 
- A. Appiccamento di incendi deliberato e intenzionale in più di una occasione.
  - B. Tensione o eccitazione emotiva prima dell'atto.
  - C. Il soggetto è affascinato, interessato, incuriosito, o attratto dal fuoco e dai suoi contesti situazionali (per es., attrezzature, usi, conseguenze).
  - D. Piacere, gratificazione, o sollievo quando viene appiccato l'incendio, o quando si assiste o si partecipa ai momenti successivi.
  - E. L'appiccamento di incendi non è messo in atto per un vantaggio economico, come espressione di un'ideologia sociopolitica, per occultare un'attività criminosa, per esprimere rabbia o vendetta, per migliorare le proprie circostanze di vita, in risposta a un delirio o un'allucinazione, o come risultato di una compromissione del giudizio (come per es., nella demenza, nel Ritardo Mentale, nell'Intossicazione da Sostanze).
  - F. L'appiccamento di incendi non è meglio attribuibile ad un Disturbo della Condotta, un Episodio Maniacale, o un Disturbo Antisociale di Personalità.
- 

#### **4.3 Diagnosi differenziale**

Tra i criteri previsti dal DSM-IV per porre diagnosi di piromania vi è un criterio di esclusione. Non si può porre diagnosi di piromania quando il comportamento è finalizzato ad un guadagno finanziario o è l'espressione di una ideologia politica o sociale, o ancora quando è finalizzato ad occultare una attività criminosa. Se poi l'atto di appiccare il fuoco è l'espressione di una vendetta o è motivato dalla necessità di esprimere rabbia, o è finalizzato al miglioramento delle proprie condizioni di vita non "vale" per una diagnosi di piromania. Infine, per porre diagnosi di piromania occorre escludere che il comportamento patologico sia l'espressione di un disturbo antisociale di personalità, nel qual caso si accompagna ad altre manifestazioni o sintomi del disturbo quali, ad esempio, episodi di aggressività eterodiretta, furti ripetuti, ripetute bugie e truffe, senza alcun rimorso o rispetto per le proprietà o la sensibilità degli altri.

Tra le diagnosi differenziali occorre tenere a mente i disturbi psicotici, i disturbi mentali organici e le intossicazioni da sostanze. Un atto simile può essere infatti l'espressione di un alterato stato di coscienza, quale si verifica durante un episodio di intossicazione da sostanze, oppure può essere la risposta comportamentale ad una allucinazione o a un delirio nel contesto di un disturbo psicotico, o infine avvenire in corso di demenza o di un altro disturbo mentale organico. In tutti questi casi manca, da parte del soggetto, la consapevolezza della natura patologica dell'atto, così come non viene in genere descritto il senso di tensione crescente che si sperimenta prima di commettere l'atto e il piacere, la gratificazione o il sollievo della tensione che segue l'aver appiccato un incendio.

Occorre altresì differenziare la piromania vera e propria da un comportamento patologico simile che si verifica solo durante un episodio di alterazione del tono dell'umore, in genere in senso euforico (episodio maniacale, ipomaniacale o misto).

Nei bambini o negli adolescenti occorre distinguere la piromania dall'appiccicare fuoco che può far parte del corredo sintomatologico di un disturbo della condotta, un disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività, o un disturbo dell'adattamento.

Occorre infine distinguere la piromania da quello che viene comunemente denominato "incendio doloso comunicativo"; con tale termine si intende un incendio appiccato da un soggetto con disturbi mentali con la finalità di comunicare un desiderio o un bisogno spesso diretto ad ottenere un cambiamento del tipo o della collocazione dei servizi che si occupano di lui. Questo tipo di comportamento può risultare molto frequente come modalità comunicativa in strutture residenziali psichiatriche.

#### **4.4 Epidemiologia**

Nessuno studio epidemiologico è stato condotto sulla piromania; non esistono, quindi, stime di prevalenza nella popolazione generale. Un problema specifico della piromania, inoltre, consiste nel fatto che non tutti i soggetti che appiccicano fuoco e vengono all'attenzione di professionisti della salute mentale (ad esempio perché viene richiesta una valutazione psichiatrica ai fini della valutazione della capacità di intendere e volere nel momento in cui si è commesso il fatto) ricevono una diagnosi di piromania secondo i criteri del DSM.

La prevalenza del comportamento di appiccamento di incendi è frequente sia nella popolazione adolescenziale (fino al 18.9% dei bambini che si rivolgono ad ambulatori psichiatrici)(Fitzgerald e O'Hanlon, 1991), sia tra pazienti psichiatrici ospedalizzati (fino al 27%)(Geller et al., 1992) ed è in aumento negli ultimi anni; uno studio finlandese ha calcolato che tra il 1965 e il 1991 si è verificato un aumento dei crimini legati all'appiccamento di incendi di cinque volte rispetto a tutti gli altri crimini. Tra i soggetti che appiccicano incendi, il 90% è costituito da uomini; altri fattori correlati appaiono una residenza in area rurale, un basso livello di scolarità, l'assenza di un regolare lavoro, e l'abuso di alcool (Puri et al., 1995; Rasanen et al., 1995). Tra le donne che appiccicano fuoco è frequente una storia di abusi sessuali (Puri et al., 1995).

Tuttavia una percentuale irrisoria dei soggetti che appiccicano fuoco è inquadrabile come piromania. Secondo un recente studio condotto su 283 soggetti che appiccavano ripetutamente incendi in America, meno dell'1% soddisfaceva i criteri per una diagnosi di piromania, mentre il 36% era diagnosticato come schizofrenico o bipolare, e circa il 64% appiccava fuoco durante un episodio di intossicazione da sostanze (prevalentemente alcool)(Ritchie e Huff, 1999). Altro problema che impedisce una valutazione della prevalenza della piromania consiste nel fatto che in più del 50% dei soggetti con comportamento incendiario si tratta di un singolo episodio. I soggetti in cui l'appiccamento di incendi è considerabile come un sintomo di un altro disturbo mentale

(soprattutto schizofrenia, disturbi bipolari, alcolismo o disturbo antisociale di personalità) presentano episodi multipli e ripetuti accompagnati da altri comportamenti patologici inquadrabili come comportamenti criminali (Barnett et al., 1997; Repo et al., 1997).

#### **4.5 Caratteristiche cliniche**

E' comune opinione che la grande maggioranza dei casi di piromania sia rappresentata da soggetti di sesso maschile. Non esistono tuttavia descrizioni cliniche di soggetti con diagnosi di piromania secondo i criteri del DSM, per cui la descrizione delle caratteristiche cliniche deve necessariamente rifarsi al totale dei soggetti che appiccano incendi. Tra i soggetti che appiccano incendi, il 90% è costituito da uomini; altri fattori predisponenti sono abitare in area rurale, un basso livello di scolarità, l'assenza di un regolare lavoro, e l'abuso di alcool (Puri et al., 1995; Rasanen et al., 1995).

Tra le donne che appiccano fuoco è frequente una storia di abusi sessuali, anche in età infantile, che viene riportata fin dal 40% delle donne (Puri et al., 1995; Noblett e Nelson, 2001). Nelle donne, più che negli uomini, sono spesso presenti alla base delle condotte incendiarie difficoltà di gestione della rabbia, o depressione, scarsa autostima, ridotte capacità comunicative (Stewart, 1993; Smith e Short, 1995). Alcuni autori postulano che le donne che hanno problemi di assertività esprimano la loro aggressività appiccando incendi preferendo tale sfogo alla opportunità di confrontarsi direttamente con gli altri per esprimere le loro opinioni (Noblett e Nelson, 2001).

Il 10-15% di coloro che appiccano incendi, poi, è costituito da ragazzi in età adolescenziale o da bambini (Rasanen et al., 1995). Le condotte incendiarie dei bambini e degli adolescenti presentano caratteristiche distintive rispetto a quelle degli adulti, che verranno approfondite più avanti nel testo.

Alcuni individui con piromania hanno una modalità impulsiva di appiccare fuoco, mentre altri programmano in anticipo e con precisione e meticolosità ora e luogo dell'incendio e aspettano con crescente tensione il giorno e l'ora stabiliti per appiccare un incendio (Kammerer et al., 1967). I soggetti che hanno una modalità prevalentemente impulsiva nell'appiccare l'incendio spesso presentano una comorbidità attuale o pregressa per Dipendenza o Abuso di Alcool.

I soggetti con diagnosi di piromania, sempre secondo l'attuale descrizione e classificazione del DSM-IV, presentano una particolare fascinazione, un interesse notevole e morboso per il fuoco e per tutto quanto può avere relazione con esso. Spesso sono attirati dalle istituzioni, dagli equipaggiamenti e dal personale che combatte il fuoco; si aggirano nei pressi delle caserme dei pompieri e in taluni casi possono appiccare un incendio solo per il piacere che deriva loro dall'assistere successivamente all'azione dei pompieri, che loro stessi hanno chiamato. Questi soggetti descrivono un senso di "potere", di gratificazione, di piacere quasi sessuale che deriva

dall'essere testimoni dell'incendio, delle conseguenze dello stesso e degli sforzi dei pompieri nello spegnerlo (Lewis e Yarnell, 1951), anche se alcuni autori hanno negato che gli incendiari sperimentino eccitazione sessuale in concomitanza dell'appiccamento di un incendio (Quinsey et al., 1989).

Questa fascinazione differenzia nettamente il pensiero del piromane rispetto alle idee ossessive che si ritrovano nel DOC: in particolare manca nel piromane la egodistonia, il sentimento di totale estraneità, il rifiuto rispetto all'idea di poter appiccare un incendio, aspetti che invece caratterizzano il DOC quando presenta un impulso alla base del fenomeno ossessivo-compulsivo. Per alcuni soggetti con piromania, quindi, si tratterebbe piuttosto di una idea prevalente; tale descrizione si applica ai soggetti che tendono a programmare in anticipo l'appiccamento di un incendio. Esistono altresì soggetti che, pur soddisfacendo tutti i criteri per la diagnosi di piromania, presentano un comportamento più impulsivo; in tale caso uno stimolo qualsiasi (ad esempio vedere un accendino, vedere una persona che fuma una sigaretta, vedere alla televisione immagini riguardanti il fuoco) scatena un impulso irrefrenabile che il soggetto non riesce a gestire altrimenti che soddisfacendolo. Manca del tutto, in tali pazienti, la pianificazione dell'atto. Dopo aver appiccato un incendio, inoltre, i soggetti con prevalente modalità impulsiva sperimentano vergogna rispetto all'atto commesso.

Un'altra differenza fondamentale rispetto al DOC consiste nella mancanza della ricorrenza. Come già detto, infatti, almeno la metà dei soggetti con comportamento incendiario risulta aver appiccato un unico incendio. Tra i soggetti con diagnosi di piromania vera e propria secondo il DSM-IV, poi, la maggioranza risulta appiccare incendi raramente, anche se in più di una occasione. Tali soggetti, infine, sembrano presentare periodi anche lunghi di tempo privi dell'impulso stesso ad appiccare un incendio, a conferma della natura spesso episodica del disturbo.

I soggetti con piromania spesso appaiono indifferenti rispetto alle possibili conseguenze dello stesso (danni, eventuale rischio per la vita di terzi, ecc.). Gli incendi avvengono spesso di notte, in zone rurali, in coincidenza con il fine settimana o con festività e possono avere conseguenze catastrofiche per la comunità. Soprattutto negli Stati Uniti, sono descritte vere e proprie "epidemie" di incendi che colpiscono alcune aree circoscritte, soprattutto in concomitanza con festività tipo Halloween. Le conseguenze catastrofiche, sia in termini di danni materiali sia in termini di vite umane perse, di tali epidemie di incendi hanno promosso la creazione e validazione sperimentale di specifici programmi di intervento rivolti soprattutto ad adolescenti (vedi paragrafo sul trattamento).

Nei bambini e negli adolescenti le condotte incendiarie assumono particolari caratteristiche; i bambini più spesso provano un impulso irrefrenabile ad accendere un fuoco, tentano di resistere a tale impulso e, quando cedono allo stesso, appiccano un incendio in casa, da soli. Quindi cercano di spegnere l'incendio e provano una intensa vergogna, anche se non sempre è presente il senso di

colpa o la paura delle conseguenze da parte dei genitori (Kolko e Kazdin, 1994). Tali caratteristiche, che mancano spesso nelle forme dell'adulto, sembrano avvicinare maggiormente la piromania del bambino al DOC. Gli adolescenti presentano caratteristiche diverse: nella maggior parte dei casi appiccano un incendio in gruppo, in una zona aperta, e provano sentimenti di onnipotenza e gratificazione intensa.

Nei bambini e negli adolescenti, in ogni caso, è più probabile che quando si verifica un comportamento patologico legato al fuoco ci si trovi di fronte ad un disturbo della condotta, ad un disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività, o ad un disturbo dell'adattamento. In età infantile, infine, spesso un comportamento incendiario è l'espressione di una particolare modalità del bambino con scarsa capacità comunicativa di attrarre l'attenzione di genitori spesso poco disposti ad occuparsi di lui. Fattori correlati alla presenza di condotte incendiarie nei bambini sono l'essere cresciuti in un ambiente istituzionale, una storia familiare positiva per alcolismo o altri disturbi psichici, una storia di enuresi, una difficoltà di apprendimento, uno scarso supporto sociale e un basso livello d'istruzione. Più frequentemente tali condotte si ritrovano, infine, nei soggetti di sesso maschile.

Non è, al momento attuale, chiaro se tali comportamenti incendiari in età infantile o adolescenziale predicano un disturbo piromanico in età adulta. I bambini con comportamenti incendiari ripetuti presentano spesso enuresi e manifestano altri comportamenti disturbati quali comportamenti crudeli verso gli animali (Slavkin, 2001). Tali soggetti hanno una probabilità maggiore di sviluppare in età adulta comportamenti incendiari o altri comportamenti violenti e diretti contro proprietà o altre persone.

Pochissimi dati sono disponibili sull'età d'esordio del disturbo. Negli Stati Uniti, il 40% circa degli individui arrestati per aver appiccato fuochi ha un'età inferiore ai 18 anni, il che suggerisce che il disturbo abbia un'età d'esordio precoce. Tuttavia la piromania può esordire a qualsiasi età, anche se è raro che esordisca in tarda età.

Per quanto concerne il decorso, mancano studi longitudinali che documentino il decorso del disturbo. Nella maggioranza dei casi la piromania ha un decorso episodico, con periodi anche lunghi privi di sintomi (privi anche del senso di tensione che accompagna qualunque stimolo che richiami alla mente del paziente il gesto di appiccare un incendio). In più del 50% dei soggetti con comportamento incendiario si tratta di un singolo episodio.

I soggetti in cui l'appiccamento di incendi è considerabile come un sintomo di un altro disturbo mentale (soprattutto schizofrenia, disturbi bipolari, alcolismo o disturbo antisociale di personalità) presentano episodi multipli e ripetuti accompagnati da altri comportamenti patologici inquadrabili come comportamenti criminali (Barnett et al., 1997; Repo et al., 1997). Questo sembra valere più per i soggetti con abuso/dipendenza da alcool e disturbo antisociale di personalità che per gli schizofrenici o i bipolari (Repo et al., 1997).

Un comportamento suicidario è stato segnalato nel 44% dei soggetti che appiccano ripetutamente incendi e idee anticonservative nel 74% degli individui, anche se tale dato è probabilmente da correlare all'alcolismo, segnalato con elevata frequenza in tali soggetti, piuttosto che alla piromania intesa in senso restrittivo (Rasanen et al., 1995). Uno studio successivo ha confermato che i tentativi di suicidio nei soggetti che appiccano incendi sono associati alla presenza di un disturbo depressivo maggiore attuale o ad una storia familiare positiva per alcolismo (soprattutto nei padri)(Repo et al., 1997).

E' da segnalare, infine, che spesso la condotta incendiaria rappresenta un ultimo tentativo di un soggetto con disturbi mentali di lanciare una richiesta di aiuto prima di commettere un gesto anticonservativo (Geller, 1992; Laubichler et al., 1995). I soggetti che appiccano un incendio per uccidersi sono in genere più anziani rispetto alla media degli incendiari, più frequentemente di sesso femminile, e appiccano l'incendio in casa, spesso con una motivazione riconducibile ad una vendetta; inoltre nella totalità dei casi si tratta del primo atto incendiario della loro vita (Laubichler et al., 1995).

#### **4.6 Familiarità**

Non esistono studi controllati sulla familiarità della piromania. L'unico studio familiare sui disturbi del controllo degli impulsi è stato condotto in familiari di primo grado di pazienti con DOC (Bienvenu et al., 2000) per valutare se vi è una trasmissione familiare di DOC e disturbi del controllo degli impulsi; nessun caso di piromania è stato rilevato né nei probandi con DOC né nei loro familiari. Secondo tale studio l'evidenza di una cotrasmissione familiare della piromania e di altri disturbi del controllo degli impulsi è risultata debole.

Tra i soggetti che appiccano incendi e presentano una comorbidità per alcolismo, la quasi totalità presenta una comorbidità familiare positiva per lo stesso disturbo (Linnoila et al., 1989).

#### **4.7 Comorbidità**

Veri e propri studi finalizzati alla rilevazione e descrizione della comorbidità della piromania mancano in letteratura. Alcuni studi hanno, invece, cercato di approfondire il legame tra i disturbi del controllo degli impulsi, l'alcolismo e la depressione maggiore. Uno studio condotto su 79 individui con diagnosi di alcolismo ha rilevato una elevata comorbidità per i disturbi del controllo degli impulsi (38%), ma non ha rilevato alcun caso di piromania (Lejoyeux et al., 1999). Lo stesso gruppo di ricerca ha rilevato una comorbidità lifetime per piromania del 10% in un gruppo di 31 soggetti con diagnosi di depressione maggiore; i soggetti con codiagnosi di piromania avevano avuto più precedenti episodi depressivi in anamnesi (Lejoyeux et al., 2002). In assenza di studi specifici sulla comorbidità della piromania con altri disturbi di asse I o II non è possibile, al momento, trarre conclusioni o fare ipotesi sui rapporti tra questo ed altri disturbi.

Maggiormente studiata è la comorbidità tra le condotte incendiarie e alcuni disturbi di asse I, anche se in tale caso parlare di comorbidità appare non del tutto corretto. Tra i soggetti che appiccano incendi e che vengono segnalati all'autorità giudiziaria sono molto comuni l'abuso/dipendenza da alcool o da altre sostanze e i disturbi di personalità, soprattutto antisociale (Rasanen et al., 1995; Repo et al., 1997). E' inoltre segnalata una elevata comorbidità familiare per alcolismo (Virkkunen et al., 1996; Repo et al., 1997).

Uno studio condotto con il Minnesota Multiphasic Personality Inventory ha evidenziato che i bambini che presentano condotte incendiarie hanno, rispetto ai loro coetanei con altri disturbi comportamentali, un profilo psicopatologico molto più complesso, indicativo non solo di un generico disagio, ma anche di probabili disturbi psichici quali depressione, disturbi del pensiero, o alterato esame di realtà (Moore et al., 1996). I risultati di questo studio suggeriscono di valutare attentamente i bambini con condotte incendiarie alla ricerca di eventuali segni o sintomi indicativi di altri disturbi di asse I.

#### **4.8 Terapia**

Pochissimi studi sono stati pubblicati sul trattamento della piromania. Come per tutti i dati riguardanti il disturbo, infatti, si fa riferimento al comportamento incendiario piuttosto che al trattamento della piromania così come definita secondo i criteri del DSM-IV.

Necessaria premessa a qualsiasi intervento terapeutico è una attenta valutazione dei sintomi o comportamenti patologici che accompagnano la condotta incendiaria, onde escludere le forme di piromania secondaria ad un altro disturbo psichiatrico che andrà opportunamente trattato.

Una volta escluso che si tratti di un sintomo di un altro disturbo psichiatrico si offrono alcune alternative, in realtà poco studiate e validate con metodica sperimentale rigorosa. Una prima alternativa consiste nella somministrazione di agenti farmacologici che agiscono potenziando la trasmissione serotoninergica. Sulla base delle analogie tra la piromania e altri disturbi del controllo degli impulsi (quali gioco d'azzardo patologico, tricotillomania o cleptomania) in cui sono stati impiegati con successo gli SSRI, si può ipotizzare una efficacia di tali composti anche nella piromania (Hollander e Rosen, 2000). Uno studio di follow-up di 4 anni e mezzo su 114 pazienti alcolisti che erano stati incarcerati per ripetuti comportamenti violenti o ripetuti incendi ha dimostrato che chi nel follow-up presentava ancora tali comportamenti incendiari aveva livelli liquorali abnormemente bassi di 5-HIAA (acido 5-idrossindolacetico), metabolita della serotonina (Virkkunen et al., 1996). La ricorrenza del comportamento incendiario poteva essere predetta in base ai livelli liquorali di tale metabolita con una sufficiente accuratezza (83% dei casi), a conferma, secondo il giudizio degli autori della ricerca, dell'ipotesi di una alterazione serotoninergica alla base del discontrollo degli impulsi e dei comportamenti incendiari, e della possibilità di trattare anche tale disturbo con farmaci serotoninergici (Virkkunen et al., 1989;



1994; 1996). Tuttavia mancano studi controllati farmacologici sul trattamento della piromania con gli SSRI; tali agenti rimangono quindi una opportunità che richiede una conferma scientifica.

Esistono, invece, studi controllati che hanno impiegato programmi complessi di tipo cognitivo-comportamentale e psicoeducazionale per prevenire ulteriori condotte incendiarie soprattutto in bambini e adolescenti segnalati per precedenti appiccamenti di incendi (Kolko, 1988; Adler et al., 1994; Hanson et al., 1995; Kolko, 2001; Franklin et al., 2002). Tali programmi sono stati messi a punto negli Stati Uniti, in Australia e in Canada; hanno nomi diversi (ad esempio Trauma Burn Outreach Prevention Program o Juvenile Fire Awareness and Intervention Program) e prevedono tutti come componente essenziale una accurata informazione sul fuoco, sugli effetti di un incendio sia in termini di danni a proprietà sia in termini di rischio di ustioni anche personali, e sulle opportune precauzioni da prendere quando si maneggino fiammiferi o altri strumenti atti ad appiccare incendi. Alcuni programmi hanno previsto anche tecniche comportamentali finalizzate a ridurre il desiderio di accendere un fuoco attraverso la *satiation* (si programmano sedute di terapia durante le quali il bambino o l'adolescente possono accendere tutti i fuochi che vogliono, finché non si stancano e non provano più alcun interesse per il fuoco); tuttavia non sembra che l'aggiunta di specifiche tecniche comportamentali al programma terapeutico offra vantaggi. La componente essenziale, almeno nei programmi di prevenzione rivolti a bambini e adolescenti, sembra quindi essere di tipo educazionale (Adler et al., 1994). Con tali programmi si sono ottenuti tassi di recidiva (del comportamento incendiario) anche inferiori all'1% ad un anno di distanza (Franklin et al., 2002).

Il trattamento dei bambini e degli adolescenti che appiccano incendi deve, inoltre, tenere presente il contesto relazionale all'interno del quale si trovano i pazienti. Dal momento che le condotte incendiarie sono associate a scarso supporto sociale, problemi di apprendimento, enuresi, alcolismo o altri disturbi psichici nella famiglia, o ad alterata capacità comunicativa dei genitori, i programmi terapeutici dovranno prevedere opportuni interventi centrati sulla famiglia e sul recupero sociale (Kazdin e Kolko, 1986)..

Il trattamento delle donne con condotte incendiarie deve tenere presente che spesso la motivazione per cui esse appiccano gli incendi consiste in una scarsa capacità di gestione della rabbia, o in una carenza di abilità comunicative, o ancora in una scarsa autostima; programmi di intervento di impostazione cognitivo-comportamentale volti all'addestramento alle abilità sociali e comunicative, o all'accrescimento della propria autostima, o programmi di addestramento alla risoluzione di problemi e di gestione dello stress possono risultare indicati in tali soggetti (Stewart, 1993).

## Bibliografia

- Adler R, Nunn R, Northam E, et al. Secondary prevention of childhood firesetting. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(8): 1194-1202.
- Barnett W, Richter P, Sigmund D, Spitzer M. Recidivism and concomitant criminality in pathological firesetters. *J Forensic Sci* 1997; 42(5): 879-883.
- Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA, et al. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 287-293.
- Bleuler E. *Trattato di psichiatria*. Milano: Feltrinelli, 1967.
- Fitzgerald M, O'Hanlon M. The incidence of fire setting and associated psychopathology of children attending a child psychiatric outpatients. *Ir J Med Sci* 1991; 160(5): 128-129.
- Franklin GA, Pucci PS, Arbabi S, et al. Decreased juvenile arson and firesetting recidivism after implementation of a multidisciplinary prevention program. *J Trauma* 2002; 53(2): 260-264.
- Geller JL. Communicative arson. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43(1): 76-77.
- Geller JL, Bertsch G. Fire-setting behavior in the histories of a state hospital population. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 464-468.
- Geller JL, Fisher WH, Moynihan K. Adult lifetime prevalence of firesetting behaviors in a state hospital population. *Psychiatr Q* 1992; 63(2): 129-142.
- Hanson M, Mackay S, Atkinson L, et al. Firesetting during the preschool period: assessment and intervention issues. *Can J Psychiatry* 1995; 40(6): 299-303.
- Hollander E, Rosen J. Impulsivity. *J Psychopharmacol* 2000; 14(2 suppl 1): S39-S44.
- Jung KG. *Simboli della trasformazione*. Torino: Boringhieri, 1970.
- Kammerer T, Singer L, Michels D. Les incendiaires. Etude criminologique, clinique et psychologique de 72 cas, *Ann Med Psychol* 1967; 1: 687-716.
- Kazdin AE, Kolko DJ. Parent psychopathology and family functioning among childhood firesetters. *J Abnorm Child Psychol* 1986; 14(2): 315-329.
- Kolko DJ. Community interventions for juvenile firesetters: a survey of two national programs. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39(9): 973-979.
- Kolko DJ. Efficacy of cognitive-behavioral treatment and fire safety education for children who set fires: initial and follow-up outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42(3): 359-369.
- Kolko DJ, Kazdin AE. Children's descriptions of their firesetting incidents: characteristics and relationship to recidivism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(1): 114-122.
- Laubichler W, Kuhberger A, Sedlmeier P. Firesetting in attempted suicide. *Arch*

- Kriminol 1995; 195(1-2): 9-17.
- Lejoyeux M, Arbaretaz M, McLoughlin M, Ades J. Impulse control disorders and depression. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190(5): 310-314.
  - Lejoyeux M, Feuche N, Loi S, et al. Study of impulse-control disorders among alcohol-dependent patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5): 302-305.
  - Lewis N, Yarnell H. *Pathological firesettings*. New York: Nervous and Mental Disease Monographs, 1951.
  - Linnoila M, De Jong J, Virkkunen M. Family history of alcoholism in violent offenders and impulsive fire setters. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(7): 613-616.
  - Moore JM, Thompson-Pope SK, Whited RM. MPI-A profiles of adolescent boys with a history of firesetting. *J Pers Assess* 1996; 67(1):116-126.
  - Noblett S, Nelson B. A psychosocial approach to arson: a case controlled study of female offenders. *Med Sci Law* 2001; 41(4): 325-330.
  - Puri BK, Baxter R, Cordess CC. Characteristics of fire-setters. A study and proposed multiaxial psychiatric classification. *Br J Psychiatry* 1995; 166(3): 393-396.
  - Quinsey VL, Chaplin TC, Upfold D. Arsonists and sexual arousal to fire setting: correlation unsupported. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1989; 20(3): 203-209.
  - Rasanen P, Hakko H, Vaisanen E. Arson trend increasing. A real challenge to psychiatry. *J Forensic Sci* 1995; 40(6): 976-979.
  - Rasanen P, Hirvenoja R, Hakko H, vaisanen E. A portrait of the juvenile arsonist. *Forensic Sci Int* 1995; 73: 41-47.
  - Rasanen P, Hakko H, Vaisanen E. The mental state of arsonists as determined by forensic psychiatric examinations. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995; 23(4): 547-553.
  - Repo E, Virkkunen M, Rawlings R, Linnoila M. Criminal and psychiatric histories of Finnish arsonists. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(4): 318-323.
  - Repo E, Virkkunen M, Rawlings R, Linnoila M. Suicidal behaviors among Finnish firesetters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247(6): 303-307.
  - Ritchie EC, Huff TG. Psychiatric aspects of arsonists. *J Forensic Sci* 1999; 44(4): 733-740.
  - Slavkin ML. Enuresis, firesetting, and cruelty to animals: does the ego triad show a predictive validity? *Adolescence* 2001; 36(143): 461-466.
  - Smith J, Short J. Mentally disordered firesetters. *Br J Hosp Med* 1995; 53(4): 136-140.
  - Stewart LA. Profile of female firesetters. Implication for treatment. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 248-256.
  - Virkkunen M, De Jows J, Barjko J, et al. Relationship of psychobiological variables to recidives in violent offenders and compulsive fire setters. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 600-603.

- Virkkunen M, Eggert M, Rawlings R, Linnoila M. A prospective follow-up study of alcoholic violent offenders and fire setters. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(6): 523-529.
- Virkkunen M, Kallio E, Rawlings R, et al. Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(1): 28-33.
- Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, et al. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(1): 20-27.

## **5. IL GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO**

### **5.1 Introduzione e cenni storici**

Mentre il gioco rappresenta un comportamento normale ed anche utile per la maggior parte degli individui, per una minoranza di essi può divenire patologico.

In inglese esistono due parole che traducono il termine italiano gioco: 'play' e 'gambling'. Questi due termini implicano concetti diversi; 'play' si riferisce ad un gioco in cui esistono precise regole, ma in cui è determinante al fine della vincita l'abilità del giocatore, la sua capacità al gioco, acquisita con l'esperienza. L'accento è posto sulla abilità e le competenze al gioco. 'Gambling', invece, viene tradotto come gioco d'azzardo. Il termine azzardo deriva dal francese 'hasard', che a sua volta deriva dall'arabo 'zarah', che significa dadi. In questo caso esistono regole precise, ma nel determinare l'esito del gioco non è prevalente l'importanza dell'abilità del giocatore, le sue passate esperienze di gioco, quanto piuttosto il caso. Vi è una posta e vi è la possibilità, determinata dal caso, di perderla o guadagnarla. E' una delle pochissime esperienze umane in cui non è dato apprendere dall'esperienza passata.

Il gioco patologico è sempre e solo gioco d'azzardo ('gambling' in inglese). Non tutti coloro che giocano d'azzardo, tuttavia, diventano patologici. Si parla di Gioco d'Azzardo Patologico ('Pathological Gambling') quando il gioco da attività piacevole ed eccitante diventa per il soggetto una dipendenza, grave e distruttiva. La gravità, l'essere indice di patologia (l'essere cioè Gioco d'Azzardo Patologico) deriva dal fatto che irrompe nella vita del soggetto determinando una compromissione del suo normale funzionamento, con conseguenze devastanti sulla vita di relazione, sulla vita familiare, sulle attività lavorative e ricreative, e con conseguenze gravi anche da un punto di vista legale.

### **5.2 Definizione e classificazione**

Il Gioco d'Azzardo Patologico (GAP) è stato riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale come un vero e proprio disturbo mentale solo nel 1980, quando l'associazione degli psichiatri americani ha ritenuto opportuno inserirlo tra i disturbi psichici nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-III), come categoria nosografica autonoma. Nelle edizioni successive del DSM è stato poi classificato nella categoria dei Disturbi del Controllo degli Impulsi Non Classificati Altrove (insieme al Disturbo Esplosivo Intermittente, alla Cleptomania, alla Piromania e alla Tricotillomania).

La caratteristica principale del GAP è un "comportamento persistente, ricorrente, e maladattivo di gioco d'azzardo che compromette le attività personali, familiari, o lavorative" (APA, 2000) (vedi tabella 1).

**Tabella 1 – Criteri diagnostici del DSM-IV TR per il Gioco d’Azzardo Patologico**

---

A. Persistente e ricorrente comportamento di gioco d’azzardo maladattativo, come indicato da cinque (o più) dei seguenti:

- 1) è eccessivamente assorbito dal gioco d’azzardo (per es., è eccessivamente assorbito nel rivivere esperienze passate di gioco d’azzardo, nel soppesare e programmare la successiva avventura, o nel pensare ai modi per procurarsi denaro con cui giocare)
- 2) ha bisogno di giocare d’azzardo con quantità crescenti di denaro per raggiungere l’eccitazione desiderata
- 3) ha ripetutamente tentato senza successo di controllare, ridurre, o interrompere il gioco d’azzardo
- 4) è irrequieto o irritabile quando tenta di ridurre o interrompere il gioco d’azzardo
- 5) gioca d’azzardo per sfuggire problemi o per alleviare un umore disforico (per es., sentimenti di impotenza, colpa, ansia, depressione)
- 6) dopo aver perso al gioco, spesso torna un altro giorno per giocare ancora (rincorrendo le proprie perdite)
- 7) mente ai membri della famiglia, al terapeuta, o ad altri per occultare l’entità del proprio coinvolgimento nel gioco d’azzardo
- 8) ha commesso azioni illegali come falsificazione, frode, furto, o appropriazione indebita per finanziare il gioco d’azzardo
- 9) ha messo a repentaglio o perso una relazione significativa, il lavoro, oppure opportunità scolastiche o di carriera per il gioco d’azzardo
- 10) fa affidamento su altri per reperire il denaro per alleviare una situazione finanziaria disperata causata dal gioco d’azzardo.

B. Il comportamento di gioco d’azzardo non è meglio attribuibile ad un Episodio Maniacale.

---

I criteri del DSM-IV per gli altri disturbi del controllo degli impulsi sono diversi ed omogenei tra loro; l’attenzione principale è posta sull’impulso (a rubare, appiccare incendi, strapparsi i capelli), sulla tensione provata immediatamente prima dell’atto e sul sollievo, piacere o gratificazione durante o dopo aver soddisfatto l’impulso. I criteri per porre una diagnosi di GAP secondo il DSM-IV (vedi tabella 1) sono ‘costruiti’ invece sulla falsariga di quelli per la dipendenza da sostanze (alcool o droghe). In particolare alcuni dei criteri (‘2. ha bisogno di giocare d’azzardo con quantità crescenti di denaro per raggiungere l’eccitazione desiderata; 3. ha ripetutamente tentato senza successo di controllare, ridurre, o interrompere il gioco d’azzardo; 4. è irrequieto o irritabile quando tenta di ridurre o interrompere il gioco d’azzardo’) ricalcano fedelmente i criteri per la dipendenza da sostanze (equivalenti dei concetti di tolleranza e astinenza); l’unica differenza consiste nella mancanza di una sostanza nel caso del GAP. Come nel caso della dipendenza, inoltre, viene sottolineato che il gioco diventa patologico quando il soggetto perde il controllo sul comportamento (in questo caso sul gioco). E’ per questa ragione che alcuni autori preferiscono considerare il GAP una ‘dipendenza comportamentale’, dove vi sarebbe una equivalenza tra sostanza e comportamento patologico (gioco d’azzardo).

La perdita di controllo sul comportamento ‘gioco d’azzardo’ nonostante le conseguenze negative di tale comportamento rappresenta l’elemento fondamentale riconosciuto dal sistema

classificatorio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (ICD-10) per una diagnosi di Gioco d'Azzardo Patologico. L'ICD-10 definisce, infatti, il GAP come un gioco d'azzardo persistentemente ripetuto, che continua e spesso aumenta, nonostante le conseguenze negative finanziarie (impoverimento economico), familiari (compromissione delle relazioni familiari) e sociali (compromissione della vita relazionale sociale)(vedi tabella 2). Il GAP è classificato dall'OMS tra i Disturbi delle Abitudini e degli Impulsi.

**Tabella 2 – Criteri diagnostici dell' ICD-10 per il Gioco d'Azzardo Patologico**

---

- A. Si verificano due o più episodi di gioco d'azzardo in un periodo di almeno 1 anno
  - B. Questi episodi non hanno un esito vantaggioso per la persona, ma persistono nonostante la sofferenza personale e l'interferenza con il funzionamento dell'individuo nelle attività della vita quotidiana
  - C. L'individuo descrive una necessità impellente di giocare, che è difficile da controllare, e riferisce di essere incapace di smettere di giocare con uno sforzo di volontà
  - D. L'individuo è spesso alle prese con idee o immagini mentali dell'atto di giocare o delle circostanze che accompagnano l'atto stesso.
- 

In passato si è spesso fatto riferimento al GAP con il termine di gioco d'azzardo 'compulsivo'; i due sistemi classificatori internazionali (DSM-IV e ICD-10) hanno preferito il termine patologico per sottolineare che il gioco d'azzardo, a differenza delle vere compulsioni, è egosintonico, è fonte di piacere, di eccitazione (ovviamente piacere ed eccitazione sono legati esclusivamente al momento del gioco, mentre le conseguenze del gioco sono egodistoniche), mentre le compulsioni sono fondamentalmente egodistoniche, fonte di disagio estremo per il soggetto che è costretto a porle in atto.

La scelta del termine patologico invece che compulsivo riflette inoltre una concezione del GAP di equivalenza alle dipendenze, come dimostrato, almeno nel caso del DSM-IV, anche dalla scelta dei criteri per porre diagnosi. Tuttavia è opportuno ricordare che molti dei casi di GAP che si osservano nella pratica clinica psichiatrica non sono del tutto assimilabili alle dipendenze, in quanto presentano alcune caratteristiche tipiche dei disturbi compulsivi, e fondamentalmente la difficoltà ad inibire o dilazionare una azione o un impulso, il che risulta in un comportamento ripetitivo. Questo aspetto comune fra GAP e altri disturbi ha spinto alcuni autori a postulare l'esistenza di uno spettro di disturbi che si articola lungo un continuum impulsivo-compulsivo

(Hollander et al., 1998). Il GAP si collocherebbe, secondo tale visione, all'estremo impulsivo di tale continuum, mentre il disturbo ossessivo-compulsivo si collocherebbe all'estremo compulsivo. E' probabile che, indipendentemente dalle questioni nosografiche, il GAP sia una entità clinica eterogenea costituita da pazienti con caratteristiche cliniche diverse; alcuni pazienti condividerebbero con i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo alcune caratteristiche demografiche e cliniche, e potrebbero in effetti essere inclusi a pieno titolo all'interno di tale gruppo di disturbi, mentre altri pazienti presenterebbero caratteristiche diverse, che li avvicinerebbero ai pazienti con dipendenza da sostanze; altri soggetti, infine, potrebbero manifestare il gioco d'azzardo patologico in episodi, senza altri sintomi evidenti dello spettro affettivo, e potrebbero essere visti come appartenenti allo spettro bipolare. Questa eterogeneità clinica, tutta ancora da dimostrare, potrebbe rendere conto anche delle diverse opzioni terapeutiche suggerite per la gestione dei pazienti con GAP, soprattutto farmacologiche (Inibitori del Reuptake della Serotonina, antagonisti degli oppioidi come il naltrexone, o stabilizzatori del tono dell'umore)(Ravizza et al., 2000).

Per una trattazione degli aspetti di neuropsicologia differenziale con le tossicodipendenze si rimanda al capitolo sulla Neuropsicologia e morfologia funzionale del DOC e dei disturbi dello spettro.

### **5.3 Diagnosi differenziale**

Un eccessivo coinvolgimento nel gioco d'azzardo, con la perdita anche di grosse somme di denaro, potrebbe verificarsi nel corso di un episodio maniacale e far parte del quadro clinico del disturbo bipolare. Sia il DSM-IV che l'ICD-10 escludono esplicitamente la possibilità di diagnosticare un GAP quando il comportamento maladattivo si verifica esclusivamente nel corso di un episodio maniacale.

Allo stesso modo risulta facile differenziare il gioco d'azzardo 'patologico' dal gioco d'azzardo 'sociale', in quanto solo il primo persiste nonostante gli effetti spiacevoli causati dal gioco stesso. Il gioco patologico potrebbe anche rientrare nel quadro di un Disturbo Antisociale di Personalità; l'ICD-10 esclude la possibilità di diagnosticare un GAP in un soggetto con diagnosi di Disturbo Antisociale di Personalità, assumendo a priori che un gioco patologico in un soggetto antisociale deve essere considerato come un sintomo del disturbo antisociale, mentre il DSM-IV prevede la possibilità di una doppia diagnosi.

### **5.4 Epidemiologia**

Il GAP, tra i disturbi del controllo degli impulsi, è quello per cui sono disponibili maggiori dati derivanti da studi epidemiologici circa la prevalenza nella popolazione generale.



Il GAP rappresenta un problema sanitario di crescente rilevanza, soprattutto negli ultimi anni, in relazione all'accresciuta disponibilità e facilità di accesso al gioco d'azzardo (Lesieur, 1994; Ladouceur, 1996; Abbott and Volberg, 1996). La sempre maggiore accessibilità al gioco è da porsi in relazione da un lato con la necessità da parte dei governi di aumentare le entrate finanziarie senza aumentare direttamente le imposte e, dall'altro, con la nascita e lo sviluppo di nuove tecnologie per il gioco (ad esempio i video-poker). Uno studio epidemiologico americano ha, inoltre, dimostrato che la prevalenza del gioco d'azzardo nei singoli stati variava (dallo 0.1% in Ohio al 2.3% in Massachusetts) in funzione della disponibilità di giochi d'azzardo legali e dell'anno di legalizzazione (Volberg, 1994).

La maggior parte degli studi sulla prevalenza del GAP nella popolazione generale ha utilizzato come strumento diagnostico la South Oaks Gambling Screen (SOGS), un questionario auto- od eterosomministrato basato sui criteri del DSM-III (Lesieur & Blume, 1987) e di cui esiste una versione, attualmente in uso, in accordo ai criteri del DSM-IV. La SOGS fornisce un punteggio finale che consente di formulare una diagnosi di gioco problematico ('problem gambler') quando tale punteggio è di 3 o 4, o di probabile gioco patologico ('probable pathological gambling') se il punteggio risulta superiore o pari a 5. La SOGS non consente quindi una diagnosi precisa, la stessa essendo di competenza dello specialista tramite un colloquio clinico. Ne deriva che tutti gli studi epidemiologici che hanno utilizzato tale strumento diagnostico forniscono stime di prevalenza molto approssimative. In tabella 3 sono riportati, a titolo di esempio, i risultati di alcuni studi sulla prevalenza attuale di GAP problematico e probabilmente patologico. A seconda della soglia scelta per differenziare tra normalità e patologia, dunque, le stime di prevalenza possono anche raddoppiare. Un'altro problema metodologico che inficia i risultati di molti degli studi epidemiologici condotti con tale strumento risiede nel fatto che tale intervista è stata somministrata nella grande maggioranza dei casi per telefono.

In tabella 4 sono riportate le stime di prevalenza attuale e lifetime del GAP rilevate nei più recenti studi epidemiologici condotti in diverse aree del mondo. La prevalenza punto del gioco patologico (così come rilevato tramite la SOGS) varia dallo 0.6% all'1.9% (con l'unica eccezione dell'Isola Principe Edoardo in Canada) e quella lifetime dall'1.2% al 3.1%.

Gli studi di prevalenza condotti con la SOGS in campioni di adolescenti/giovani adulti suggeriscono che i tassi di gioco problematico e patologico sono più elevati rispetto agli adulti (tassi lifetime di probabile gioco patologico compresi tra il 2.4 e l'8%)(Lesieur et al., 1991; Ladouceur et al., 1994; Shaffer & Hall, 1996; Becona, 1997; Proimos et al., 1998; Stinchfield & Winters, 1998; Adlaf & Ialomiteanu, 2000; Westphal et al., 2000). Gli studi su adolescenti e giovani adulti hanno inoltre sottolineato che la prevalenza è maggiore nei maschi e nei soggetti appartenenti a minoranze etniche, almeno per quanto riguarda la realtà degli Stati Uniti (Ispanici, Asiatici, Italo-Americani). Per quanto riguarda il gioco d'azzardo problematico, i tassi negli adolescenti/giovani adulti arrivano fino all'11.2% rilevato in uno studio compiuto in soggetti di

età compresa tra 18 e 21 anni (Westphal & Rush, 1996). Anche in questo caso la categoria esposta al maggior rischio era rappresentata dai soggetti di sesso maschile. Il rilievo epidemiologico di una maggior prevalenza del disturbo nel sesso maschile è confermato da tutti gli studi condotti su campioni clinici: tra i pazienti in trattamento per GAP il rapporto maschi/femmine è all'incirca di 3/1.

Una meta-analisi dei risultati di 119 studi di prevalenza condotti con la SOGS negli Stati Uniti e in Canada in campioni di adolescenti e adulti ha concluso che la prevalenza lifetime rilevata negli adulti (1.6% in media) è significativamente più bassa di quella rilevata in campioni di adolescenti (3.9% in media) (Shaffer et al., 1999). Lo stesso gruppo di ricerca ha poi confermato questi risultati nel 2001, includendo nella meta-analisi altri lavori recentemente pubblicati (Shaffer e Hall, 2001). Perché le stime di prevalenza negli adolescenti risultino più elevate rispetto a quelle rilevate in adulti, se e perché il GAP sia più frequente in soggetti appartenenti a minoranze etniche o sociali, e quale sia la proporzione di soggetti adolescenti con problemi di gioco che presenta un GAP in età adulta sono questioni che, al momento attuale, non hanno ancora una risposta definitiva.

Gli unici studi epidemiologici che hanno impiegato strumenti diversi dalla SOGS per formulare una diagnosi di GAP sono quelli di Bland e colleghi (1993), in Canada, di Chen e collaboratori (1993) a Hong Kong e di Cunningham-Williams et al. (1998) a St. Louis, USA. Tutti e tre i gruppi di ricerca hanno intervistato la popolazione generale dell'area di riferimento tramite la Diagnostic Interview Schedule (DIS); Bland e colleghi hanno rilevato una prevalenza lifetime dello 0.42%, con una differenza tra i sessi (0.71% nei maschi e 0.23% nelle femmine; prevalenza a sei mesi: 0.35% nei maschi e 0.11% nelle femmine). Chen et al. (1993) hanno confermato la maggior prevalenza nel sesso maschile: a fronte di una prevalenza lifetime del 2.95% nei maschi, la prevalenza nelle femmine era dello 0.16%. Inoltre gli stessi autori hanno evidenziato un aumento della prevalenza nelle fasce d'età giovanili (3.84% nella fascia 18-24 anni; 3.03% in quella 25-44 e 1.99% in quella 45-64). Cunningham-Williams et al. (1998) hanno stimato la prevalenza lifetime del GAP nell'area di St. Louis utilizzando i dati raccolti durante l'Epidemiological Catchment Area Survey; la prevalenza lifetime è risultata dello 0.9%, a fronte di un ulteriore 9.2% di soggetti per cui il gioco ha determinato problemi di varia natura senza che potesse essere diagnosticato un GAP (*problem gamblers*). Fattori di rischio sono risultati il sesso maschile e l'abuso di alcool o altre sostanze.

Welte e colleghi (2001) hanno recentemente pubblicato i risultati di un'indagine su 2638 adulti negli Stati Uniti che sono stati intervistati sia tramite la SOGS sia tramite la DIS; le stime di prevalenza attuale ottenute sono state rispettivamente dell'1.9% con la SOGS e dell'1.3% con la DIS, a conferma della tendenza della SOGS a sovrastimare la reale prevalenza del disturbo.

Per quanto riguarda la realtà italiana, l'unico studio a nostra conoscenza portato a termine in Italia è stato condotto a Firenze in un campione di 306 soggetti giovani (età media 22 anni) frequentatori

di discoteche: la prevalenza punto del gioco problematico (SOGS) in tale campione è risultata elevata, pari al 9.8% (con una prevalenza dei soggetti di sesso maschile)(Pallanti et al., 1999).

E' opportuno segnalare che non esistono categorie di giocatori più a rischio di altri; ciononostante, l'accresciuta disponibilità di giochi d'azzardo con macchine elettroniche quali i video-poker o le slot-machines rende più facile che si sviluppi un GAP con questo tipo di giochi. Questa stessa maggiore accessibilità ha fatto aumentare negli ultimi anni anche il numero di donne affette da GAP, dal momento che è 'socialmente più accettabile' per una donna giocare ad una slot-machine rispetto ad andare ad una corsa di cavalli o nella sala da gioco di un casinò (anche se tale situazione è destinata a subire veloci cambiamenti).

**Tabella 3 - Prevalenza attuale di Gioco d'Azzardo Patologico probabile ('probable Pathological Gambling', punteggio alla SOGS  $\geq 5$ ) e potenziale ('potential Gambling, punteggio alla SOGS di 3 o 4).**

<i>Autore</i>	<i>Area geografica</i>	<i>Probable</i>	<i>Potential</i>
Volberg & Steadman, 1988	New York, USA	1.4%	2.8%
Volberg & Steadman, 1989	New Jersey & Maryland, USA	1.5%	2.4%
Ladouceur, 1991	Quebec, Canada	1.2%	2.6%
Bondolfi et al., 2000	Svizzera	0.8%	2.2%
Volberg et al., 2001	Svezia	0.6%	1.4%

**Tabella 4 - Prevalenza attuale e lifetime di Gioco d'Azzardo Patologico**

<i>Autore</i>	<i>Intervista</i>	<i>Area geografica</i>	<i>Prevalenza (%)</i>	
			<i>attuale</i>	<i>lifetime</i>
Bland et al., 1993	DIS	Canada	-	0.42
Chen et al., 1993	DIS	Hong Kong	-	2.95 (M) 0.16 (F)
Cunningham-Williams et al., 2000	DIS	St. Louis, USA	-	0.9
Welte et al., 2001	DIS	USA	1.3	-
	SOGS		1.9	-
Volberg & Steadman, 1988	SGOS	New York, USA	1.4	-
Volberg & Steadman, 1989	SGOS	New Jersey & Maryland, USA	1.5	-
Ladouceur, 1991	SOGS	Quebec, Canada	1.2	-
Legarda et al., 1992	SOGS	Spagna	-	1.7
Volberg & Abbott, 1994	SOGS	Nuova Zelanda	-	2.7
Westphal & Rush, 1996	SOGS	Louisiana, USA	-	3.1 (18-21 anni)
				1.4 (≥22 anni)
Cox et al., 2000	SOGS	Manitoba, Canada	-	2.6
Bondolfi et al., 2000	SOGS	Svizzera	0.8	-
Doiron & Nicki, 2001	SOGS	Isola Principe	3.1	-
		Edoardo, Canada		
Volberg et al., 2001	SOGS	Svezia	0.6	1.2

### 5.5 Caratteristiche cliniche

Il giocatore d'azzardo spesso presenta idee irrazionali o prevalenti circa il gioco: spesso ritiene di avere una influenza sul gioco d'azzardo, che per sua natura non risente delle abilità del giocatore ma semplicemente è influenzato dal caso. Le perdite e le vincite eventuali sono attribuite dal giocatore a fattori del tutto ininfluenti (ad esempio ai rituali eseguiti prima di puntare dei soldi o al modo con cui è stata azionata la leva della slot machine, o ancora alla presenza di persone al proprio fianco durante il gioco) e non tiene conto del fatto che il risultato del gioco è interamente determinato dal caso. Gli interventi cognitivi, che saranno analizzati in un paragrafo successivo,

mirano a correggere le distorsioni cognitive che sottostanno a tali idee irrazionali circa il concetto di casualità.

### *5.5.1 Fasi del gioco*

Si possono distinguere tre diverse fasi che il paziente attraversa nello sviluppo del Gioco d'Azzardo Patologico: una fase di vincite o fase vincente, una fase di perdite o perdente e la fase della disperazione (Lesieur & Rosenthal, 1991; Guerreschi et al., 2000; Ravizza et al., 2000). Tutti i pazienti che arrivano a sviluppare un vero e proprio Gioco d'Azzardo Patologico hanno attraversato queste tre fasi. Le differenze tra soggetti di sesso maschile e femminile si limitano alla velocità con cui i soggetti 'arrivano' alla fase della disperazione, maggiore per le donne (3-5 anni in media tra gioco occasionale e sociale a gioco patologico contro 8-9 o anche più per gli uomini)(Koran, 1999).

Nella storia di un giocatore patologico è sempre rintracciabile una fase vincente: il paziente ha avuto una grossa vincita, è euforico, gioca per divertirsi più che per guadagnare. La vincita, che in genere è sempre sostanziosa, rinforza il gioco. In questa fase si manifestano spesso sentimenti di onnipotenza, con idee magiche che possono anche avvicinarsi molto ad un vero e proprio delirio di grandezza. Il soggetto sente che può controllare il gioco, che può influenzare il fato, che continuerà a vincere. Questa fase è inevitabilmente seguita da una serie di perdite al gioco. Il giocatore viene quindi intrappolato in un gioco che si fa sempre più compulsivo, nel tentativo di rifarsi delle perdite finanziarie subite. E' la fase della rincorsa delle perdite: il giocatore cerca di recuperare le perdite giocando somme di denaro sempre maggiori, e inizia a contrarre debiti di gioco, a mentire ai familiari, a compiere le prime azioni illegali nel tentativo di procurarsi altre somme da puntare al gioco. Anche in questa fase il soggetto resta convinto di poter ancora influenzare il gioco; basta un'ultima giocata, che sarà sicuramente quella buona ('lo sento') per rifarsi delle somme perse in precedenza. Il problema è che il giocatore non si ferma più, non riesce a smettere di giocare. Si manifestano i sintomi della dipendenza. Non solo sta male se non gioca, è irritabile, ansioso, anche aggressivo (segni equiparabili alla astinenza che si verifica in corso di dipendenza da sostanze); non solo vede la sua vita sconvolta dal gioco (pensa solo alle prossime giocate, smette di interessarsi alla vita familiare, al lavoro, alle altre attività ricreative; contrae debiti, mente, compie azioni illegali), ma soprattutto inizia a rendersi conto che deve giocare sempre di più (come frequenza) e somme sempre maggiori per avere le stesse sensazioni di prima (sintomo equiparabile alla tolleranza in corso di dipendenza da sostanze). Pur rendendosi conto delle conseguenze disastrose che il gioco ha sulla sua vita, resta tuttavia ancorato ad una ideazione magica in base alla quale c'è ancora una speranza di riprendersi dalle perdite: ecco perchè continua a mentire e a nascondere il problema e le conseguenze finanziarie, perchè sa che le vincite che ancora sta rincorrendo e che non tarderanno a manifestarsi colmeranno i 'buchi' finanziari, e nessuno si accorgerà di nulla. Progredendo il disturbo, il paziente arriva a sviluppare

intensa disforia, ansia, si isola progressivamente dal resto della famiglia, sviluppa molto spesso una vera e propria depressione maggiore: siamo nella fase cosiddetta della disperazione. Ormai è persa la speranza nella vincita; predomina la consapevolezza dei disastri provocati dal gioco ma altresì la consapevolezza di non riuscire a smettere di giocare nonostante la situazione familiare, finanziaria, e anche legale sia disastrosa. In tale fase è molto spesso presente una ideazione suicidaria franca, che alle volte si concretizza in veri e propri tentativi di suicidio, tutt'altro che dimostrativi. L'unica via di 'uscita' dalla situazione tragica in cui si trova il paziente rimane il suicidio.

### *5.5.2 Tipologie di giocatorie e fattori scatenanti il gioco*

Vi sono differenti motivi per cui un individuo con GAP gioca d'azzardo, che identificano, secondo alcuni autori (Custer, 1984; Guerreschi, 2000), diverse tipologie di giocatori. La maggior parte dei giocatori non è patologica, come precedentemente già sottolineato; i giocatori sociali giocano per divertimento ed hanno un buon controllo sul gioco. Per alcuni di essi, poi, il gioco rappresenta la fonte principale di divertimento (giocatori sociali abituali). Esistono poi giocatori professionisti, per i quali il gioco rappresenta la principale fonte di reddito. Un sottogruppo ulteriore è rappresentato da coloro che giocano d'azzardo con finalità criminali, o che utilizzano il gioco per riciclaggio di denaro.

Dei giocatori patologici, la maggior parte ricerca uno stato di eccitazione, di euforia, vuole sentirsi 'in azione' (giocatori in azione). E' l'eccitazione in sé ad essere ricercata più che la vincita. Ed è questa eccitazione che si ricerca scommettendo sempre di più. Altri giocano nel tentativo di 'scappare' da sentimenti di vuoto, di solitudine, dalla disforia (giocatori per fuga). Altri pazienti, infine, descrivono di provare un irresistibile bisogno di giocare, con un'ansia crescente ed intollerabile che persiste fintantochè il soggetto non ha giocato. Questi pazienti descrivono il bisogno di giocare in modo molto simile ai pazienti ossessivo-compulsivi. In questi pazienti, e solo in loro, il gioco avrebbe delle connotazioni egodistoniche, mentre per la maggior parte dei pazienti con GAP il gioco è egosintonico, fonte di soddisfazione, di eccitazione, di piacere e solo le conseguenze negative del gioco sono vissute con egodistonia.

Un recente studio su ampio campione di pazienti ha identificato i più comuni fattori scatenanti il gioco (Grant e Kim, 2001): annunci pubblicitari concernenti le possibilità di gioco (46%), avere tempo libero non strutturato e provare sentimenti di noia (24%), pensieri di vincite (19%), avere denaro in tasca (ad esempio avere appena ricevuto la paga)(18%), sentimenti di solitudine e depressione (18%), ansia e stress (14%), e infine ascoltare altre persone che discutono di gioco (8%). Identificare i potenziali fattori scatenanti il gioco rappresenta un importante passo nella programmazione degli interventi terapeutici, soprattutto in una prospettiva cognitivo-comportamentale.

Esistono delle differenze tra i sessi per quanto riguarda le tipologie di gioco: gli uomini sono più spesso dei 'giocatori in azione' o dei giocatori compulsivi, mentre le donne delle 'giocatrici per fuga'. Questo potrebbe spiegare anche la differente età media di inizio del gioco patologico: gli uomini iniziano a giocare in età tardo adolescenziale e hanno una progressione verso un gioco patologico più lenta, mentre le donne riportano le prime giocate in età adulta e mostrano, in genere, una evoluzione più rapida verso il GAP (Grant e Kim, 2002). La tipologia di gioco (per fuga o per azione) e l'inizio differenziato del gioco potrebbero essere anche in relazione con differenti patterns di comorbidità con altri disturbi di asse I (le donne, giocatrici per fuga, potrebbero sviluppare il GAP nel tentativo di sfuggire ad un disturbo dell'umore, tipicamente ad un episodio depressivo maggiore, mentre gli uomini potrebbero sviluppare un GAP sulla base di un precedente Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività).

Esistono anche delle differenze tra i sessi per quanto concerne il tipo di gioco; i maschi in genere prediligono forme di gioco strategico, che prevedono un contatto interpersonale, quali i giochi da casinò (blackjack, poker, altri tipi di giochi con carte, dadi) o le scommesse su eventi sportivi, mentre le donne sono più spesso coinvolte in giochi non strategici, con minore coinvolgimento interpersonale, come lotterie e giochi meccanizzati ('slot machines')(Grant e Kim, 2001; Potenza et al., 2001; Grant e Kim, 2002).

### *5.5.3 Esordio e fattori di rischio*

L'esordio del gioco d'azzardo può collocarsi nella prima adolescenza per i soggetti di sesso maschile, più tardivamente per le donne; l'età media al primo gioco è risultata, in uno studio di popolazione generale condotto in Svezia, di 15 anni (Volberg et al., 2001), consistente con quanto rilevato in Nord America (Volberg, 1996) e in Nuova Zelanda (Abbott & Volberg, 1996). Descrizioni cliniche di giocatori riportano un'età al primo gioco più tardiva (34 anni per le donne e 20 per gli uomini), con una progressione verso il disturbo clinicamente manifesto 2 volte più veloce per le donne (Tavares et al., 2001). Un recente studio sulle caratteristiche demografiche e cliniche di un campione numeroso (131 soggetti) di pazienti in trattamento farmacologico per GAP ha evidenziato un'età media d'esordio del disturbo di 30 anni, con una latenza tra l'inizio del gioco e il disturbo vero e proprio di circa 6 anni (Grant e Kim, 2001); il 49% dei soggetti, tuttavia, sviluppava un disturbo da gioco patologico entro un anno o meno dall'inizio del gioco. Predittori di una evoluzione rapida del disturbo sono risultati un'età tardiva al primo gioco e l'aver iniziato a giocare sulla spinta di annunci pubblicitari, mentre il genere, l'entità delle somme inizialmente perse, o la familiarità per gioco non sono risultati significativi predittori di esordio entro un anno o meno dalla prima giocata (Grant e Kim, 2001). Secondo Breen e Zimmerman (2002) un esordio rapido sarebbe legato piuttosto al tipo di gioco; chi inizialmente gioca con 'slot machines', videopoker o altri tipi di gioco meccanizzato evolve più rapidamente in un disturbo da gioco d'azzardo patologico rispetto a chi fa altri tipi di gioco (1 anno verso 3.5 tra la prima giocata e il

GAP). La conclusione di tali autori è che le variabili intrapersonali (quali il genere o la presenza di disturbi dell'umore o da uso di sostanze in comorbidità) non influenzano la rapidità di sviluppo di un GAP, quanto piuttosto gli aspetti sociali e ambientali direttamente legati alla tipologia di gioco. Una volta sviluppato il disturbo, entrambi i sessi presentano le stesse modalità di ricerca di trattamento (Tavares et al., 2001; Grant e Kim, 2002).

Alcune caratteristiche sociodemografiche, secondo gli ultimi studi epidemiologici condotti in Europa (Bondolfi et al., 2000; Volberg et al., 2001), sembrano esporre ad un aumentato rischio di sviluppare un gioco d'azzardo patologico. Un primo studio ha rilevato, come fattori maggiormente associati al gioco, il sesso maschile, una età inferiore a 30 anni, l'essere celibe e l'essere stato esposto in età precoce al gioco (prima dei 21 anni)(Bondolfi et al., 2000). Il secondo studio (Volberg et al., 2001) ha confermato che il sesso maschile e l'età giovanile (meno di 25 anni, in questo caso) espongono i soggetti ad un rischio relativo aumentato rispetto alla popolazione generale. Altri fattori di rischio di minore rilevanza sono l'essere celibe e il vivere in città.

Esiste comunque una discrepanza circa la fascia d'età più a rischio: gli studi condotti su popolazioni di soggetti in trattamento (in genere appartenenti a gruppi di Gamblers Anonymous in America o partecipanti a studi farmacologici randomizzati)(Dickerson, 1989; Grant e Kim, 2001) o con importanti comorbidità per altri disturbi psichiatrici (Black e Moyer, 1998), indicano come fascia d'età più coinvolta quella intorno ai 40 anni, mentre i più recenti studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale indicano come fascia d'età a maggior rischio quella compresa tra 20 e 30 anni (Bondolfi et al., 2000; Volberg et al., 2001).

#### *5.5.4 Decorso e prognosi*

Abbiamo già visto come il paziente arriva a sviluppare un GAP procedendo lungo tre fasi schematicamente differenziate a scopo didattico. Una volta sviluppato un GAP, questo tende ad avere un decorso cronico ingravescente. Generalmente aumentano sia la frequenza delle giocate che le somme di denaro messe in gioco. Come già più volte detto, questo aspetto rappresenta un equivalente della tolleranza: col progredire del disturbo la 'posta' deve aumentare per ogni giocata perchè il paziente sperimenti la stessa eccitazione.

E' opportuno segnalare che in questa progressione lineare del disturbo (decorso cronico ingravescente) possono verificarsi improvvisi aggravamenti che sono in relazione a periodi di stress intenso o di depressione.

Il GAP compromette in misura molto significativa il funzionamento familiare, sociale ed occupazionale del paziente; i giocatori d'azzardo mentono ad amici o familiari, chiedono denaro in prestito per pagare i debiti o talvolta per comprare da mangiare, vendono la casa, l'auto o altri beni pur di avere somme di denaro da puntare al gioco, si giocano i risparmi immobilizzati nei fondi pensione, e risultano spesso coinvolti in attività illecite per far fronte alle difficoltà finanziarie (furti, assegni a vuoto, appropriazioni indebite, ecc.)(Fisher, 1991; Blaszczynsky & Silove, 1996;



Potenza et al., 2000; Ravizza et al., 2000; Grant e Kim, 2001). I giocatori d'azzardo arrivano a giocare in media 16 ore alla settimana, e in un anno spendono somme fino al 45% del loro stipendio (Grant e Kim, 2001).

Il GAP è associato ad elevati tassi di suicidio. Si ritiene che una quota variabile tra il 48 e il 70% dei giocatori contempra il suicidio come soluzione dei problemi correlati al disturbo, e che tra il 17% e il 24% dei pazienti con GAP abbia tentato almeno una volta il suicidio (Phillips et al., 1997; DeCaria et al., 1998; Beaudoin e Cox, 1999). E' stata dimostrata inoltre una correlazione positiva tra i tassi di suicidio e l'accessibilità al gioco d'azzardo: i tassi di suicidio sono, negli Stati Uniti, più elevati nelle aree urbane dove maggiore è la prevalenza di case da gioco legali (Las Vegas, Atlantic City, ecc.)(Phillips et al., 1997).

### **5.6 Familiarità**

Mancano, allo stato attuale della ricerca, studi familiari sul GAP. Alcune descrizioni delle caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti affetti da gioco patologico riportano che una quota compresa tra il 23 e il 32% dei pazienti riferisce di avere almeno un familiare di primo grado con sintomi di gioco d'azzardo (Linden et al., 1986; Black e Moyer, 1998). Limite metodologico importante di questi rilievi è la mancanza di interviste dirette ai familiari, e quindi di diagnosi certe. Grant e Kim (2001), nello studio già citato su 131 pazienti in trattamento farmacologico, riportano che il 58% di essi ha almeno un familiare con sintomi di gioco problematico; il tasso di GAP tra i familiari di primo grado è risultato, sia pure tramite interviste indirette, del 26.9%. Nello stesso studio, il 56% dei pazienti riferiva di avere un familiare con abuso/dipendenza da sostanze; tale dato, insieme all'elevato tasso di comorbidità longitudinale tra GAP e abuso/dipendenza, soprattutto da alcool, rappresenta uno degli elementi di maggior rilievo a favore dell'ipotesi dell'appartenenza del GAP allo spettro dei disturbi da uso di sostanze. Grant e Kim (2001) postulano che viene trasmessa per via familiare la predisposizione alla disinibizione comportamentale, che potrebbe manifestarsi sia in un abuso/dipendenza da alcool che in un gioco patologico d'azzardo. Se tale predisposizione alla disinibizione comportamentale sia trasmessa geneticamente o per imitazione non è ancora chiaro; un recente studio ha tuttavia dimostrato una comune vulnerabilità genetica per GAP e dipendenza da alcool, almeno nei soggetti di sesso maschile (Slutske et al., 2000).

Diverso sembra il caso del DOC: pur mancando studi sulla prevalenza del DOC in familiari di probandi con GAP, uno studio condotto su 32 pazienti con DOC non ha evidenziato alcun familiare di primo grado affetto da GAP (Black et al., 1994), il che sembrerebbe contrastare l'ipotesi dell'inserimento del GAP all'interno dei disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo.

## 5.7 Comorbidità

Il GAP si ritrova frequentemente associato ad altri disturbi di asse I. E' importante sapere che spesso tali disturbi in comorbidità possono mascherare un GAP e rappresentare per il paziente, o più spesso per i familiari, il motivo principale per cui si richiede un intervento.

Tra i disturbi che più frequentemente si ritrovano in comorbidità troviamo i Disturbi dell'Umore (soprattutto Disturbi Bipolari), il Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività, e i Disturbi Correlati a Sostanze. La comorbidità tra GAP e disturbi da uso di sostanze (soprattutto alcool) è la più studiata in letteratura. Si rimanda al capitolo specifico la trattazione della comorbidità tra GAP e DOC o altri disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo. Tra i disturbi di asse II, quelli più frequentemente associati al GAP sono il Disturbo Antisociale, il Disturbo Narcisistico e il Disturbo Borderline di Personalità.

In un campione di pazienti ospedalizzati per GAP sono stati rilevati tassi di comorbidità lifetime elevati per Disturbi dell'Umore (criteri RDC): secondo tali criteri il 76% dei pazienti aveva avuto una depressione maggiore, il 38% almeno un episodio ipomaniacale e l'8% un episodio maniacale (McCormick et al., 1984). In un campione di Gamblers Anonymous il 72% aveva avuto, nel corso della vita, almeno un episodio depressivo maggiore e l'8% almeno un episodio maniacale; lo stesso studio ha rilevato una comorbidità lifetime del 20% per disturbo ossessivo-compulsivo e del 16% per disturbo di panico (Linden et al., 1986). Con i criteri del DSM-IV e interviste strutturate sono stati rilevati, più recentemente, tassi di comorbidità lifetime compresi tra il 29 e il 50% per depressione maggiore, e fino al 20% per disturbi bipolari (Black e Moyer, 1998; Grant e Kim, 2001).

Per quanto riguarda il Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività, è stato rilevato che fino al 20% dei soggetti con GAP ha tale disturbo in comorbidità attuale (Specker et al. 1995); un altro studio ha poi riscontrato tassi di comorbidità lifetime significativamente superiori nei soggetti con GAP rispetto a soggetti di controllo (Carlton et al. 1987).

Per quanto concerne i Disturbi Correlati a Sostanze, la maggior parte degli studi ha indagato la comorbidità per GAP in soggetti con diagnosi di abuso/dipendenza da sostanze (soprattutto alcool). Minore attenzione è stata rivolta alla comorbidità per disturbi da sostanze in soggetti con diagnosi primaria di GAP, anche se negli ultimi anni sono apparsi alcuni lavori specifici condotti su campioni di pazienti in trattamento per gioco. In pazienti con Disturbi Correlati a Sostanze sono stati riferiti tassi di comorbidità lifetime per GAP oscillanti tra l'8 e il 33% (Lesieur et al., 1986; Feigelman et al., 1995; Spunt et al., 1995; Daghestani et al., 1996; Spunt et al., 1998; Lejoyeux et al., 1999; Hall et al., 2000; Langenbucher et al., 2001); il tasso di comorbidità sale se si considerano soggetti con GAP come disturbo primario: 33-63% (McCormick et al., 1984; Linden et al., 1986; Black e Moyer, 1998; Grant e Kim, 2001; Ibanez et al., 2001; Maccallum e Blaszczyński, 2002). La comorbidità tra GAP e disturbi da uso di sostanze, soprattutto alcool, è inoltre maggiore nei soggetti di sesso maschile. Questo dato di elevata comorbidità per GAP in

soggetti con Disturbi Correlati a Sostanze dovrebbe indurre tutti coloro che operano in tale campo ad indagare in modo specifico l'eventuale presenza di un sottostante GAP; allo stesso modo, il rilievo che da un terzo a metà circa dei pazienti con GAP ha un Disturbo Correlato a Sostanze in comorbidità longitudinale pone importanti interrogativi sul significato clinico di tale comorbidità. I pazienti con doppia diagnosi mostrano livelli maggiori di gravità sintomatologica iniziale e hanno una prognosi peggiore in termini sia di risposta ai trattamenti in acuto che di ricadute al follow-up (Feigelman et al., 1998; Lejoyeux et al., 1999; Ibanez et al., 2001).

Vi sono tre modi di interpretare gli elevati tassi di comorbidità tra GAP e altri disturbi di asse I. In alcuni casi si tratterebbe di disturbi secondari al GAP; l'alcolismo, la dipendenza da sostanze e la depressione maggiore emergono secondo tale visione una volta constatato il fallimento dei tentativi di far fronte ai problemi legati al disturbo temporalmente primario (problemi familiari, socio-lavorativi, finanziari, legali, direttamente legati al GAP). In altri casi sarebbe il GAP ad essere secondario ad un altro disturbo: questo potrebbe essere vero per la depressione maggiore nel caso delle donne e del disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività nel caso dei soggetti di sesso maschile. Allo stesso modo potrebbe essere interpretata la coesistenza del GAP e di un sottostante disturbo di personalità. Pazienti con disturbi o tratti di personalità 'risk-seeking' sono predisposti allo sviluppo di un GAP (Lejoyeux et al., 1998; Kim e Grant, 2001). Una terza visione del problema comorbidità vede il GAP appartenere ad uno spettro di disturbi impulsivi, compulsivi e additivi, tutti con una comune vulnerabilità genetica. Secondo tale visione, l'aver ereditato un patrimonio genetico che predispone allo sviluppo di un GAP (sviluppo che sarebbe la risultante di una interazione tra questa vulnerabilità genetica, ereditata, e dell'accessibilità al gioco, determinata dall'ambiente) predisporrebbe il soggetto, e i suoi familiari, allo sviluppo di altri disturbi dello spettro (alcolismo, dipendenza da sostanze, altri disturbi del controllo degli impulsi, disturbo ossessivo-compulsivo). Implicita in questa visione è l'idea di una origine multifattoriale del GAP. Uno dei difetti genetici postulati alla base della vulnerabilità coinvolgerebbe i meccanismi deputati alla gratificazione: un difetto di tali meccanismi ('reward deficiency syndrome') predisporrebbe l'individuo allo sviluppo di comportamenti di 'addiction', tra cui il GAP (Blum et al., 1996; Comings, 1998). Difetti simili, soprattutto se a carico delle strutture dei lobi frontali, sarebbero responsabili, sul piano clinico, anche dei disturbi dello spettro impulsivo-compulsivo (Comings, 1998). Un recente studio ha dimostrato, almeno per i soggetti di sesso maschile, una parziale e comune vulnerabilità genetica allo sviluppo di GAP e dipendenza da alcool (Slutske et al., 2000), confermando questo modello dello spettro dei disturbi da dipendenza. Pur rimandando al capitolo sulla comorbidità di spettro del DOC per una trattazione esaustiva dell'argomento, ci limitiamo a sottolineare che minori sono le evidenze di elevati tassi di comorbidità tra DOC e GAP, mentre sembrano significativi i tassi di comorbidità tra GAP e altri disturbi del controllo degli impulsi, quali piromania, cleptomania, compulsive shopping, compulsive sexual behavior ma anche disturbo esplosivo intermittente (Black e Moyer, 1998;

Grant e Kim, 2001). E' sulla base di tali rilievi che si fondano la classificazione attuale del GAP all'interno del gruppo dei disturbi del controllo degli impulsi e la 'costruzione' dei criteri per la diagnosi di GAP (almeno quelli del DSM-IV) sulla falsariga di quelli per la dipendenza da sostanze.

## **5.8 Terapia**

Pochissimi studi sono stati condotti sul trattamento del GAP con una metodologia appropriata. Una review condotta nel 2000 dalla Cochrane Library (Oakley-Browne et al., 2000) su tutti gli studi clinici randomizzati controllati condotti con metodica rigorosa, sia farmacologici che psicoterapici, ha individuato solo 4 studi sul trattamento psicoterapico. I primi studi controllati randomizzati sul trattamento farmacologico del GAP sono apparsi negli ultimi due anni, ma la ricerca sul trattamento del GAP è comunque in uno stadio iniziale. Pertanto, le indicazioni che si possono trarre sono da considerarsi preliminari.

Altro limite generale degli studi controllati finora condotti consiste nella selezione molto accurata dei pazienti inclusi (ad esempio con esclusione di tutti i casi di comorbidità per disturbi da sostanze); pertanto i risultati di tali studi non possono essere estesi, al momento attuale, a tutti i pazienti con GAP.

Date queste premesse, le indicazioni sul trattamento del GAP derivano quindi anche dall'opinione di esperti e da descrizioni di casi clinici trattati con successo.

Il trattamento del GAP è multimodale e si compone di interventi farmacologici, diretti specificamente alla sintomatologia del GAP e dei disturbi eventualmente in comorbidità; psicoterapici; e di interventi psicosociali, oltreché di consulenze di esperti per problemi legali eventualmente complicanti il quadro clinico del giocatore patologico (Koran, 1999). Premessa fondamentale alla pianificazione degli interventi è la precisa caratterizzazione del GAP e identificazione delle conseguenze sul piano familiare, sociale, legale, e finanziario del gioco.

Può risultare utile fare una lista dei principali problemi del paziente, familiari, legali, finanziari, al fine di differenziare quanto può essere di competenza dello specialista psichiatra o psicologo da quanto può essere affrontato richiedendo una consulenza di altri soggetti. Per lo specialista della salute mentale può essere opportuno tenere presente che un trattamento farmacologico o psicoterapico risulterà pienamente efficace solo qualora si affrontino parallelamente gli altri problemi (conseguenza del gioco), sia pure delegandoli ad altri specialisti.

Spesso può essere opportuno affiancare al trattamento del giocatore patologico un trattamento specifico di coppia o della famiglia, il cui fine sarà di aiutare i componenti del nucleo familiare a gestire i conflitti inevitabili legati al gioco, oltreché i sentimenti di rabbia, frustrazione, e disperazione.

La terapia specifica individuale del GAP può consistere in un trattamento farmacologico o cognitivo-comportamentale. Tra le forme di psicoterapia, infatti, solo quella cognitivo-comportamentale ha ricevuto conferme d'efficacia in studi clinici randomizzati e controllati (Oakley-Browne et al., 2000). Accanto alla terapia individuale è consigliabile, ove possibile, invitare il paziente a partecipare a gruppi quali i Giocatori Anonimi (GA - strutturati sul modello dei 12 passi degli Alcolisti Anonimi), che prevedono come obiettivo la completa astinenza dal gioco. La sola partecipazione a tali gruppi, tuttavia, non è sufficiente ad ottenere una remissione della sintomatologia: studi retrospettivi hanno indicato che dal 70 al 90% dei soggetti inviati a gruppi di GA non seguiva con regolarità tali gruppi e che solo l'8% dei soggetti riusciva a non giocare per almeno un anno (Petri e Armentano, 1999). I risultati appaiono più confortanti quando la partecipazione ai gruppi di GA è accompagnata da uno specifico trattamento individuale, farmacologico o cognitivo-comportamentale.

Secondo il modello di riferimento utilizzato per la concettualizzazione del GAP, modello dello spettro ossessivo-compulsivo o dei disturbi da abuso di sostanze, la variabile di outcome considerata negli studi varia dal controllo del gioco (diminuzione della spinta al gioco, delle somme o del numero di giocate) alla completa astinenza dal gioco. Tuttavia non esistono differenze a lungo termine, almeno dopo terapia cognitivo-comportamentale, tra soggetti con controllo o completa astinenza dal gioco alla fine del periodo di trattamento in acuto (Blaszczynski et al., 1991). Pertanto, nella pratica clinica anche un controllo del gioco potrà rappresentare un obiettivo soddisfacente di un trattamento individuale.

### **5.8.1 Trattamento farmacologico**

Il trattamento farmacologico può essere condotto con Inibitori del Reuptake della Serotonina (IRS), antagonisti degli oppioidi, o altri farmaci quali il nefazodone e gli stabilizzatori del tono dell'umore. Studi clinici controllati esistono per alcuni degli IRS (fluvoxamina e paroxetina)(Hollander et al., 2000; Blanco et al., 2002; Kim et al., 2002) e per il naltrexone, un antagonista degli oppioidi (Kim et al., 2001). Studi in aperto su casistiche di una certa dimensione esistono per il citalopram e per il nefazodone (Pallanti et al., 2002; Zimmermann et al., 2002).

#### *1) IRS*

Il primo studio di trattamento con un IRS è stato condotto con la clomipramina, somministrata in doppio-cieco ad una paziente con GAP e fobia sociale in comorbidity, non responsiva al placebo somministrato, sempre in doppio-cieco, per 10 settimane (Hollander et al., 1992). Dopo tre settimane di clomipramina 150 mg/die la paziente non giocava più; tale risposta, in termini di riduzione della condotta di gioco, è stata mantenuta per le sette settimane di terapia in doppio cieco e per le 28 settimane di follow-up in aperto, ad un dosaggio ridotto a 125 mg/die (Hollander

et al., 1992). I risultati di questo studio hanno stimolato lo stesso gruppo di ricerca a sperimentare la fluvoxamina, dapprima in singolo-cieco e quindi in doppio-cieco (Hollander et al., 1998; Hollander et al., 2000). Nel primo studio (Hollander et al., 1998) 16 pazienti hanno effettuato una fase di trattamento in singolo-cieco con placebo di 8 settimane, seguita da altre 8 settimane di terapia con fluvoxamina: sette dei 10 pazienti che hanno terminato la fase di trattamento con fluvoxamina sono risultati responders (riduzione  $\geq 25\%$  del punteggio alla versione per il GAP della Y-BOCS). Il secondo studio prevedeva 16 settimane di trattamento in doppio-cieco con un disegno di cross-over che assicurava per ogni paziente un trattamento con placebo e con fluvoxamina (tra 100 e 250 mg/die), ciascuno per 8 settimane (Hollander et al., 2000). La fluvoxamina (dosaggio medio 195 mg/die) è risultata superiore al placebo; tuttavia tale effetto è apparso correlato alla sequenza di somministrazione dei due composti: considerando ciascuna fase dello studio come un trial indipendente, la fluvoxamina è risultata superiore al placebo solo nella seconda fase, a dimostrazione, secondo gli autori, di un effetto precoce placebo che si esaurirebbe con trattamenti di più lunga durata. Uno studio condotto con fluvoxamina somministrata in doppio-cieco per sei mesi non ha invece evidenziato alcuna differenza significativa tra il composto attivo (somministrato ad un dosaggio di 200 mg/die) e il placebo in un campione di 32 pazienti (Blanco et al., 2002). Si segnala tuttavia che la variabile di outcome era la riduzione del tempo impiegato nel gioco e delle somme investite, senza alcuna scala di valutazione specifica, e che in tale studio la percentuale di responders al placebo è risultata abnormemente elevata (59%), soprattutto considerata la lunga durata dello studio. La fluvoxamina è risultata in tale studio significativamente superiore rispetto al placebo nei soggetti di sesso maschile e in giovane età (Blanco et al., 2002). La paroxetina, infine, è stata testata verso placebo in doppio-cieco in un gruppo di 45 pazienti, ad un dosaggio compreso tra 20 e 60 mg/die, per 8 settimane (Kim et al., 2002). Paroxetina è risultata significativamente superiore al placebo in tale studio (dose media alla fine dello studio di 51.7 mg/die), e tale differenza statisticamente significativa è apparsa alla sesta settimana di trattamento.

Da tali studi, condotti in doppio-cieco, sembrerebbe emergere una efficacia specifica degli IRS soprattutto sulla spinta al gioco, ad un dosaggio mediamente elevato, simile a quello di comune impiego in pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo. E' ipotizzabile, anche se al momento attuale non dimostrato, che anche altri IRS si dimostreranno efficaci nel trattamento del GAP. Per il momento uno studio in aperto ha confermato in 15 pazienti l'efficacia del citalopram ad un dosaggio medio di 34.7 mg/die per 12 settimane di terapia, con un tasso di risposta del 86.7% sulla base della CGI (Zimmermann et al., 2002). Rimane inoltre da chiarire il tempo di latenza della risposta agli IRS; nello studio in doppio-cieco con paroxetina, ad esempio, una differenza significativa rispetto al placebo è apparsa solo alla sesta settimana (Kim et al., 2002), mentre nello studio in aperto con citalopram viene riferito che la maggior parte dei pazienti ha evidenziato una risposta clinicamente significativa già in seconda settimana (Zimmermann et al., 2002). Date le

differenze metodologiche tra gli studi finora condotti non è quindi possibile fornire indicazioni sul tempo medio di risposta alla terapia con IRS.

La risposta positiva al trattamento con IRS del GAP rappresenta, per alcuni ricercatori, una conferma dell'appartenenza del GAP allo spettro dei disturbi correlati al disturbo ossessivo-compulsivo (Hollander et al., 1998). E' probabile che un sottotipo di pazienti con GAP caratterizzati da una modalità di gioco 'compulsiva' sia più sensibile ad un trattamento con IRS. La risposta al trattamento con IRS sembra, come per altri disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo, indipendente dalla concomitante presenza di sintomatologia depressiva (Zimmerman et al., 2002).

## *2) Antagonisti recettoriali degli oppioidi*

Un secondo filone di ricerca sul trattamento farmacologico del GAP ipotizza che gli antagonisti recettoriali degli oppioidi possano aumentare la capacità di resistere ad un impulso, agendo sulla trasmissione dopaminergica all'interno del nucleus accumbens (Kim, 1998). Secondo tale ipotesi di lavoro sarebbero quindi indicati nel trattamento di tutti i disturbi del controllo degli impulsi e potrebbero trovare un impiego clinico nei soggetti con GAP in cui prevalgono le caratteristiche del discontrollo degli impulsi.

Per testare tale ipotesi un gruppo di ricerca dell'Università del Minnesota ha impiegato il naltrexone in aperto in 17 pazienti con GAP, per sei settimane (Kim e Grant, 2001). Il dosaggio medio impiegato è risultato di 157 mg/die; a tale dosaggio, tuttavia, il 47% dei pazienti ha sperimentato nausea nelle prime settimane di trattamento, poi ridottasi fino a scomparire. Il naltrexone è risultato efficace nel ridurre la spinta al gioco patologico, e tale azione si è manifestata a partire dalla quarta settimana di trattamento. Lo stesso gruppo di ricerca ha confermato l'efficacia del naltrexone in uno studio condotto in doppio cieco verso placebo in un ampio campione di soggetti (83 pazienti)(Kim et al., 2001). Dopo 1 settimana di trattamento con placebo i pazienti sono stati randomizzati e hanno ricevuto placebo o naltrexone (iniziato a 25 mg/die e aumentato fino ad un massimo di 250 mg/die; dosaggio medio di 187 mg/die) per 11 settimane. Solo 45 pazienti hanno completato lo studio; naltrexone è risultato significativamente superiore al placebo in tutte le misure di outcome considerate. Inoltre, la percentuale di responders al naltrexone è risultata significativamente superiore a quella del placebo (75% vs. 24%, sulla base del la CGI).

## *3) Altri farmaci*

La carbamazepina è risultata efficace in uno studio di cross-over condotto con una paziente, che ha assunto in doppio-cieco placebo e carbamazepina, ciascun composto per 12 settimane (Haller e

Hinterhuber, 1994). La carbamazepina è stata somministrata ad un dosaggio di 600 mg/die e ha determinato la scomparsa del comportamento patologico di gioco a partire dalla seconda settimana di trattamento; la remissione sintomatologica è perdurata per il periodo di follow-up di 2 anni e mezzo. L'efficacia della carbamazepina, così come di altri stabilizzatori del tono dell'umore quali il litio, efficace in tre pazienti trattati in aperto, sebbene con codiagnosi di disturbo bipolare o ciclotimia (Moskowitz, 1980), deve tuttavia essere dimostrata in studi clinici controllati e randomizzati. Un recente studio ha confrontato l'efficacia del litio e del valproato in 42 pazienti con gioco patologico in cui era stata esclusa una codiagnosi lifetime di disturbo bipolare (Pallanti et al., 2002): 15 soggetti hanno completato le 14 settimane di trattamento in singolo-cieco con litio e 16 con valproato. In entrambi i gruppi la riduzione della Y-BOCS adattata al gioco patologico è risultata statisticamente significativa; valutando la risposta alla CGI, il 60.9% dei soggetti che hanno iniziato il trattamento con litio e il 68.4% di quelli cui è stato somministrato il valproato sono risultati responders alla fine delle 14 settimane di terapia, a conferma della possibile efficacia anche degli stabilizzatori del tono dell'umore nel trattamento del gioco d'azzardo patologico.

Un altro farmaco che è stato studiato per il trattamento del GAP è il nefazodone, un antagonista dei recettori 5-HT<sub>2</sub> con proprietà di inibitore del reuptake della serotonina e della noradrenalina (Pallanti et al., 2002). Il nefazodone è risultato efficace nel trattamento di pazienti con disturbo compulsivo sessuale non parafilico (Coleman et al., 2000), e sulla base di tale studio è stato testato in un altro disturbo del controllo degli impulsi quale il GAP. 14 pazienti sono stati trattati in aperto per un periodo di 8 settimane, ad un dosaggio compreso tra 100 e 500 mg/die (dose media 345 mg/die). Dei 12 pazienti che hanno completato lo studio nove (75%) sono risultati responders (riduzione  $\geq 25\%$  del punteggio alla PG-YBOCS), con una riduzione media alla PG-YBOCS del 34% (Pallanti et al., 2002). Anche in questo caso il miglioramento della sintomatologia non è risultato correlato all'andamento della sintomatologia depressiva eventualmente associata.

I risultati degli studi precedentemente esposti vanno considerati preliminari; innanzitutto è opportuno sottolineare che la durata degli studi finora condotti è limitata a 8-12 settimane, con un unico studio condotto per sei mesi, con risultati peraltro negativi (Blanco et al., 2002). Pertanto occorreranno studi che confermino i risultati a breve termine e dimostrino un'efficacia a lungo termine dei composti precedentemente citati.

Altro limite degli studi finora condotti è rappresentato dall'esclusione dei pazienti con comorbidità per disturbi da sostanze. Tenuto presente che almeno il 50% dei pazienti con GAP presenta tale comorbidità, l'esclusione dagli studi farmacologici di tali pazienti rappresenta un limite importante alla generalizzazione dei risultati favorevoli a tutta la popolazione dei soggetti con GAP.

Infine occorre tenere presente, nell'interpretare i risultati degli studi verso placebo, che il GAP è caratterizzato da una precoce e notevole riduzione della sintomatologia che si rende evidente già nelle prime due settimane di trattamento, verosimilmente legata ad un effetto placebo. Negli studi



del gruppo di Hollander, ad esempio, si rileva una riduzione della PG-YBOCS del 51.8% nelle prime due settimane di trattamento in doppio-cieco con placebo (Hollander et al., 1998), e del 44% nella prima settimana di trattamento in singolo-cieco con placebo (precedente alla randomizzazione)(Hollander et al., 2000). Questo precoce effetto placebo, che può confondere i risultati degli studi soprattutto a breve termine, è tipico dei disturbi del controllo degli impulsi, dove i pazienti rispondono immediatamente all'instaurazione di un trattamento manifestando in seguito elevati tassi di ricadute (Hollander et al., 1998). Questo andamento a campana della risposta al placebo è ben visibile nello studio in doppio-cieco con paroxetina (Kim et al., 2002), dove i responders al placebo sono quasi il 50% alla quarta settimana per poi scendere a meno del 20% alla fine dello studio (ottava settimana). Diversamente, nel disturbo ossessivo-compulsivo la percentuale di soggetti responsivi al placebo è minima (5% circa), e la latenza di risposta alla terapia farmacologica è di circa 6-8 settimane. Queste differenze vanno tenute presenti nell'interpretazione dei dati degli studi clinici randomizzati, oltreché nella pianificazione di ulteriori studi.

In conclusione si può ipotizzare che i pazienti con GAP e caratteristiche o disturbo ossessivo-compulsivo in comorbidità possano beneficiare di un trattamento con IRS (e in questo caso composti quali la fluvoxamina e la paroxetina ad elevato dosaggio dovrebbero essere preferiti, sulla base dei risultati degli studi condotti in doppio cieco); i pazienti con GAP che presentano una modalità di gioco più impulsiva potrebbero trarre beneficio da un trattamento con naltrexone, che tuttavia appare difficile e gravato da un'elevata incidenza di nausea soprattutto nelle prime settimane di trattamento. I pazienti, infine, con comorbidità per disturbi dello spettro bipolare e GAP possono essere trattati con successo con stabilizzatori del tono dell'umore quali litio e carbamazepina, anche se l'efficacia di tali composti sulla sintomatologia più specificamente legata al gioco patologico resta, al momento attuale, ancora da dimostrare.

### **5.8.2 Psicoterapia cognitivo-comportamentale**

Un secondo approccio al paziente con GAP prevede l'impiego di tecniche cognitivo-comportamentali (Blaszczynski e Silove, 1995). Al momento attuale solo la psicoterapia cognitivo-comportamentale ha dimostrato una certa efficacia nel controllo del gioco patologico in studi clinici randomizzati controllati verso liste di attesa (Oakley-Browne et al., 2000).

Il modello cognitivo-comportamentale postula che l'acquisizione del comportamento maladattivo di gioco patologico avvenga sotto l'influenza di fattori sociali attraverso un processo di rinforzo che viene somministrato secondo uno schema intermittente non prevedibile da parte del soggetto; inoltre, la grossa vincita iniziale ('big win') che spesso viene descritta dai giocatori agirebbe potentemente nel determinare l'acquisizione del comportamento patologico di gioco dal momento che essa rappresenta un rinforzo somministrato occasionalmente. I comportamenti acquisiti secondo tali schemi di rinforzo sono molto difficili da estinguere, e questo rende ragione della

difficoltà insita nel trattamento del GAP. Una volta acquisito il comportamento, il mantenimento sarebbe promosso sempre attraverso meccanismi di rinforzo: il soggetto è condizionato a reagire con la messa in atto del comportamento disfunzionale di fronte a stimoli quali la noia, uno stato dell'umore disforico, una tensione interna; il comportamento di gioco allevia lo stato negativo del soggetto. L'evitamento degli stati fisiologici genericamente negativi rinforza il gioco, che diventa per il soggetto il mezzo esclusivo per alleviare tali sensazioni o sentimenti spiacevoli. Nel mantenimento del comportamento patologico un ruolo centrale sarebbe altresì svolto, secondo la visione cognitivista, dalle distorsioni cognitive circa la nozione di casualità. I soggetti con gioco patologico, infatti, ritengono erroneamente di poter influenzare in qualche modo il risultato del gioco, interpretano in modo distorto le perdite e le vincite, e tendono a sovrastimare la possibilità e l'entità delle vincite e sottostimare l'eventualità e l'entità delle perdite.

Il trattamento cognitivo-comportamentale si fonda innanzitutto sulla rimozione degli stimoli condizionati al gioco (locali da gioco, lettura delle pagine sportive dei quotidiani, avere a disposizione carte di credito o libretti degli assegni, avere tempo libero non strutturato, ecc.); secondariamente occorre aiutare il paziente a delineare schemi realistici di intervento per ripagare i debiti contratti; imparare tecniche di gestione delle proprie risorse finanziarie al fine di evitare 'buchi finanziari' che possono rappresentare uno stimolo al gioco; identificare e porre in atto metodi diversi dal gioco per alleviare stati dell'umore disforici (ad esempio con tecniche di gestione dello stress); sviluppare metodi diversi dal gioco per ottenere stati di eccitazione o piacere. Più specificamente, esistono alcune tecniche cognitivo-comportamentali che sono state studiate e si sono dimostrate efficaci nel ridurre la spinta al gioco e il comportamento patologico di gioco.

I primi studi in aperto hanno proposto tecniche cognitive (mutuate dalle tecniche impiegate nel trattamento cognitivo della depressione secondo il modello di Beck) centrate sulla correzione delle distorsioni cognitive riguardo alla nozione di casualità, eventualmente associate a tecniche di risoluzione di problemi e prevenzione delle ricadute (Toneatto e Sobell, 1990; Bujold et al., 1994; Ladouceur et al., 1994; Ladouceur et al., 1998). Queste tecniche hanno determinato la scomparsa o il controllo del comportamento patologico, con mantenimento dei benefici ottenuti in acuto fino a 9 mesi.

Le tecniche cognitivo-comportamentali sono state sottoposte a studi clinici controllati per validarne l'efficacia. Un primo gruppo di ricercatori australiani ha posto a confronto, in un primo studio, la desensibilizzazione in immaginazione (DI) e il condizionamento aversivo (CA) in 20 pazienti (McConaghy et al., 1983). Il trattamento prevedeva sedute somministrate in un setting ospedaliero durante un periodo di una settimana; a un anno di distanza sette pazienti su 10 nel gruppo trattato con DI verso due su 10 nel gruppo CA risultavano controllare o astenersi completamente dal gioco. Lo stesso gruppo di lavoro ha confrontato, in uno studio successivo, la DI verso altre tecniche comportamentali (quali il condizionamento aversivo, tecniche di

rilassamento, o l'esposizione in vivo accompagnata dalla prevenzione della risposta), somministrate in ambiente ospedaliero, in due gruppi di 60 pazienti ciascuno, seguiti per un periodo variabile tra due e nove anni (McConaghy et al., 1991): al follow-up, il 79% dei pazienti trattati con DI verso il 33% solo dei pazienti trattati con altre tecniche comportamentali risultava controllare o astenersi dal gioco, a dimostrazione, secondo gli autori, della superiorità di tale tecnica cognitivo-comportamentale su altri approcci dello stesso indirizzo. Gli stessi autori (Blaszczynski et al., 1991) hanno inoltre concluso, rianalizzando i dati del precedente studio, che l'astinenza completa dal gioco non è l'unica variabile a breve termine che predice un favorevole outcome nel lungo periodo, poiché i soggetti con buon controllo sul gioco hanno mantenuto dopo due-nove anni i benefici acquisiti immediatamente dopo il trattamento cognitivo-comportamentale.

Un altro gruppo di ricerca, canadese, ha validato le tecniche di ristrutturazione cognitiva rivolte alla correzione delle distorsioni cognitive concernenti il concetto di casualità, associate a tecniche di risoluzione di problemi, 'social skills training' e prevenzione delle ricadute, in due distinti studi controllati verso lista di attesa (Sylvain et al., 1997; Ladouceur et al., 2001). Entrambi gli studi prevedevano un follow-up fino a 12 mesi dalla fine del trattamento; nel primo studio sono stati inclusi 29 soggetti di sesso maschile, nel secondo 66 pazienti. Entrambi gli studi hanno dimostrato la superiorità della terapia cognitiva (Sylvain et al., 1997; Ladouceur et al., 2001).

Un vantaggio degli studi condotti con tecniche cognitivo-comportamentali rispetto a quelli psicofarmacologici risiede nell'aver previsto un periodo di follow-up di almeno 12 mesi (e in alcuni casi di due-nove anni), al fine di verificare la stabilità dei benefici ottenuti immediatamente dopo il trattamento. Gli studi controllati, tuttavia, rimangono pochi, condotti esclusivamente da due scuole di ricerca (australiana e canadese), e con elevati tassi di drop-outs. Pertanto, come nel caso della farmacoterapia del GAP, occorre prudenza nell'interpretare i risultati precedentemente esposti.

## **Bibliografia**

- Abbott MW, Volberg RA. The New Zealand national survey of problem and pathological gambling. *J Gambling Stud* 1996; 12: 143-160.
- Abbott MW, Volberg RA. Taking the pulse on gambling and problem gambling in New Zealand: phase one of the 1999 national prevalence survey. Wellington, NZ: Department of Internal Affairs, 2000.
- Adlaf EM, Ialomiteanu A. Prevalence of problem gambling in adolescents: findings from the 1999 Ontario Student Drug Use Survey. *Can J Psychiatry* 2000; 45(8): 752-755.

- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. American Psychiatric Association, 2000.
- Beaudoin CM, Cox BJ. Characteristics of problem gambling in a Canadian context: a preliminary study using DSM-IV-based questionnaire. *Can J Psychiatry* 1999; 44(5): 483-487.
- Becona E. Pathological gambling in Spanish children and adolescents: an emerging problem. *Psychol Rep* 1997; 81(1): 275-287.
- Black DW, Goldstein RB, Noyes R Jr, et al. Compulsive behaviors and obsessive-compulsive disorder (OCD): lack of a relationship between OCD, Eating disorders, and gambling. *Compr Psychiatry* 1994; 35: 145-148.
- Black DW, Moyer T. Clinical features and psychiatric comorbidity of subjects with pathological gambling behavior. *Psychiatric Services* 1998; 49: 1434-1439.
- Blanco C, Petkova E, Ibanez A, Saiz-Ruiz J. A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 9-15.
- Bland RC, Newman SC, Orn H, Stebelsky G. Epidemiology of pathological gambling in Edmonton. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 108-112.
- Blaszczynski A, McConaghy N, Frankova A. Control versus abstinence in the treatment of pathological gambling: a two to nine year follow-up. *Br J Addict* 1991; 86(3): 299-306.
- Blaszczynski A, Silove D. Cognitive and behavioral therapies for pathological gambling. *J Gambling Stud* 1995; 11: 195-220.
- Blaszczynski A, Silove D. Pathological gambling: forensic issues. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30: 358-369.
- Blum K, Cull JG, Braverman ER, Comings DE. Reward deficiency syndrome. *Am Scientist* 1996; 84: 132-145.
- Bondolfi G, Osiek C, Ferrero F. Prevalence estimates of pathological gambling in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 473-475.
- Breen RB, Zimmerman M. Rapid onset of pathological gambling in machine gamblers. *J Gambl Stud* 2002; 18: 31-43.
- Bujold A, Ladouceur R, Sylvain C, Boisvert JM. Treatment of pathological gamblers: an experimental study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994; 25(4): 275-282.
- Carlton PL, Goldstein L. Physiological determinants of pathological gambling. In: Glaski T. ed. *A handbook of pathological gambling*. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1987: 657-663.
- Cox BJ, Kwong J, Michaud V, Enns MW. Problem and probable pathological gambling: considerations from a community survey. *Can J Psychiatry* 2000; 45(6): 548-553.

- Coleman E, Gratzner T, Nesvacil L, Raymond NC. Nefazodone in the treatment of nonparaphilic compulsive sexual behavior: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(4): 282-284.
- Comings DE. The molecular genetics of pathological gambling. *CNS Spectrums* 1998; 3(6): 20-37.
- Cunningham-Williams RM, Cottler LB, Compton WM, Spitznagel EL. Taking chances: problem gamblers and mental health disorders: results from the St.Louis Epidemiological Catchment Area Survey. *Am J Public Health* 1998; 88(7): 1093-1096.
- Custer RL. Profile of the pathological gambler. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 35-38.
- Daghestani AM, Elenz E, Crayton JW. Pathological gambling in hospitalized substance abusing veterans. *J Clin Psychiatry* 1996; 58: 360-363.
- DeCaria CM, Begaz T, Hollander E. Serotonergic and noradrenergic functions in pathological gambling. *CNS Spectrums* 1998; 3(6): 38-47.
- Dickerson M. A dependence without a drug. *Int Rev Psychiatry* 1989; 1: 152-172.
- Doiron JP, Nicki RM. Epidemiology of problem gambling in Prince Edward island: a Canadian microcosm? *Can J Psychiatry* 2001; 46(5): 413-417.
- Feigelman W, Kleinman PH, Lesieur HR, et al. Pathological gambling among methadone patients. *Drug Alcohol Depend* 1995; 39: 75-81.
- Feigelman W, Wallish LS, Lesieur HR. Problem gamblers, problem substance users, and dual-problem individuals: an epidemiological study. *Am J Public Health* 1998; 88(3): 467-470.
- Fisher S. Governmental response to juvenile fruit machine gambling in the UK: where do we go from here? *J Gambling Stud* 1991; 7: 217-247.
- Grant JE, Kim SW. Demographic and clinical features of 131 adult pathological gamblers. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 957-962.
- Grant JE, Kim SW. Gender differences in pathological gamblers seeking medication treatment. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 56-62.
- Guerreschi C. *Giocati dal gioco*. Milano: Edizioni San Paolo, 2000.
- Hall GW, Carriero NJ, Takushi RY, et al. Pathological gambling among cocaine-dependent outpatients. *Am J Psychiatry* 2000; 157(7): 1127-1133.
- Haller R, Hinterhuber H. Treatment of pathological gambling with carbamazepine. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27(3): 129 (letter).
- Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. *Br J Psychiatry* 1998; 35(suppl): 7-12.
- Hollander E, Begaz T, DeCaria C. Pharmacologic approaches in the treatment of pathological gambling. *CNS Spectrums* 1998; 3(6): 72-80.

- Hollander E, DeCaria CM, Mari E, et al. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 1998; 155(12): 1781-1783.
- Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN, et al. A randomized, double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 813-817.
- Hollander E, Frenkel M, DeCaria C, et al. Treatment of pathological gambling with clomipramine. *Am J Psychiatry* 1992; 149(5): 710-711.
- Ibanez A, Blanco C, Donahue E, et al. Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1733-1735.
- Kim SW. Opioid antagonists in the treatment of impulse-control disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(4): 159-164.
- Kim SW, Grant JE. Personality dimensions in pathological gambling disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001; 104: 205-212.
- Kim SW, Grant JE. An open naltrexone treatment study in pathological gambling disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 285-289.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC. Double-blind naltrexone and placebo comparison in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 914-921.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, et al. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 501-507.
- Koran LM. Pathological gambling. In: Koran LM. *Obsessive-compulsive and related disorders in adults. A comprehensive clinical guide.* Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999: 227-237.
- Ladouceur R. Prevalence estimates of pathological gambling in Quebec. *Can J Psychiatry* 1991; 36: 732-734.
- Ladouceur R. The prevalence of pathological gambling in Canada. *J Gambling Stud* 1996; 12: 129-142.
- Ladouceur R, Dube D, Bujold A. Prevalence of pathological gambling and related problems among college students in the Quebec metropolitan area. *Can J Psychiatry* 1994; 39(5): 289-293.
- Ladouceur R, Boisvert JM, Dumont J. Cognitive-behavioral treatment for adolescent pathological gamblers. *Behav Modif* 1994; 18(2): 230-242.
- Ladouceur R, Sylvain C, Boutin C, et al. Cognitive treatment of pathological gambling. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189(11): 774-780.
- Ladouceur R, Sylvain C, Letarte H, et al. Cognitive treatment of pathological gamblers. *Behav Res Ther* 1998; 36(12): 1111-1119.

- Langenbucher J, Bavly L, Labouvie E, et al. Clinical features of pathological gambling in an addictions treatment cohort. *Psychol Addict Behav* 2001; 15(1): 77-79.
- Legarda JJ, Babio R, Abreu JM. Prevalence estimates of pathological gambling in Seville (Spain). *Br J Addict* 1992; 87: 767-770.
- Lejoyeux M, Feuche N, Loi S, et al. Impulse-control disorders in alcoholics are related to sensation seeking and not to impulsivity. *Psychiatry Res* 1998; 81(2): 149-155.
- Lejoyeux M, Feuche N, Loi S, et al. Study of impulse-control disorders among alcohol-dependent patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5): 302-305.
- Lesieur HR. Epidemiological surveys of pathological gambling: critique and suggestions for modification. *J Gambling Stud* 1994; 10: 385-398.
- Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1184-1188.
- Lesieur HR, Cross J, Frank M, et al. Gambling and pathological gambling among university students. *Addict Behav* 1991; 16(6): 517-527.
- Lesieur HR, Blume SB, Zoppa RM. Alcoholism, drug abuse, and gambling. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 33-38.
- Lesieur HR, Rosenthal RJ. Pathological gambling: a review of the literature (prepared for the American Psychiatric Association Task Force of DSM-IV Committee on Disorders of Impulse Control Not Elsewhere Classified). *J Gambling Studies* 1991; 7: 5-39.
- Linden RD, Pope HG, Jonas JM. Pathological gambling and major affective disorders: preliminary findings. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 201-203.
- Maccallum F, Blaszczyński A. Pathological gambling and comorbid substance abuse. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 411-415.
- McConaghy N, Armstrong MS, Blaszczyński A, Allock C. Controlled comparison of aversive therapy and imaginal desensitization in compulsive gambling. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 366-372.
- McConaghy N, Blaszczyński A, Frankova A. Comparison of imaginal desensitization with other behavioral treatments of pathological gambling. A two- to nine-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 390-393.
- McCormick RA, Russo AM, Ramirez LF, et al. Affective disorders among pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 215-218.
- Moskowitz JA. Lithium and lady luck: use of lithium carbonate in compulsive gambling. *New York State Journal of Medicine* 1980; 80: 785-788.
- Oakley-Browne MA, Adams P, Mobberley PM. Interventions for pathological gambling. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001521.
- Pallanti S, Francardi M, Piattoli M, et al. Pathological gambling e impulsività: i primi dati nella popolazione giovanile a Firenze. *Atti del III Congresso Nazionale del GIDOC 'Spettro*

del disturbo ossessivo-compulsivo. Focus on: gioco d'azzardo patologico'. Torino, 10-12 giugno 1999: 6-8.

- Pallanti S, Baldini Rossi N, Sood E, Hollander E. Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open label controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002, in press.
- Pallanti S, Quercioli L, Sood E, Hollander E. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(7): 559-564.
- Petry NM, Armentano C. Prevalence, assessment, and treatment of pathological gambling: a review. *Psychiatric Services* 1999; 50: 1021-1027.
- Petry NM, Armentano C. Prevalence, assessment, and treatment of pathological gambling: a review. *Psychiatric Services* 1999; 50: 1021-1027.
- Phillips DP, Welty WR, Smith MM. Elevated suicide levels associated with legalized gambling. *Suicide Life Threat Behav* 1997; 27: 373-378.
- Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, et al. Illegal behaviors in problem gambling: analysis of data from a gambling helpline. *J Am Acad Psychiatry Law* 2000; 28(4): 389-403.
- Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, et al. Gender-related differences in the characteristics of problem gamblers using a gambling helpline. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1500-1505.
- Proimos J, DuRant RH, Pierce JD, Goodman E. Gambling and risk behaviors among 8<sup>th</sup>-through 12<sup>th</sup>-grade students. *Pediatrics* 1998; 102(2): e23.
- Ravizza L, Albert U, Maina G, Bogetto F. Diagnosi, aspetti clinici, decorso, comorbidità. In: Marazziti D, Ravizza L. *Il gioco d'azzardo patologico: ma è davvero un gioco?* Martin Dunitz, London 2000: 5-18.
- Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health* 1999; 89(9): 1369-1376.
- Shaffer HJ, Hall MN. Updating and refining prevalence estimates of disordered gambling behavior in the United States and Canada. *Can J Public Health* 2001; 92: 168-172.
- Slutske WS, Eisen S, True WR, et al. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 666-673.
- Specker SM, Carlson GA, Christenson GA, Marcotte M. Impulse control disorders and attention deficit disorder in pathological gamblers. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7: 175-179.
- Spunt B, Dupont I, Lesieur H, et al. Pathological gambling and substance misuse: a review of the literature. *Subst Use Misuse* 1998; 33(13): 2535-2560.
- Spunt B, Lesieur J, Hunt D, et al. Gambling among methadone patients. *Int J Addict* 1995; 30: 929-962.
- Sylvain C, Ladouceur R, Boisvert JM. Cognitive and behavioral treatment of pathological gambling: a controlled study. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65(5): 727-732.



- Tavares H, Zilberman ML, Beites FJ, Gentil V. Gender differences in gambling progression. *J Gambl Stud* 2001; 17: 151-159.
- Toneatto T, Sobell LC. Pathological gambling treated with cognitive behavior therapy: a case report. *Addict Behav* 1990; 15(5): 497-501.
- Volberg RA. The prevalence and demographics of pathological gamblers: implications for public health. *Am J Pub Health* 1994; 84: 237-241.
- Volberg RA. Problem gambling in the United States. *J Gambling Stud* 1996; 12: 111-128.
- Volberg RA, Abbott MW. Lifetime prevalence estimates of pathological gambling in New Zealand. *Int J Epidemiol* 1994; 23(5): 976-983.
- Volberg RA, Steadman HJ. Refining prevalence estimates of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 1988; 145(4): 502-505.
- Volberg RA, Steadman HJ. Prevalence estimates of pathological gambling in New Jersey and Maryland. *Am J Psychiatry* 1989; 146(12): 1618-1619.
- Volberg RA, Abbott MW, Ronnberg S, Munck IM. Prevalence and risks of pathological gambling in Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 250-256.
- Zimmerman M, Breen RB, Posternak MA. An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 44-48.

## **6. TRICOTILLOMANIA**

### **6.1 Introduzione e cenni storici**

La prima descrizione della tricotillomania risale al 1889 quando un dermatologo francese, Hallopeau, descrisse il caso di un soggetto che si strappava ripetutamente i capelli e coniò il termine tricotillomania (dal greco thrix, capelli, tillein, strappare, e mania, pazzia)(Hallopeau, 1889). Ma solo con l'introduzione del DSM-III-R nel 1987 la tricotillomania fu riconosciuta come sindrome e inserita tra i Disturbi del Controllo degli Impulsi Non Altrimenti Specificati, categoria diagnostica in cui anche la versione attuale del DSM inserisce la tricotillomania.

### **6.2 Definizione e classificazione**

La tricotillomania è caratterizzata da un comportamento patologico ricorrente che consiste nello strapparsi i capelli, le ciglia, le sopracciglia o altri peli del corpo. Tra i criteri per porre diagnosi, così come per altri disturbi del controllo degli impulsi quali la piromania o la cleptomania, vi sono la presenza di un senso crescente di tensione immediatamente prima di strapparsi i capelli o quando si tenta di resistere, e piacere, gratificazione o sollievo durante il comportamento. I criteri attualmente specificati dal DSM-IV, tuttavia, appaiono, secondo alcuni autori, restrittivi. Secondo alcuni studi, fino al 20% dei soggetti che ripetutamente si strappano i capelli o i peli del corpo non soddisfano tutti i criteri del DSM-IV poiché negano o la tensione o la gratificazione (Christenson et al., 1991; Christenson et al., 1992). Il disturbo deve compromettere in misura significativa il funzionamento del soggetto o provocare disagio marcato, secondo il DSM-IV; la descrizione della tricotillomania secondo l'ICD-10 e i criteri identificati per porre diagnosi sono fondamentalmente identici rispetto a quelli dell'Associazione Americana di Psichiatria, anche se non viene fatta menzione della compromissione del funzionamento.

### **6.3 Diagnosi differenziale**

La diagnosi differenziale prevede innanzitutto la distinzione di tutte le forme di alopecia di pertinenza dermatologica, quali l'alopecia areata, la tinea capitis, l'alopecia da farmaci o tossici, l'alopecia traumatica, l'alopecia sifilitica, l'alopecia da irradiazioni e altre forme rare di disturbi primariamente dermatologici. Spesso l'esame delle caratteristiche dell'area colpita aiuta nel porre una diagnosi differenziale. Inoltre si consideri che la maggior parte dei pazienti con tricotillomania che giungono all'osservazione dello psichiatra viene inviata da dermatologi, e quindi i disturbi primariamente dermatologici che possono produrre aree di alopecia sono già stati esclusi. In casi di particolare difficoltà diagnostica, soprattutto se il paziente nega di strapparsi i capelli, può essere di aiuto effettuare una biopsia dell'area colpita. La presenza di peli con segni di

traumatismo senza infiammazione è diagnostica, così come l'alternarsi nella stessa area di follicoli piliferi normali e danneggiati. Un aumento del numero di peli in fase catagenica è altresì fortemente suggestivo di tricotillomania. La presenza di follicoli con segni di infiammazione suggerisce invece una diagnosi di alopecia areata.

Un comportamento patologico quale quello tipico della tricotillomania può ritrovarsi come sintomo di un altro disturbo di asse I, quale un grave disturbo d'ansia, un disturbo dell'umore, o un disturbo psicotico. Se tale comportamento si verifica esclusivamente in concomitanza con la presenza di altri sintomi riferibili al disturbo di asse I ed è interamente attribuibile ad esso non è possibile porre una diagnosi di tricotillomania. E' importante differenziare tra tricotillomania e sintomo di un altro disturbo di asse I ai fini di una corretta impostazione terapeutica.

#### **6.4 Epidemiologia**

Fino agli anni 1990 si riteneva che la prevalenza della tricotillomania fosse bassa. Alcuni studi condotti su campioni di pazienti afferenti a strutture psichiatriche riportavano una prevalenza del disturbo del 2/1200 (pazienti ambulatoriali afferenti ad una struttura universitaria) e del 5/10.000 (pazienti in età infantile adolescenziale) (Fabbri e Dry, 1974; Schacter, 1961).

Non vi sono al momento attuale studi di prevalenza condotti nella popolazione generale, in quanto i grossi studi epidemiologici condotti negli ultimi anni non hanno incluso domande specifiche sulla tricotillomania. Gli unici dati derivano da studi condotti specificamente per valutare la prevalenza della tricotillomania in campioni selezionati di popolazione generale. Uno studio condotto nel 1989 con uno specifico questionario in due università americane e in una scuola di arte ha rilevato una prevalenza lifetime dello 0.6% (criteri DSM-III-R) sia nel sesso maschile che femminile (Christenson et al., 1991). Gli stessi autori riportano che se non si teneva conto dei criteri di tensione immediatamente prima dell'atto, e di gratificazione e piacere derivanti dallo strapparsi i capelli, la prevalenza saliva al 3.4% tra i soggetti di sesso femminile e all'1.5% tra quelli di sesso maschile.

Uno studio simile condotto qualche anno dopo sempre su matricole universitarie (n=700) ha rilevato una prevalenza del 1% secondo i criteri del DSM-IV, mentre circa l'11% dei soggetti intervistati riferiva di strapparsi ripetutamente e regolarmente i capelli per ragioni non cosmetiche, anche se non soddisfaceva tutti i criteri previsti dal DSM-IV (Rothbaum et al., 1993).

Non esistono al momento attuale dati derivanti da studi condotti sulla popolazione generale sulla diversa prevalenza della tricotillomania tra i sessi. In campioni di soggetti con tricotillomania descritti in letteratura (campioni clinici) le femmine appaiono sovrarappresentate, con un rapporto F/M di circa 3.5/1 (Muller, 1990; Azrin et al., 1980). Addirittura maggiore appare il rapporto F/M in campioni di soggetti partecipanti a trials clinici controllati, dove tale rapporto è di 7/1 o anche maggiore; tale discrepanza deriva probabilmente da una maggiore propensione dei soggetti di

sesso femminile con tricotillomania a richiedere aiuto e cercare un trattamento (Christenson et al., 1991; Streichenwein e Thornby, 1995; Stanley et al., 1997), sulla base di atteggiamenti culturalmente determinati legati al genere riguardo all'aspetto e immagine corporea.

### **6.5 Caratteristiche cliniche**

I pazienti con tricotillomania riferiscono un impulso irresistibile a strapparsi i capelli o altri peli del corpo, con un senso di tensione crescente che si placa solo dopo aver compiuto l'atto. In alcuni casi è riferito un senso di gratificazione, piacere e alleviamento della tensione durante l'atto o immediatamente dopo. Come già rilevato, almeno il 20% circa dei pazienti che si strappano ripetutamente i capelli (e il cui comportamento patologico risulta in aree di alopecia) non soddisfa tutti i criteri del DSM-IV, in quanto non riferisce una tensione crescente prima dell'atto o piacere, gratificazione e sollievo dopo.

Secondo Christenson e Crow (1996) esistono due 'stili' di strappamento di capelli, che possono anche coesistere nella stessa persona. Un primo stile è detto 'focalizzato': i pazienti focalizzano la loro attenzione sull'atto di strapparsi i capelli, sono distolti da altri pensieri e attività, e di solito riferiscono un senso di tensione crescente scatenato dall'impulso di strapparsi i capelli, che permane interferendo con il funzionamento del soggetto finché non si strappano i capelli. Questo stile è riscontrabile in circa un quarto dei pazienti con tricotillomania, e presenta affinità fenomenologiche con le ossessioni e compulsioni, tanto da spingere alcuni autori a considerare la tricotillomania uno dei disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo. L'altro stile è detto 'automatico' ed è caratterizzato dallo strapparsi i capelli in situazioni e circostanze sedentarie/contemplative (Christenson et al., 1993), ad esempio mentre si guarda la televisione, quando si guida, mentre si è a letto, o mentre si telefona. In tale caso può non essere riferito un senso crescente di tensione con gratificazione, piacere o sollievo della tensione dopo lo strappamento di capelli. Alcuni pazienti, infine, riferiscono di strapparsi i capelli in seguito a sensazioni di prurito o fastidio al cuoio capelluto.

Tipicamente i siti coinvolti nello strappamento sono il cuoio capelluto, ma i pazienti possono strapparsi anche le ciglia, le sopracciglia, i peli pubici o altri peli in tutto il corpo (regione ascellare e perianale). La maggior parte dei pazienti si strappa i peli in più parti del corpo (Christenson et al., 1991).

Non esistono al momento attuale dati derivanti da studi condotti sulla popolazione generale sulla diversa prevalenza della tricotillomania tra i sessi. In campioni di soggetti con tricotillomania descritti in letteratura (campioni clinici) le femmine appaiono sovrarappresentate, con un rapporto F/M di circa 3.5/1 (Muller, 1990; Azrin et al., 1980). Addirittura maggiore appare il rapporto F/M in campioni di soggetti partecipanti a trials clinici controllati, dove tale rapporto è di 7/1 o anche maggiore; tale discrepanza deriva probabilmente da una maggiore propensione dei soggetti di sesso femminile con tricotillomania a richiedere aiuto e ricercare un trattamento (Christenson et

al., 1991; Streichenwein e Thornby, 1995; Stanley et al., 1997), sulla base di atteggiamenti culturalmente determinati legati al genere riguardo all'aspetto e immagine corporea. Non esistono, comunque, differenze fenomenologiche tra maschi e femmine con tricotillomania (Christenson et al., 1994).

Le pazienti con tricotillomania presentano aree anche di grosse dimensioni completamente prive di capelli o di peli, e in genere tentano di mascherare tali aree coprendole con foulard, cappelli, sciarpe; spesso evitano di uscire e mostrarsi in pubblico durante le ore diurne, preferendo il crepuscolo o la notte, quando vi è meno gente in giro e la luce è minore. In casi particolarmente gravi le pazienti possono anche evitare di sottoporsi a visite mediche per paura che il loro comportamento patologico venga 'scoperto' durante un esame obiettivo fisico. E' comunque sempre presente un forte senso di vergogna legato al comportamento di strapparsi i capelli, la cui natura patologica è riconosciuta come tale dalla stragrande maggioranza di soggetti con tricotillomania. In casi rarissimi il/la paziente non riconosce come patologico il comportamento, e spesso ciò avviene quando lo strappamento di capelli è un sintomo secondario di un altro disturbo psichiatrico, spesso un disturbo psicotico (ad esempio in risposta ad un delirio o ad una allucinazione).

L'esordio del disturbo si colloca nell'adolescenza e prima età adulta; Christenson et al. (1991) descrivono le caratteristiche di un campione di 60 pazienti con tricotillomania e riportano un'età media d'esordio di 13 anni. Studi successivi hanno confermato un'età d'esordio compreso tra 10 e 16 anni, senza differenze significative tra i sessi (Cohen et al., 1995; Soriano et al., 1996). Tra esordio del disturbo e ricerca di un trattamento, secondo uno studio di Soriano et al. (1996), passano in media 20 anni.

Generalmente si ritiene che la tricotillomania abbia un decorso cronico con oscillazioni periodiche della sintomatologia. Tuttavia si rileva che, al momento attuale, non esistono studi longitudinali. Alcuni autori, sulla base della loro esperienza clinica, sottolineano l'estrema variabilità di decorso da paziente a paziente (Keuthen et al., 1998).

Alcuni pazienti, soprattutto se di età infantile, ingeriscono i capelli strappati (tricofagia). In tali soggetti dovrebbe essere sempre controllato l'emocromo per la possibile insorgenza di anemia da carenza di ferro (Sullivan, 1989). Una possibile complicanza dell'ingestione di capelli o altri peli è il tricobezoar, una massa tondeggianti di capelli che si forma nello stomaco o nell'intestino, causando dolori addominali, ematemesi, nausea, vomito, fino a determinare, in casi particolarmente gravi, ostruzione o perforazione intestinale (Muller, 1987; Koran, 1999). Il tricobezoar è una complicanza molto rara, anche se molto grave. Più spesso si può verificare una infezione dell'area di alopecia, o possono manifestarsi dolori dovuti a posizioni corporee abnormi che il o la paziente assume durante lo strappamento di capelli.

## 6.6 Familiarità

Una storia familiare positiva per tricotillomania è talvolta riportata dai pazienti. Uno studio specifico riferisce che l'8% di 161 pazienti con tricotillomania riferiva di avere almeno un familiare di primo grado con lo stesso disturbo (Christenson et al., 1992). Tassi elevati di disturbi dell'umore e DOC sono altresì riportati in familiari di primo grado di soggetti con tricotillomania, anche se pochissimi sono gli studi familiari condotti su popolazioni di pazienti con questo disturbo. Per quanto concerne il DOC, Lenane e colleghi (1991) hanno rilevato un tasso di DOC tra i familiari di primo grado di pazienti con tricotillomania del 6.4%, superiore rispetto a quanto rilevato nel gruppo di controllo. In un altro studio, il tasso di DOC e di tricotillomania in familiari di pazienti con tricotillomania è risultato del 5% (Swedo e Leonard, 1992).

## 6.7 Comorbidità

Pochissimi studi sono stati compiuti sulla comorbidità della tricotillomania. Inoltre, i risultati di tali studi non possono essere generalizzati alla popolazione dei pazienti affetti da tricotillomania per una serie di ragioni metodologiche che riassumiamo qui di seguito. Innanzitutto, il fenomeno comorbidità è stato indagato impiegando interviste differenti da studio a studio, criteri diagnostici diversi, in gruppi di pazienti che per lo più partecipavano a trattamenti farmacologici (che quindi non rappresentano la totalità dei pazienti con tricotillomania; basti pensare che il rapporto femmine/maschi in campioni clinici è di circa 3.5/1 mentre sale a 7/1 o più in gruppi di pazienti in trattamento), in aree geografiche ristrette (per lo più gli Stati Uniti). Secondo limite metodologico che non permette una valutazione adeguata del fenomeno è costituito dall'inclusione, in alcuni studi, di pazienti che non soddisfacevano tutti i criteri del DSM-IV per una diagnosi di tricotillomania: alcuni studi, infatti, hanno incluso soggetti che si strappavano ripetutamente i capelli ma non riferivano gratificazione, o piacere, o ancora una riduzione della tensione immediatamente dopo l'atto. Infine va tenuto presente che tutti i dati di comorbidità sono tratti da studi condotti su campioni clinici; mancano dati di comorbidità in campioni di popolazione generale.

I dati di comorbidità derivano principalmente da due studi, il primo condotto su un gruppo di 60 pazienti adulti (poi aumentato a 186 soggetti)(Christenson et al., 1991; Christenson, 1995) e il secondo su un gruppo di 43 bambini e adulti (Swedo e Leonard, 1992). Il 78% dei pazienti presenta almeno un altro disturbo di asse I in comorbidità lifetime (Swedo e Leonard, 1992); il 65% presenta un disturbo dell'umore, il 57% un disturbo d'ansia e il 22% un disturbo da uso di sostanze (Christenson et al., 1991). Tassi elevati di comorbidità lifetime sono riportati per depressione maggiore (39-55%) e distimia (8%), tra i disturbi dell'umore, GAD (27-32%), DOC (13-16%), disturbo di panico (5-19%), fobia semplice (19-32%) e fobia sociale (8-11%), tra i

disturbi d'ansia. Frequentemente si ritrovano anche disturbi da uso di sostanze in comorbidità lifetime, soprattutto abuso di alcool (18-19%). Per il DOC sono riportati anche valori di comorbidità più elevati, fino al 27% (Schlosser et al., 1994), a conferma, secondo una linea di ricerca, dell'appartenenza della tricotillomania allo spettro dei disturbi ossessivo-compulsivi. Elevati tassi di comorbidità per disturbi dell'umore e d'ansia sono riportati anche in gruppi di bambini con tricotillomania (Reeve et al., 1992).

Più frequentemente ancora si ritrovano associati alla tricotillomania altri comportamenti patologici, quali l'onicofagia, o difficoltà più aspecifiche del controllo degli impulsi che risultano in graffi, escoriazioni, tagli, non necessariamente legati alla concomitante presenza di un disturbo di personalità ad esempio borderline.

I dati sulla prevalenza dei disturbi di personalità tra pazienti con tricotillomania non concordano tra loro quanto a frequenza relativa dei singoli disturbi, mentre concordano nel rilevare che circa il 38-42% dei pazienti con tricotillomania soddisfa i criteri per almeno un disturbo di asse II (Christenson et al., 1992; Swedo e Leonard, 1992); Swedo e Leonard (1992) riportano come disturbi più frequenti quello istrionico (26%), borderline (18%) e passivo-aggressivo (16%), mentre Schlosser et al. (1994) quello ossessivo-compulsivo (27%), schizoide (14%), borderline (14%), evitante (14%) e passivo-aggressivo (14%). E' tuttavia degno di nota che Christenson e colleghi non hanno trovato alcun disturbo di personalità più frequentemente rappresentato in un campione di 48 donne con tricotillomania rispetto ad un gruppo di donne con altri disturbi psichiatrici appaiate per età (Christenson et al., 1992).

In conclusione, è probabile che nessun disturbo di personalità sia associato in maniera specifica alla tricotillomania, anche se la scarsità degli studi condotti non permette conclusioni definitive.

## **6.8 Terapia**

Non esistono, al momento attuale, dati sufficienti per delineare algoritmi di trattamento per la Tricotillomania. In letteratura esistono alcuni studi controllati di psicoterapia cognitivo-comportamentale (*habit reversal*), alcuni studi randomizzati controllati verso placebo con inibitori del reuptake della serotonina (che hanno dato risultati per lo più negativi, tranne nel caso della clomipramina), e molti studi in aperto o descrizioni di singoli casi clinici.

### *6.8.1 Psicoterapia cognitivo-comportamentale*

Il trattamento psicoterapico della tricotillomania che ha ricevuto maggiori conferme di efficacia è cognitivo-comportamentale e si avvale di un insieme di tecniche che vanno sotto il nome di '*habit reversal*'.

Gli studi che hanno validato tale approccio cognitivo-comportamentale sono due: il primo, condotto negli anni '80 ha confrontato due trattamenti, '*habit reversal*' e '*negative practice*' (Azrin

et al., 1980). Diciannove pazienti sono stati istruiti, in una sessione di 90 minuti, sugli aspetti essenziali delle varie tecniche impiegate nell'habit reversal, mentre a 15 soggetti è stato chiesto di mimare l'atto di strapparsi i capelli per 30 secondi ogni ora fino alla completa scomparsa del comportamento patologico (negative practice). Dopo 4 settimane, il 74% dei soggetti che avevano ricevuto istruzioni sulle tecniche dell'habit reversal contro il 33% dei pazienti dell'altro gruppo avevano ottenuto una remissione della sintomatologia. Dopo quattro mesi, 11 soggetti su 18 trattati con habit reversal continuavano a non strapparsi i capelli. Al follow-up successivo (22 mesi dopo) 9 soggetti sui 12 ricontattati nel gruppo habit reversal contro 2 su 8 del gruppo negative practice erano ancora in remissione. Risultati positivi simili sono stati segnalati in gruppi di pazienti di dimensioni minori, negli anni successivi (Rosenbaum e Ayllon, 1981; De Luca e Holborn, 1984; Tarnowski et al., 1987; Vitulano et al., 1992; Mouton e Stanley, 1996; Lerner et al., 1998; Rapp et al., 1998). Un secondo studio che ha confermato l'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale sotto forma di habit reversal nella tricotillomania è quello di Ninan e colleghi (2000), che hanno condotto uno studio controllato verso placebo e clomipramina, impiegando scale di valutazione specifiche per la tricotillomania. Tale studio ha dimostrato la superiorità della terapia cognitivo-comportamentale sulla clomipramina alla fine delle nove settimane di trattamento e ha confermato l'efficacia dell'insieme di tecniche che vanno sotto la dizione habit reversal rispetto al placebo.

Questo trattamento si compone di diverse tecniche specifiche; dato che mancano studi che abbiano impiegato le singole componenti dell'habit reversal non abbiamo, al momento attuale, alcuna indicazione su quale tra le varie tecniche dell'habit reversal sia responsabile dell'efficacia, o quali siano le componenti essenziali del trattamento.

Koran (1999) propone l'impiego di sette tecniche specifiche: 1) *auto-monitoraggio* della quantità di capelli strappati ogni giorno, con raccolta di tutti i capelli e conta degli stessi, che verranno poi presentati al terapeuta alla fine della settimana, o impiego di diari giornalieri; questo serve a ridurre la frequenza o quantità di capelli strappati aumentando il 'costo' di tale comportamento in termini di tempo impiegato a contare e vergogna che il paziente prova quando deve affrontare il terapeuta; 2) *addestramento all'impiego di strategie di coping*, una volta identificate le situazioni che scatenano il comportamento patologico (ad esempio chiedere al paziente di tenere entrambe le mani sul libro se il comportamento avviene durante la lettura); 3) aumento delle motivazioni al cambiamento (*motivation enhancement*), tramite, ad esempio, liste delle ragioni per smettere di strapparsi i capelli, che vengono redatte insieme alla paziente e riviste ad ogni seduta, e che la paziente dovrà leggere ogni giorno, soprattutto dopo aver messo in atto il comportamento che si cerca di ridurre; 4) *discussione socratica*, con reperimento del monologo interiore che la paziente mette in atto per permettersi di strapparsi i capelli e formulazione di monologhi interiori più funzionali e razionali; 5) addestramento alla consapevolezza (*awareness training*), che consiste nel rendere il soggetto perfettamente consapevole dei movimenti corporei che mette in atto quando si



strappa i capelli chiedendogli di mimare il comportamento davanti ad uno specchio osservando attentamente ogni proprio movimento; 6) *addestramento all'impiego di risposte alternative* (competing response) e incompatibili con il comportamento che si vuole ridurre (ad esempio insegnare alla paziente a chiudere la mano con il pollice all'interno, bloccato dalle altre dita, ogniqualvolta sente l'urgenza di strapparsi i capelli, spiegandole che se non mette in atto il comportamento l'urgenza si affievolirà fino a scomparire); 7) *addestramento al rilassamento*, spiegando alla paziente che l'ansia e la tensione possono scatenare il comportamento patologico e che l'impiego giornaliero di tecniche di rilassamento serve a ridurre lo stato generale di tensione della paziente, risultando in una diminuzione degli episodi di strappamento di capelli.

### 6.8.2 *Trattamento farmacologico*

I dati sul trattamento farmacologico della tricotillomania derivano da descrizioni di singoli casi trattati con successo con farmaci e da alcuni studi randomizzati controllati, condotti con clomipramina, fluoxetina o naltrexone, un antagonista recettoriale degli oppioidi.

Sulla base dell'appartenenza della tricotillomania al gruppo dei disturbi del controllo degli impulsi e delle analogie fenomenologiche tra tricotillomania e disturbo ossessivo-compulsivo sono stati impiegati per il trattamento farmacologico inibitori del reuptake della serotonina. Esistono studi in aperto con clomipramina, somministrata a dosaggi compresi tra 50 e 200 mg/die per periodi di durata fino a nove mesi, con risultati positivi (Pollard et al., 1991; Black et al., 1992; Ninan et al., 1992; Iancu et al., 1996); si segnala tuttavia che in due studi la maggior parte dei soggetti che avevano inizialmente risposto mostrava una ricaduta successiva nonostante il dosaggio fosse mantenuto stabile (Pollard et al., 1991; Iancu et al., 1996). Più numerosi sono gli studi condotti in aperto con la fluoxetina, somministrata per lo più ad un dosaggio medio-alto, come nel DOC (in genere con una media tra 40 e 60 mg/die) (Alexander, 1991; Stanley et al., 1991; Koran et al., 1992; Ninan et al., 1992; Winchel et al., 1992; Iancu et al., 1996). In totale sono stati trattati circa 50 pazienti, per un periodo compreso tra 8 e 16 settimane; gli studi che riportano percentuali di risposta sul totale dei pazienti trattati per almeno alcune settimane riferiscono che tra il 34 e l'80% dei soggetti riporta un miglioramento significativo, variamente definito. Pochissimi sono i casi descritti in letteratura trattati con fluvoxamina (Iancu et al., 1996; Stanley et al., 1997; Christenson et al., 1998), paroxetina (Reid, 1994), sertralina (Bradford e Gratzler, 1995; Rahman e Gregory, 1995) e citalopram (Stein et al., 1997), con risultati non sempre positivi. In genere, come per la fluoxetina e la clomipramina, le dosi rivelatesi efficaci erano medio-alte.

Nell'analisi di questi risultati occorre ricordare che gli studi in aperto sono viziati da bias di pubblicazione (è più probabile che studi favorevoli vengano pubblicati rispetto a studi che hanno dato risultati negativi); in alcuni dei casi clinici descritti, inoltre, come già segnalato, si verificava un iniziale miglioramento della sintomatologia (in genere della spinta a strapparsi i capelli) che

non persisteva nonostante il mantenimento di dosaggi medio-alti (Pollard et al., 1991; Iancu et al., 1996; Christenson et al., 1998). Questo andamento della risposta suggerisce un iniziale effetto placebo, peraltro descritto anche per altri disturbi del controllo degli impulsi come il Gioco d'Azzardo Patologico, di cui si deve tenere conto nell'analisi dei dati degli studi randomizzati controllati. Gli studi condotti in aperto suggeriscono, quindi, un'efficacia clinica di clomipramina e fluoxetina.

La clomipramina (dose media 180 mg/die) è risultata superiore in efficacia alla desipramina (dose media 173 mg/die) in uno studio di cross-over controllato in doppio-cieco, in cui ciascun farmaco è stato assunto per 5 settimane (Swedo et al., 1989): nove pazienti su 13 hanno riportato una riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza degli episodi di strappamento di capelli con clomipramina e tre di essi una completa remissione, mentre un solo paziente ha mostrato un parziale beneficio con desipramina. I due studi di cross-over condotti con fluoxetina in doppio-cieco non hanno, invece, confermato l'efficacia di tale composto (Christenson et al., 1991; Streichenwein e Thornby, 1995). Nel primo studio (Christenson et al., 1991) 21 pazienti sono stati trattati in doppio-cieco con fluoxetina e con placebo per due periodi di sei settimane ciascuno (per la fluoxetina, i pazienti hanno assunto 20 mg/die le prime due settimane, 40 per altre due e infine 80 mg le due settimane finali). I due periodi di trattamento erano separati da cinque settimane di wash-out. Questo studio presenta due limiti metodologici, che possono rendere ragione dei risultati negativi: la breve durata del trattamento (sei settimane) e il fatto che i pazienti assumevano un dosaggio elevato solo le ultime due settimane. Il secondo studio ha prolungato il periodo di trattamento con farmaco attivo (12 settimane), ma non è riuscito a dimostrare una efficacia superiore della fluoxetina (dose fino a 80 mg/die) rispetto al placebo in 23 pazienti (16 completers) (Streichenwein e Thornby, 1995). Questi due studi sollevano molti dubbi sulla efficacia della fluoxetina, anche se i già sottolineati limiti metodologici e l'esiguità dei campioni trattati non permettono di trarre conclusioni definitive.

Un altro studio controllato verso placebo (non ancora pubblicato - Christenson et al., 1994) è stato condotto con il naltrexone, un antagonista recettoriale degli oppioidi risultato efficace in altri disturbi del controllo degli impulsi: 17 soggetti sono stati trattati con naltrexone 50 mg/die o placebo per sei settimane. Tre pazienti sui sette trattati con naltrexone hanno riportato una riduzione  $\geq 50\%$  alla Trichotillomania Symptom Severity Scale contro nessuno dei soggetti che hanno ricevuto placebo. Questo studio, sebbene non ancora pubblicato, apre interessanti prospettive sul trattamento della tricotillomania con farmaci non serotoninergici.

Altri farmaci risultati efficaci in singoli casi clinici sono amitriptilina, imipramina, mianserina, trazodone, buspirone, isocarbossazide, inositolo e, infine, litio (Keuthen et al., 1998; Koran, 1999; Seedat et al., 2001). In alcuni di questi casi, tuttavia, era segnalata la concomitante presenza di un disturbo dell'umore il cui trattamento era accompagnato da una riduzione o scomparsa della

sintomatologia riferibile alla tricotillomania, il che solleva dei dubbi sulla reale efficacia di tali composti sulla sintomatologia tricotillomanica.

Sulla base dei risultati sopra esposti, alcuni autori (Koran et al., 1999) concludono che il farmaco di prima scelta nel trattamento della tricotillomania è la clomipramina. Farmaci con profilo d'azione simile quali la venlafaxina o la mirtazapina potrebbero dimostrare una simile efficacia (esiste un unico studio, retrospettivo, su 10 pazienti trattati favorevolmente con venlafaxina per un periodo di 8-28 settimane - citato da Keuthen et al., 1998). In caso di risposta parziale o non duratura con clomipramina, una possibile opzione da considerare prima di tentare un nuovo farmaco è rappresentata dall'aggiunta di antipsicotici a basso dosaggio, sul modello del trattamento del DOC farmacoresistente. Descrizioni di singoli pazienti non completamente responsivi a IRS trattati con successo con basse dosi di aloperidolo, pimozide o risperidone sono segnalati in letteratura (Stein et al., 1992; Stein et al., 1997; Potenza et al., 1998; Epperson et al., 1999; Ashton, 2001; Gabriel, 2001).

Altri autori (Keuthen et al., 1998) ipotizzano che il trattamento della tricotillomania debba essere condotto associando sempre farmacoterapia e psicoterapia cognitivo-comportamentale. Resta da dimostrare se un trattamento combinato risulti in percentuali di risposta superiori, e se i due approcci debbano essere iniziati contemporaneamente o in successione. Keuthen et al. (1998), sulla base della loro esperienza clinica, suggeriscono di iniziare con un approccio cognitivo-comportamentale e aggiungere in un secondo tempo un trattamento farmacologico, quando non vi siano altri disturbi in comorbidità che richiedono un iniziale approccio psicofarmacologico.

Un recente studio controllato verso placebo ha posto a confronto la terapia cognitivo-comportamentale (sotto forma di 'habit reversal') e la clomipramina, gli unici due approcci risultati efficaci in studi controllati (Ninan et al., 2000). Sono stati inclusi nello studio 23 pazienti, per una durata di trattamento di 9 settimane. La TCC è risultata significativamente superiore alla clomipramina, che a sua volta è risultata superiore al placebo anche se solo con un trend verso la significatività. Altro dato di interesse è che in questo studio la percentuale di risposta al placebo è risultata minima.

Sulla base di tale studio, che andrà confermato su campioni più ampi, dei risultati sopra esposti e dei suggerimenti di alcuni autori con riconosciuta esperienza nel trattamento della tricotillomania, si può concludere che l'iniziale approccio al paziente con tricotillomania deve, ove possibile, prevedere un trattamento cognitivo-comportamentale, eventualmente associato, in un secondo tempo, ad un trattamento con clomipramina.

Un cenno merita, infine, l'impiego di tecniche di ipnosi, che possono risultare utili nel trattamento della tricotillomania soprattutto quando combinate a trattamento cognitivo-comportamentale e farmacologico, ma la cui efficacia non ha ricevuto conferma in studi controllati. Pertanto, tale

trattamento resta una opzione a disposizione del clinico da considerarsi in seconda battuta, dopo che un trattamento cognitivo-comportamentale e farmacologico non hanno determinato una remissione significativa della sintomatologia (Koran, 1999).

## **Bibliografia**

- Ashton AK. Olanzapine augmentation for trichotillomania. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11): 1929-1930.
- Azrin NH, Nunn RG, Frantz SE. Treatment of hairpulling (trichotillomania): a comparative study of habit reversal and negative practice training. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1980; 11: 13-20.
- Black DW, Blum NS. Trichotillomania treated with clomipramine and a topical steroid. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 842-843.
- Bradford JMW, Gratzner TG. A treatment for impulse control disorders and paraphilia: a case report. *Can J Psychiatry* 1995; 40: 4-5.
- Christenson GA. Trichotillomania: from prevalence to comorbidity. *Psychiatric Times* 1995; 12(9): 44-48.
- Christenson GA, et al. A placebo-controlled double-blind study of naltrexone for trichotillomania. *New Research Program and Abstracts, the 150<sup>th</sup> annual meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, 1994: 212.*
- Christenson GA, Chernoff-Clementz E, Clementz BA. Personality and clinical characteristics in patients with trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 407-413.
- Christenson GA, Crow SJ. The characterization and treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 8): 42-49.
- Christenson GA, Crow SJ, Mitchell JE, et al. Fluvoxamine in the treatment of trichotillomania: an 8-week, open-label study. *CNS Spectrums* 1998; 3: 64-71.
- Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 365-370.
- Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE. Adult men and women with trichotillomania. A comparison of male and female characteristics. *Psychosomatics* 1994; 35(2): 142-149.
- Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE, Callies AL. A placebo-controlled, double-blind crossover study of fluoxetine in trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1566-1571.
- Christenson GA, Mackenzie TB, Reeve EA. Familial trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 283 (letter).

- Christenson GA, Pyle RL, Mitchell JE. Estimated lifetime prevalence of trichotillomania in college students. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 415-417.
- Christenson GA, Popkin MK, Mackenzie TB, Realmuto GM. Lithium treatment of chronic hair pulling. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 116-120.
- Christenson GA, Ristved SL, Mackenzie TB. Identification of trichotillomania cue profiles. *Behav Res Ther* 1993; 31: 315-320.
- Cohen LJ, Stein DJ, Simeon D, et al. Clinical profile, comorbidity, and treatment history in 123 hair pullers: a survey study. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 319-326.
- De Luca RV, Holborn SW. A comparison of relaxation training and competing response training to eliminate hair pulling and nail biting. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1984; 15: 67-70.
- Epperson CN, Fasula D, Wasyluk S, et al. Risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-resistant trichotillomania: three cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9(1): 43-49.
- Fabbri R, Dry AJ. Hypnotic treatment of trichotillomania: two cases. *Int J Clin Exp Hyp* 1974; 22: 210-215.
- Gabriel A. A case of resistant trichotillomania treated with risperidone-augmented fluvoxamine. *Can J Psychiatry* 2001; 46(3): 285-286.
- Hallopeau M. Alopecie par grattage (trichomanie ou trichotillomanie). *Ann Dermatol Syphil* 1889; 10: 440-441.
- Iancu I, Weizman A, Kindler S, et al. Serotonergic drugs in trichotillomania: treatment results in 12 patients. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 641-644.
- Keuthen NJ, Fraim C, Deckersbach T, et al. Longitudinal follow-up of naturalistic treatment outcome in patients with trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 101-107.
- Keuthen NJ, O'Sullivan R, Goodchild P, et al. Behavior therapy and pharmacotherapy for trichotillomania: choice of treatment, patient acceptance, and long-term outcome. *CNS Spectrums* 1998; 3: 72-72.
- Keuthen NJ, O'Sullivan R, Goodchild P, et al. Retrospective review of treatment outcome for 63 patients with trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 560-561.
- Keuthen NJ, O'Sullivan R, Jefferys DE. Trichotillomania: clinical concepts and treatment approaches. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE. *Obsessive-compulsive disorders. Practical Management*. Mosby, Inc., St. Louis, 1998: 162-186.
- Koran LM. Trichotillomania. In: Koran LM. *Obsessive-compulsive and related disorders in adults. A comprehensive clinical guide*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999: 185-201.

- Lenane MC, Swedo SE, Rapoport JL, et al. Rates of obsessive-compulsive disorder in first degree relatives of patients with trichotillomania: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 3: 925-933.
- Lerner J, Franklin ME, Meadows EA, et al. Effectiveness of a cognitive behavioral treatment program for trichotillomania: an uncontrolled evaluation. *Behav Ther* 1998; 29: 157-171.
- Mouton SG, Stanley MA. Habit reversal training for trichotillomania: a group approach. *Cog Behav Pract* 1996; 3: 159-162.
- Muller SA. Trichotillomania. *Dermatol Clin* 1987; 5: 595-601.
- Muller SA. Trichotillomania: a histopathologic study in sixty-six patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 56-62.
- Ninan PT, Rothbaum BO, Marsteller FA, et al. A placebo-controlled trial of cognitive-behavioral therapy and clomipramine in trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(1): 47-50.
- Ninan PT, Rothbaum BO, Stipetic M, et al. CSF 5-HIAA as a predictor of treatment response in trichotillomania. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 451-455.
- Pollard CA, Ibe IO, Krojanker DN, et al. Clomipramine treatment of trichotillomania: a follow-up report of four cases. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 128-130.
- Potenza MN, Wasyluk S, Epperson CN, McDougle CJ. Olanzapine augmentation of fluoxetine in the treatment of trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9): 1299-1300.
- Rahman MA, Gregory R. Trichotillomania associated with HIV infection and response to sertraline. *Psychosomatics* 1995; 36: 417-418.
- Rapp JT, Miltenberger RG, Long ES. Augmenting simplified habit reversal with an awareness enhancement device: preliminary findings. *J Appl Behav Anal* 1998; 31(4): 665-668.
- Rapp JT, Miltenberger RG, Long ES, et al. Simplified habit treatment for chronic hair pulling in three adolescents: a clinical replication with direct observation. *J Appl Behav Anal* 1998; 31(2): 299-302.
- Reeve EA, Bernstein GA, Christenson GA. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity in children with trichotillomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 131-138.
- Rosenbaum MS, Ayllon T. The habit reversal technique in treating trichotillomania. *Behav Ther* 1981; 12: 473-481.
- Rothbaum BO, Shaw L, Morris R, Ninan PT. Prevalence of trichotillomania in a college freshman population. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 71 (letter).
- Schacter M. Trichotillomania in children. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatrie* 1961; 10: 120-124.
- Schlosser S, Black DW, Blum N, et al. The demography, phenomenology, and family history of 22 persons with compulsive hair pulling. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6: 147-152.

- Seedat S, Stein DJ, Harvey BH. Inositol in the treatment of trichotillomania and compulsive skin picking. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 60-61.
- Soriano JL, O'Sullivan RL, Baer L, et al. Trichotillomania and self-esteem: a survey of 62 female hair pullers. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 77-82.
- Stanley MA, Breckenridge JK, Swann AC, Freeman EB, Reich L. Fluvoxamine treatment of trichotillomania. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 278-283.
- Stein DJ, Bouwer C, Hawkridge S, Emsley RA. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(3): 119-122.
- Stein DJ, Bouwer C, Maud CM. Use of selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in treatment of trichotillomania. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 254-256.
- Stein DJ, Hollander E. Low-dose pimozide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(4): 123-126.
- Stein DJ, Simeon D, Cohen LJ, Hollander E. Trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 4): 28-34.
- Streichenwein SM, Thornby JL. A long-term, double-blind, placebo-controlled crossover trial of the efficacy of fluoxetine for trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1192-1196.
- Sullivan C. Trichotillomania. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 869 (letter).
- Swedo SE, Leonard HL. Trichotillomania: an obsessive-compulsive disorder? *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 777-790.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, et al. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *N Engl J Med* 1989; 321: 497-501.
- Tarnowski KJ, Rosen LA, McGrath ML, Drabman RS. A modified habit reversal procedure in a recalcitrant case of trichotillomania. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1987; 18: 157-163.
- Vitulano LA, et al. Behavioral treatment of children and adolescents with trichotillomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 139-146.

## 7. COMORBIDITA' TRA DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO E DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

In letteratura esistono alcuni studi sulla comorbidità tra DOC e Disturbi del Controllo degli Impulsi. Tuttavia la rarità di questi ultimi disturbi nella popolazione generale non ha permesso la realizzazione di studi di adeguata numerosità che giustifichino considerazioni definitive riguardo alla loro possibile correlazione con il DOC tanto che alcune osservazioni sulla comorbidità di tali disturbi con il DOC si basano fondamentalmente su isolati *case-reports*.

Inoltre alcuni studi di comorbidità sono stati criticati innanzitutto perché la presenza di una patologia psichiatrica è di per sé un fattore di rischio generico per lo sviluppo di qualsiasi altra patologia psichiatrica senza suggerire di per sé che si tratta di una comorbidità specifica.

Per questo motivo la comorbidità dovrebbe essere indagata includendo nello studio gruppi di controllo selezionati dalla popolazione generale e gruppi di soggetti affetti da altre patologie psichiatriche, condizione non sempre rispettata negli studi presenti in letteratura. Presenteremo in successione i dati di comorbidità attuale, lifetime e familiare tra i disturbi del controllo degli impulsi – presi ad uno a uno - e il DOC.

Non tratteremo il Disturbo Esplosivo Intermittente per due ragioni: innanzitutto perché la letteratura in proposito è scarsissima, in secondo luogo perché si tratta di un'entità nosografica di difficile definizione clinica, la cui inclusione tra i disturbi correlati al DOC o dello spettro ossessivo-compulsivo non è mai stata proposta. Separare il Disturbo Esplosivo Intermittente dal Disturbo Borderline di Personalità è a nostro giudizio molto difficile nella pratica clinica, ma nelle ricerche controllate è fondamentale invece campionare un gruppo di soggetti in cui il Disturbo Borderline sia escluso per evitare dei *bias* che interferiscono con i risultati. La discussione sul rapporto tra DOC e gli altri Disturbi del Controllo degli Impulsi, in cui il quadro clinico è ben definito e i soggetti sono pertanto inquadrabili con maggiore facilità, risulta più facile e metodologicamente più corretta.

### 7.1 DOC E CLEPTOMANIA

#### *a. Comorbidità attuale*

Nel caso della cleptomania solo pochi studi esplorano la comorbidità con il DOC. Fra questi, quello condotto da McElroy e colleghi (1991) su un campione di 20 pazienti ha rilevato un tasso di comorbidità attuale con DOC del 35%; tuttavia sono stati reclutati pazienti afferiti ad un centro specialistico, la cui maggiore gravità potrebbe essere responsabile dell'elevato dato di comorbidità.



### *b. Comorbidità lifetime*

McElroy e collaboratori (1991) hanno rilevato i dati di comorbidità lifetime con vari disturbi psichiatrici in un campione di 20 probandi con cleptomania; nove pazienti (45%) avevano una storia di DOC, mentre altri sei mostravano comportamenti compulsivi in aggiunta ai furti come accumulare o gettare via oggetti indispensabili: sintomi ossessivo-compulsivi erano pertanto presenti in un 75% dei pazienti. Più recentemente, in uno studio retrospettivo condotto su 20 pazienti affetti da cleptomania, il gruppo di Pisa ha osservato una prevalenza lifetime di DOC del 60%, superiore a quella rilevata per qualsiasi altro disturbo in asse I (Presta et al., 2002); in parallelo gli autori hanno individuato un aumento nella prevalenza di disturbi correlati, quali altri disturbi del controllo degli impulsi giustificando una possibile inclusione della cleptomania nei disturbi dello spettro OC. Un ultimo studio, più recente, tuttavia, condotto su 31 pazienti con cleptomania ha rilevato un tasso di comorbidità lifetime per DOC basso, del 6.5%, nettamente inferiore a quanto rilevato dagli autori pisani. Molto superiori sono risultati i tassi di comorbidità lifetime per disturbi dell'umore (45.2%) e disturbi da uso di sostanze (29.0%)(Grant, 2003), anche se nessun disturbo è stato trovato in proporzioni significativamente superiori rispetto al gruppo di controllo. Come gruppo, solo i disturbi del controllo degli impulsi sono stati trovati in misura statisticamente superiore nel gruppo di soggetti con cleptomania, a conferma, secondo gli autori, dell'inclusione della cleptomania in tale gruppo diagnostico mentre non sarebbe giustificata l'inclusione di tale disturbo negli spettri affettivo o ossessivo-compulsivo.

Anche quando la comorbidità è stata indagata in direzione opposta è risultata bassa e non indicativa di una associazione tra DOC e cleptomania; in un recente studio controllato condotto su 231 pazienti con diagnosi principale di DOC (Jaisoorya et al., 2003), nessun paziente presentava una diagnosi aggiuntiva in comorbidità lifetime di cleptomania.

### *c. Comorbidità familiare*

Esiste un unico studio controllato condotto su familiari di primo grado di pazienti con cleptomania, sia pure con il *family history method* (Grant, 2003); i familiari di pazienti con cleptomania (152 soggetti) risultavano avere solo disturbi da uso di alcool in misura significativamente superiore rispetto a familiari del gruppo di controllo. Nessun soggetto risultava soddisfare i criteri diagnostici per una diagnosi di DOC.

Un unico altro studio è stato condotto senza gruppo di controllo, il che rende difficile valutare appieno la specificità dei risultati: uno studio su 103 familiari di primo grado di 20 probandi con cleptomania ha rilevato una prevalenza di disturbo depressivo maggiore del 21%, di abuso di alcool o di altre sostanze del 20%, di disturbi d'ansia del 13%, e di DOC del 7% (Presta et al., 2002). Gli autori hanno concluso che la cleptomania potesse essere introdotta nello spettro dei disturbi affettivi piuttosto che in quello ossessivo-compulsivo. I dati dello studio precedentemente

citato sembrerebbero confermare la non appartenenza della cleptomania allo spettro ossessivo-compulsivo.

Per quanto concerne la prevalenza di cleptomania in parenti di probandi con DOC, esiste uno studio familiare controllato condotto in familiari di primo grado di 80 pazienti con DOC e 73 soggetti senza disturbi psichiatrici assunti come controlli (Bienvenu et al., 2000). In tale studio, nessun caso di cleptomania era presente tra i 343 familiari dei probandi DOC e un solo caso tra i 300 familiari di soggetti sani di controllo; gli autori concludono che l'evidenza di una cotrasmissione familiare del DOC e della cleptomania, come di altri disturbi del controllo degli impulsi quali la tricotillomania e il gioco patologico, è molto debole.

## **7.2 DOC E PIROMANIA**

Un solo studio ha indagato la prevalenza lifetime di piromania in probandi affetti da DOC e nei loro familiari di primo grado: Bienvenu e collaboratori (2000) non hanno rilevato alcun caso di piromania nei soggetti con DOC né nei controlli sani; dei 343 familiari dei pazienti solo uno era affetto da piromania, mentre nessun familiare dei controlli ne era affetto.

L'indagine dei tassi di comorbidità tra DOC e piromania è resa inoltre difficile dalla assoluta mancanza di dati circa la reale prevalenza di tale disturbo psichiatrico nella popolazione generale, posto poi che si tratti di un reale disturbo differenziabile da un comportamento patologico di appiccamento di incendi che può essere sintomo di altri disturbi sia di Asse I che di Asse II. Si rimanda al capitolo specifico per la trattazione della questione.

In conclusione, per quanto riguarda la possibile inclusione di tale disturbo nello spettro ossessivo-compulsivo, almeno sulla base dei tassi di comorbidità, l'unico studio di comorbidità finora realizzato non permette di intravedere una relazione specifica e preferenziale fra piromania e DOC e non ne giustifica l'inclusione nello spettro dei disturbi correlati al DOC.

## **7.3 DOC E GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO**

### *a. Comorbidità attuale*

Due studi hanno analizzato la comorbidità attuale fra gioco d'azzardo patologico e DOC in un campione di pazienti affetti da GAP. Nel primo, il cui campione era costituito da 30 soggetti con GAP reclutati attraverso annunci su giornali e televisione, fu riscontrata una prevalenza di DOC del 7%; tuttavia tale dato era in linea con quelli rilevati per altri disturbi d'ansia (27%) e dell'umore (50%), significativamente superiori rispetto alla prevalenza dei singoli disturbi nella popolazione generale (Black et al., 1998); in ragione di ciò si può solo ipotizzare una relazione fra GAP e suscettibilità ad altre condizioni psichiatriche, tra cui il DOC. In un altro studio (Ibanez et

al., 2001) condotto su 69 pazienti con GAP, nessuno paziente fu trovato affetto da DOC; viceversa veniva confermato il dato di un'elevata comorbidità con altri disturbi psichiatrici.

#### *b. Comorbidità lifetime*

Mentre diversi studi hanno stabilito una relazione fra gioco d'azzardo patologico e disturbi dell'umore o da abuso di sostanze, una simile relazione non è stata rilevata fra gioco d'azzardo e DOC. In uno studio compiuto su 25 giocatori patologici reclutati attraverso associazioni di giocatori anonimi, la prevalenza lifetime di DOC era del 20%; tuttavia lo studio mancava di un campione di controlli, inoltre la prevalenza di altre condizioni psichiatriche quali depressione maggiore (72%) o abuso di alcool (48%) era significativamente più elevata (Linden et al., 1986). Black e collaboratori nello studio già descritto (Black et al., 1998) rilevarono una comorbidità lifetime con DOC del 10%; tuttavia tale dato perde peso in relazione all'elevata comorbidità del campione con GAD (30%), disturbi fobici (30%), depressivi (50%) e da abuso di sostanze (63%). Infine, uno studio recente (Grant e Kim, 2001) realizzato su 131 soggetti affetti da gioco d'azzardo patologico ha rilevato alti tassi di comorbidità lifetime con disturbi di asse I (63.4%), in particolare con disturbi dell'umore, da abuso di sostanze e del controllo degli impulsi (18.3%); tuttavia ha negato un'associazione fra GAP e DOC, poiché nessuno dei probandi analizzati aveva avuto una storia di DOC.

Fra gli studi che hanno stabilito la prevalenza di GAP in pazienti con DOC, Bienvenu e collaboratori non hanno rilevato un'aumento della prevalenza lifetime di GAP in pazienti con DOC rispetto ai controlli sani (Bienvenu et al., 2000). Allo stesso modo un recente studio controllato condotto su 231 soggetti affetti da DOC in India (Jaisoorya et al., 2003) sembra escludere l'associazione tra DOC e GAP, dal momento che nessun paziente presentava una comorbidità lifetime per gioco d'azzardo patologico (nei controlli la prevalenza del GAP era dello 0.4%).

E' evidente dall'analisi degli studi precedentemente menzionati che i dati a disposizione non permettono di stabilire un'associazione preferenziale fra DOC e gioco d'azzardo patologico; pertanto tale disturbo non sembra inquadrabile all'interno di uno spettro OC, almeno se si considera come criterio d'inclusione quello della elevata comorbidità tra i due disturbi; in virtù degli studi di comorbidità descritti, il GAP potrebbe essere invece associato ai disturbi da abuso di sostanze e concettualizzato come una forma di dipendenza. Per una discussione approfondita della possibile inclusione del GAP all'interno del gruppo dei disturbi da uso di sostanze si rimanda ai paragrafi precedenti sulla diagnosi del gioco d'azzardo patologico.

#### *c. Comorbidità familiare*

Fra gli studi condotti su famiglie di probandi con DOC, Bienvenu e colleghi (2000) non hanno evidenziato differenze nella prevalenza di GAP nei parenti di primo grado dei probandi affetti e

nei parenti dei controlli: in entrambi i gruppi non vi era alcun familiare affetto da gioco d'azzardo patologico. Allo stesso modo, Black e colleghi (1998) non hanno descritto alcun caso di GAP in parenti di primo grado di 32 probandi affetti da DOC. Mancano studi familiari condotti su probandi affetti da GAP, ma i dati di comorbidità familiare precedentemente menzionati non supportano anch'essi l'inclusione del GAP nello spettro ossessivo-compulsivo.

#### 7.4 DOC E TRICOTILLOMANIA

Diverse somiglianze suggeriscono l'esistenza di una relazione fra DOC e tricotillomania. I pazienti descrivono spesso il loro strapparsi i capelli come "compulsivo" ed egodistonico, caratteristica fondamentale nella psicopatologia del DOC; inoltre i dati di comorbidità a disposizione, che verranno analizzati nei paragrafi successivi, potrebbero suggerire che la frequenza di DOC nei probandi affetti da tricotillomania e nei parenti di primo grado è aumentata rispetto alla popolazione generale (Lenane et al., 1992; Schlosser et al., 1994).

##### *a. Comorbidità attuale*

Gli studi di comorbidità con il DOC non hanno dato risultati univoci: se da un lato hanno confermato che la frequenza di DOC nei probandi affetti da tricotillomania e nei parenti di primo grado è aumentata rispetto alla popolazione generale, dall'altro hanno suggerito che tale risultato fosse incidentale all'interno di una comorbidità psichiatrica generalmente elevata. Infatti in uno studio compiuto su un campione numeroso (186 pazienti) è stato rilevato che i disturbi più comunemente associati alla tricotillomania sono il disturbo depressivo maggiore (52%) e il GAD (27%), mentre il DOC ricorreva con una frequenza del 13% (Christenson, 1995). In uno studio familiare condotto su 73 probandi affetti da DOC presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino abbiamo riscontrato una comorbidità attuale con tricotillomania del 12.5%; è interessante notare come questo dato sia relativo esclusivamente ai casi di DOC con spiccata familiarità per lo stesso disturbo, mentre i probandi che non presentavano una storia familiare di DOC non avevano comorbidità con tricotillomania (Albert et al., 2002 – vedi articolo allegato). In base a questo dato si potrebbe ipotizzare che la tricotillomania si associ al DOC familiare e venga trasmessa con penetranza variabile insieme ad esso nelle famiglie predisposte. Tuttavia, l'esiguità del campione e la disparità fra il gruppo di probandi con DOC familiare e non (8 vs. 65 pazienti) richiedono cautela nell'interpretazione dei dati a disposizione.

##### *b. Comorbidità lifetime*

Swedo e collaboratori (1992) hanno indagato la comorbidità lifetime con altri disturbi psichiatrici in 43 pazienti tricotillomanici: la prevalenza lifetime di DOC era elevata in tale campione (16%), anche se depressione maggiore e GAD sono risultati ancora una volta più frequenti. Altri studi

hanno fornito maggiori evidenze: uno studio compiuto su 22 pazienti con tricotillomania ha evidenziato tassi di DOC del 27% (Cohen et al., 1995); un altro studio eseguito su 123 soggetti tricotillomanici residenti in comunità ha rilevato una comorbidità lifetime con DOC del 13%, paragonabile alla comorbidità con depressione maggiore (14%) e con altri disturbi d'ansia (15%) e nettamente superiore ai dati di prevalenza sulla popolazione generale (O'Sullivan et al., 1994). Gli autori spiegano l'elevata comorbidità con depressione e ansia descritta in studi precedenti sulla base delle caratteristiche del campione: pazienti ricoverati in cliniche specialistiche possono essersi recati per l'aggravarsi della sintomatologia in seguito all'insorgenza di ansia o depressione; d'altronde, la frequenza parimenti elevata di DOC in soggetti ospedalizzati o residenti in comunità indicherebbe una possibile cotrasmissione del disturbo.

Fra gli studi che hanno analizzato la comorbidità lifetime con tricotillomania in pazienti affetti da DOC, O'Sullivan et al. (1994) hanno riportato un significativo aumento della frequenza di tricotillomania in pazienti affetti da DOC e TS insieme rispetto ai pazienti con DOC o con sindrome di Tourette isolati, indicando una possibile associazione della tricotillomania con solo un sottogruppo di pazienti DOC (quelli con comorbidità anche per TS). Dal momento che l'associazione tra DOC e sindrome di Tourette è stata descritta in pazienti con elevata familiarità per DOC, tale rilievo è in linea con i risultati del nostro studio sul DOC familiare (Albert et al., 2002) che ha trovato una elevata comorbidità per tricotillomania solo nei pazienti con DOC familiare. Un altro studio, controllato, ha rilevato in soggetti con DOC una comorbidità lifetime di tricotillomania del 4%; l'esiguità del campione non permette di valutare se tale tasso di comorbidità sia più elevato (statisticamente) rispetto a quello nel campione di soggetti sani di controllo, dove non vi erano casi di tricotillomania (Bienvenu et al., 2000). Un ultimo studio controllato, condotto su un ampio campione di pazienti DOC (231) (Jaisooriya et al., 2003), ha rilevato infine una associazione statisticamente significativa tra DOC e tricotillomania: il tasso di comorbidità lifetime per tricotillomania nel gruppo di pazienti DOC (3%) era significativamente più elevato di quello (0%) rilevato nel gruppo di controllo. Nello stesso studio, già citato a proposito di altri disturbi del controllo degli impulsi, gli unici disturbi i cui tassi di comorbidità erano più elevati (statisticamente) nel gruppo dei pazienti DOC erano i disturbi da tic, l'ipocondria e il disturbo dismorfofobico.

### *c. Comorbidità familiare*

I pochi studi di familiarità hanno permesso di individuare un'elevata frequenza di DOC in parenti di primo grado di probandi affetti da tricotillomania. Da questi studi si evince che una proporzione compresa tra il 5 e l'8% dei familiari di primo grado di probandi tricotillomanici sviluppa un DOC: Lenane e collaboratori (Lenane et al., 1992) hanno individuato tassi di DOC del 6.4% in 65 parenti di primo grado di probandi affetti da tricotillomania; viceversa, il 19% dei 16 probandi nello studio avevano un familiare con una storia di DOC. Nello studio già descritto condotto da

Cohen e collaboratori (1995) furono acquisiti dati sulla prevalenza di DOC in familiari di pazienti tricotillomanici attraverso il *family history method*: il 6.5% dei familiari risultava affetto da DOC; a risultati simili sono pervenuti Swedo e collaboratori (1992) con un tasso di DOC del 5% nei parenti stretti di probandi con tricotillomania. Un risultato analogo è stato ottenuto da Christenson e collaboratori (1992): l'8% dei parenti di primo grado di 161 probandi affetti da tricotillomania erano affetti da DOC. Questi risultati depongono per un legame fra tricotillomania e DOC che potrebbero essere pertanto trasmessi come differenti manifestazioni dello stesso spettro.

I dati di comorbidità familiare, quindi, sembrano confermare quanto emerge dagli studi di comorbidità riguardo ad una possibile associazione tra DOC e tricotillomania, unico tra i disturbi del controllo degli impulsi a presentare comorbidità personale e familiare più elevata per DOC (e viceversa unico tra i disturbi del controllo degli impulsi ad essere trovato maggiormente presente in pazienti DOC e in loro familiari di primo grado).

#### 4. CONCLUSIONI

Sul piano psicopatologico è possibile individuare dei nuclei comuni tra DOC e discontrollo degli impulsi, che tuttavia si differenziano per la risposta specifica all'elemento intrusivo. Tuttavia è stato proposto un modello di spettro di disturbi ossessivo-compulsivi che comprende i disturbi del controllo degli impulsi; secondo tale modello di spettro i disturbi al momento attuale classificati in gruppi diagnostici differenti sarebbero l'espressione fenomenologica di una comune vulnerabilità biologica (tutta da dimostrare) e risponderebbero a strategie terapeutiche simili.

Nei capitoli specifici dedicati alla descrizione dei singoli disturbi del controllo degli impulsi abbiamo potuto verificare come gli studi farmacologici effettuati in realtà abbiano dato risultati per lo meno contraddittori rispetto a tale modello di spettro; in molti casi le terapie proposte hanno impiegato farmaci la cui efficacia nel DOC non è mai stata dimostrata o al contrario è stata negata in studi controllati. Solo in pochi casi, terapie farmacologiche con IRS si sono dimostrate efficaci. Sulla base delle indicazioni derivanti dagli studi di trattamento, quindi, si può al massimo concludere che solo alcuni sottogruppi dei singoli disturbi del controllo degli impulsi potrebbero condividere con il DOC una comune appartenenza allo stesso spettro.

Sul piano clinico, uno degli elementi fondanti il concetto di spettro così come proposto da Hollander e colleghi consiste nella comorbidità crociata più elevata tra disturbi appartenenti allo spettro. Analizzando i tassi di comorbidità personale e familiare tra DOC e i singoli disturbi del controllo degli impulsi possiamo concludere che i dati sono al momento insufficienti per l'inclusione dei disturbi del controllo degli impulsi nello spettro ossessivo-compulsivo. Disturbi quali la Cleptomania, il Gioco Patologico d'Azzardo o la Piromania non sembrano far parte dello spettro ossessivo-compulsivo, almeno considerando i bassi tassi di comorbidità personale con il DOC. L'unico disturbo la cui appartenenza allo spettro sembra confermata è la Tricotillomania,

per cui esistono studi controllati che hanno rilevato tassi di comorbidità per DOC statisticamente superiori.

I dati di comorbidità familiare, che suggerisce la possibile relazione genetica tra disturbi diversi, sono ancora scarsi al riguardo. Tuttavia sembrano confermare quanto emerso dagli studi di comorbidità personale, suggerendo che l'unico disturbo tra quelli classificati attualmente all'interno del gruppo dei Disturbi del Controllo degli Impulsi Non Altrimenti Classificati che potrebbe meritare l'inclusione in un ipotetico spettro ossessivo-compulsivo è la Tricotillomania.

Data la scarsa prevalenza di tali disturbi del controllo degli impulsi nella popolazione generale, tuttavia, le presenti conclusioni sono da considerarsi provvisorie e saranno necessari studi su campioni molto numerosi prima di poter trarre conclusioni definitive.

## Bibliografia

- Albert U, Maina G, Ravizza L, Bogetto F. An exploratory study on obsessive-compulsive disorder with and without a familial component: are there any phenomenological differences? *Psychopathology* 2002; 35: 8-16.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition, Text Revision 2000.
- Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA, et al. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 287-293.
- Black DW, Goldstein RB, Noyes R, Blum N. Compulsive behaviour and obsessive-compulsive disorder (OCD): lack of a relationship between OCD, eating disorders and gambling. *Compr Psychiatry* 1994; 35: 145-8.
- Black DW, Repertinger S, Gaffney GR, Gabel J. Family history and psychiatric comorbidity in persons with compulsive buying: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 960-3.
- Bogetto F, Maina G. *Elementi di psichiatria*. Torino: Minerva Medica, 2000.
- Christenson GA, Mackenzie TB, Reeve EA. Familial trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 283.
- Christenson GA. Trichotillomania: from prevalence to comorbidity. *Psychiatric Times* 1995; 12(9): 44-48.
- Cohen LJ, Stein DJ, Simeon D, et al. Clinical profile, comorbidity, and treatment history in 123 hair pullers: a survey study. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 319-326.
- Grant JE. Family history and psychiatric comorbidity in persons with kleptomania. *Compr Psychiatry* 2003; 44(6): 437-441.
- Grant JE, Kim SW. Demographic and clinical features of 131 adult pathological gamblers. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 957-962.
- Hollander E. *Obsessive-compulsive related disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc, 1993.
- Hollander E, Benzaquen S. Is there a distinct OCD spectrum? *CNS Spectrums* 1996; 1(1): 17-26.
- Ibanez A, Blanco C, Donahue E, Lesieur HR, Perez de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Saiz-Ruiz J. Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry* 2001 oct; 158(10): 1733-5.
- Jaisoorya TS, Janardhan R, Srinath S. The relationship of obsessive compulsive disorders to putative spectrum disorders: results from an Indian study. *Compr Psychiatry* 2003; 44(4): 317-323.



- Lenane MC, Swedo SE, Rapaport JL et al. Rates of obsessive compulsive disorder in first degree relatives of patients with trichotillomania: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1992 Jul; 33(5): 925-933.
- Linden RD, Pope HG Jr, Jonas JM. Pathological gambling and major affective disorders: preliminary findings. *J Clin Psychiatry* 1986, 47: 201-203.
- McElroy SL, Pope HG Jr, Hudson JI, et al. Kleptomania: a report of 20 cases. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 652-657.
- O'Sullivan RL et al. Trichotillomania-symptom and syndrome. American Psychiatric Association Annual Meeting, Scientific Proceeding Syllabus, Philadelphia, 1994: 299-300.
- Presta S, Marazziti D, Dell'Osso L, et al. Cleptomania: clinical features and comorbidity in an Italian sample. *Compr Psychiatry* 2002; 43(1): 7-12.
- Ravizza L, Bogetto F, Maina G. *Il disturbo ossessivo-compulsivo*. Milano: Masson, 1997.
- Schlosser S, Black DW, Blum N, et al. The demography, phenomenology, and family history of 22 persons with compulsive hair pulling. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6: 147-152.
- Swedo SE, Leonard HL. Trichotillomania. An obsessive compulsive spectrum disorder? *Psych Clin North Am* 1992; 15(4): 777-90.

## **CAPITOLO 5**

### **CONCLUSIONI**

## CONCLUSIONI

Negli ultimi anni il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) ha ricevuto molta attenzione da parte dei ricercatori e ne sono state delineate le caratteristiche cliniche e le strategie terapeutiche, anche se ulteriori studi sono necessari per approfondire le conoscenze riguardo a questo disturbo.

Più recentemente è stata proposta da Hollander l'esistenza di uno spettro di disturbi correlati al DOC sulla base della condivisione da parte di tali disturbi di alcuni aspetti tipici del DOC quali:

- profilo sintomatologico: caratterizzato dalla presenza di idee o pensieri intrusivi di tipo ossessivo e da comportamenti ripetitivi;
- aspetti clinici, quali l'età d'esordio, il profilo delle comorbidità o il decorso clinico;
- storia familiare per disturbi psichiatrici;
- comune base neurobiologica: valutata tramite studi di challenge farmacologici, o tramite studi di neuroimaging, ecc.;
- risposta a terapia farmacologiche (in questo caso agli IRS) e psicoterapiche simili (Hollander et al. 1996).

Altro aspetto che è stato indagato soprattutto negli ultimi anni è rappresentato dal rapporto tra DOC e Disturbo Ossessivo-Compulsivo di Personalità (DOCP), anche se il dibattito al riguardo è in corso da molto tempo.

Dal punto di vista clinico, la concettualizzazione di uno spettro di disturbi correlati al DOC sulla base di tali criteri psicopatologici e/o fenomenici, secondo la proposta di Hollander e colleghi, ha consentito di testare anche in disturbi diversi dal DOC trattamenti che si sono dimostrati altamente efficaci quali gli IRS. Dal punto di vista della ricerca, tuttavia, una così ampia definizione dello spettro non consente di approfondire i legami genetici ipotizzati tra disturbi diversi e non consente di identificare quali disturbi siano tra loro apparentati secondo un modello medico/genetico.

Secondo il modello di Hollander, infatti, moltissimi sono i disturbi che rientrerebbero, o potrebbero rientrare, nello spettro DOC. I Disturbi del Controllo degli Impulsi sarebbero solo alcuni dei disturbi appartenenti allo spettro ossessivo-compulsivo secondo Hollander; mentre tuttavia la ricerca, anche genetica, è progredita per alcuni dei disturbi dell'ipotizzato spettro ossessivo-compulsivo (ad esempio per i disturbi da tic e per i disturbi del comportamento alimentare), il dibattito sull'appartenenza di tali disturbi allo spettro è ancora aperto.

Scopo del presente lavoro è stato fornire una ampia ed aggiornata revisione degli studi pubblicati negli ultimi anni sul rapporto tra DOC, da un lato, e Disturbo Ossessivo-Compulsivo di Personalità (DOCP) e Disturbi del Controllo degli Impulsi (DCI) Non Altrimenti Classificati (Cleptomania, Piromania, Gioco d'Azzardo Patologico, Tricotillomania), dall'altro.

Per quanto concerne il DOCP, sulla base dell'analisi dei dati derivanti dagli studi pubblicati e dei risultati del lavoro presentato nel capitolo 2 condotto presso il Dipartimento di Neuroscienze di Torino, si può concludere che l'ipotesi di una associazione preferenziale tra DOC e DOCP è al

momento invalidata dal riscontro di tassi di prevalenza del DOCP non elevati rispetto a quelli riscontrati in altri disturbi psichiatrici, ad esempio rispetto a quelli riscontrati in un altro disturbo d'ansia ben caratterizzato sul piano sintomatologico come il disturbo di panico. In altre parole non sembra che la presenza di un DOCP esponga un individuo ad un maggior rischio di sviluppare un DOC, né che, secondo un'altra ipotesi, un DOC esordito in età giovanile e poi risolto possa residuare un DOCP da considerarsi secondario al disturbo di Asse I. Saranno tuttavia necessari studi di follow-up condotti in soggetti con DOCP per verificare se la presenza di tale disturbo di personalità aumenta il rischio di sviluppare uno specifico disturbo di Asse I, ma al momento non sembra che tale aumento del rischio sia specifico per il DOC.

Potrà forse essere opportuno che versioni successive del DSM optino per una modificazione della dizione di tale disturbo di personalità onde non ingenerare una confusione circa il rapporto tra DOCP e DOC.

Per quanto riguarda il rapporto tra DOC e DCI, il discorso diventa più complesso. Necessaria premessa ad ogni tentativo di commento dei dati presentati nel quarto capitolo è che per molti dei disturbi del controllo degli impulsi (ad esempio per la cleptomania, la piromania o la tricotillomania) mancano ancora dati certi riguardo alla loro reale prevalenza nella popolazione generale. È quindi difficile confrontare la prevalenza di tali disturbi in campioni di pazienti DOC con dati mancanti di prevalenza nella popolazione generale, per valutare se esista una associazione preferenziale tra tali disturbi nello stesso paziente o all'interno della sua famiglia.

È inoltre probabile che i rapporti tra i diversi DCI e il DOC vadano esaminati separatamente; solo i dati riguardanti la Tricotillomania, infatti, supportano al momento l'ipotesi che tale disturbo possa essere inquadrato all'interno dello spettro di disturbi correlati al DOC, in quanto i tassi di comorbidità personale e familiare sono più elevati di quanto atteso. Per gli altri DCI o mancano studi di comorbidità o gli studi presenti, per la verità esigui, non supportano la loro inclusione all'interno dello spettro ossessivo-compulsivo (tassi di comorbidità non superiori rispetto a quanto atteso e non diversi da quelli riscontrati in gruppi di soggetti sani di controllo, nei pochi studi controllati condotti sulla comorbidità).

Anche esaminando le strategie terapeutiche impiegate nei DCI, diverse da quelle efficaci nel DOC in molti casi (ad esempio vedasi l'impiego dagli antagonisti dei recettori per gli oppioidi), non sembra che tali disturbi abbiano beneficiato della proposta di inclusione all'interno dello spettro ossessivo-compulsivo. In questo caso anche i dati riguardanti il trattamento della Tricotillomania sono esigui e frammentari, ed in parte discordanti rispetto ai dati emergenti dagli studi sul trattamento del DOC.

In conclusione, quindi, sembra di poter rilevare che sul piano psicopatologico esistono differenze fondamentali tra i disturbi del controllo degli impulsi nel loro insieme e il DOC. Sul piano clinico, almeno per quanto concerne il criterio della comorbidità, al momento quello maggiormente indagato, i dati sembrano differenziare i DCI dal DOC, non supportandone l'inclusione in un unico

spettro di disturbi ossessivo-compulsivi. È verosimile che tra i DCI solo la Tricotillomania appartenga allo spettro, anche se sono necessari ulteriori studi al riguardo.

Il merito maggiore della proposta di Hollander, quindi, è consistito nell'impulso dato alla ricerca su disturbi considerati fino a pochi anni fa rari e di scarso interesse per i clinici. Tale impulso ha consentito di indirizzare la ricerca soprattutto verso la definizione di algoritmi di trattamento farmacologico e psicoterapico (prevalentemente cognitivo-comportamentale) in parte simili a quelli proposti per il DOC ma in parte diversi e più mirati al controllo degli aspetti impulsivi.

Resta ancora molta strada da percorrere prima di poter affermare che esistono trattamenti la cui efficacia è validata e riconosciuta per tali disturbi. Certamente, tuttavia, l'attenzione dei ricercatori è stata indirizzata su tali disturbi e sono attualmente in corso protocolli sperimentali che consentiranno in un prossimo futuro di trattare i soggetti con DCI in modo appropriato ed evidence-based.

# Long Term Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder

*Luigi Ravizza, Giuseppe Maina, Filippo Bogetto, Umberto Albert, Giulio Barzega and Silvio Bellino*

Department of Neuroscience, Psychiatric Unit, University of Turin, Turin, Italy

## Contents

Abstract	247
1. Discontinuation of Treatment	248
2. Drug Reinstitution After Discontinuation	250
3. Maintenance Treatment	250
3.1 Daily Dosage in Maintenance Treatment	251
3.2 Duration of Maintenance Treatment	252
3.3 Tolerability and Safety	253
4. Conclusions	254

## Abstract

The efficacy of clomipramine and selective serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitors (SSRIs) in treating obsessive-compulsive disorder (OCD) is now established. However, few studies are available on long term treatment strategies in patients with OCD. In this article, recent literature on drug discontinuation and maintenance treatment of OCD is reviewed and discussed.

All studies which have evaluated recurrence rates after drug discontinuation have found that up to 80% of patients who respond to SSRIs relapse if the medication is withdrawn.

The studies that have been performed on long term treatment of OCD with both clomipramine and SSRIs show that patients who continue medication maintain and slightly increase the level of improvement achieved in short term trials. Several authors suggest that, in maintenance treatment, drug dosages can be reduced to between 40 and 60% of those used in acute episodes without a significant difference in symptom improvement.

Preliminary data concerning drug tolerability in patients receiving long term treatment for OCD indicate that SSRIs are well tolerated, and that the rate of adverse effects tends to decrease compared with short term treatment. Several recent reports suggest that patients who have taken SSRIs for at least 2 months are at risk of developing withdrawal symptoms when treatment is discontinued. However, no data are available concerning the relationship between the duration of OCD treatment and the onset of withdrawal symptoms.

The efficacy of clomipramine and of selective serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitors (SSRIs) in the acute treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) is now well acknowledged. Clomipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline have been recognised as specific, effective antiobsessive agents.<sup>[1-7]</sup>

Both clinical experience and recent reports suggest that the clinician must contend with the possibility of maintaining several patients with OCD on medication for a long time, if not for life. However, in contrast to the considerable amount of investigation that has been done on the maintenance drug treatment of depression, there is little information available on long term treatment strategies in OCD.

### 1. Discontinuation of Treatment

The first available data on stopping medication in the treatment of OCD indicate that drug withdrawal leads to the recurrence of obsessive and compulsive symptoms in most patients.

Noncontrolled and nonblinded reports of patients with OCD suggest rapid relapse with treatment discontinuation. In 1973, Capstick<sup>[8]</sup> was already noting that in a mixed sample of patients with obsessive symptoms, 'if the drug is withdrawn or reduced too quickly, the patient is able to relate the time of onset of the recurrence of the obsessions, usually 36 to 48 hours after the former dose'. In a follow-up study of 15 patients with OCD who responded to clomipramine, Thorén et al.<sup>[9]</sup> reported that 6 patients who had stopped taking the drug had a recurrence of their symptoms within a few weeks of discontinuation.

In contrast, Fontaine and Chouinard<sup>[10]</sup> reported that only 8 (23%) of 35 OCD patients treated with fluoxetine relapsed in the first year of follow-up without medication, as measured by a 2-point change on a 7-point clinical global improvement scale. The low relapse rate in this study, inconsistent with the rest of the literature on this topic, makes the results hard to interpret. The study is further compromised by the relatively low number of patients who were followed up, and by several methodological limitations which make this inves-

tigation absolutely inconclusive: this was an open study, and the only measure of clinical change was a global scale.

Data from systematic discontinuation studies began with the experience of Yaryura-Tobias and colleagues,<sup>[11]</sup> who abruptly withdrew clomipramine in a blinded fashion for 2 weeks after either 2 or 6 weeks of treatment in a sample of 13 patients with OCD. They reported a worsening of symptoms after only 1 week without the drug.

In a double-blind crossover study of clomipramine versus placebo in 19 children with OCD, Flament and colleagues<sup>[12]</sup> noted that patients relapsed rapidly when they shifted from the clomipramine phase (5 weeks) to the placebo phase (also 5 weeks) of the trial.

In 2 studies, Pato and colleagues reported that high percentages of patients who stopped taking clomipramine<sup>[13]</sup> or fluoxetine<sup>[14]</sup> relapsed. In the first study,<sup>[13]</sup> they observed a relapse rate of near 90% within 7 weeks of placebo therapy, following abrupt withdrawal of clomipramine in 18 patients who had manifested sustained improvement during 5 to 27 months of treatment. In the second,<sup>[14]</sup> relapse rate of 80% within 8 to 12 weeks of abrupt stopping fluoxetine was noted in 5 patients who had experienced a beneficial response to that medication. Fluoxetine-treated patients relapsed some weeks later than those treated with clomipramine.

High rates of symptom recurrences in OCD were also found by Leonard and colleagues.<sup>[15]</sup> In their study, 26 children and adolescents receiving long term clomipramine treatment [mean treatment duration  $\pm$  standard deviation (SD) 17.1  $\pm$  8 months] entered a 2-month double-blind desipramine substitution study. Six of the 26 patients withdrew before completion of the study because of adverse effects or noncompliance. In the non-substituted group, that is those patients who continued to receive clomipramine, 9 (82%) of 11 patients did not relapse during the 2 months, while only 1 of 9 (11%) of the substituted group continued without relapse. Moreover, 3 substituted patients relapsed within the first month of desip-

mine substitution, and 5 relapsed in the second month.

In a follow-up study of 85 patients with OCD, Orloff et al.<sup>[16]</sup> reported that 4 patients who discontinued medication because of pregnancy (3 who were taking fluoxetine and 1 who was taking clomipramine) experienced relapses of their OCD symptoms.

Our research group<sup>[17]</sup> completed a 2-year, open-label follow-up study of 130 patients with OCD who had previously responded to 6 months' treatment with clomipramine, fluoxetine or fluvoxamine. At the end of the 2 years of follow-up, the relapse rate was 77 to 85% among those patients who discontinued pharmacotherapy. Although the comparison among the 3 subgroups of patients who were withdrawn from active treatment failed to demonstrate a statistically significant difference, a delay was found in symptom recurrence after the discontinuation of fluoxetine compared with stopping clomipramine or fluvoxamine (fig. 1). Only 13% of patients who were withdrawn from fluoxetine relapsed within the first 3 months of discontinuation, compared with 31% for clomipramine and 38% for fluvoxamine.

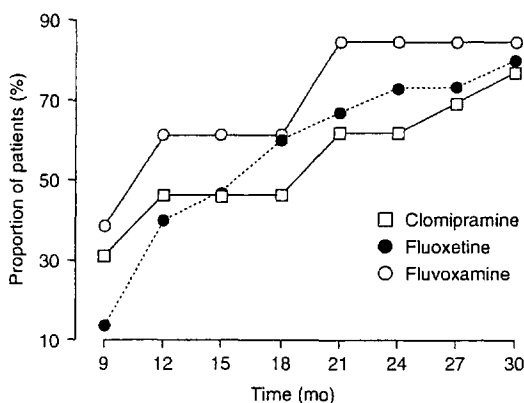


Fig. 1. Cumulative proportion of patients who relapsed after discontinuation of clomipramine (n = 13), fluoxetine (n = 15) or fluvoxamine (n = 14). No significant differences were found between the 3 groups. The times shown include a 6-month acute phase (i.e. time = 9 months = acute phase plus 3 months of maintenance therapy).

Considering the relationship between relapse rate and latency, the pooled data from the controlled studies are not conclusive. For example, according to Pato and colleagues,<sup>[13]</sup> >80% of patients relapse within 3 months of drug discontinuation, while in our experience such relapse rates are associated with longer intervals (18 to 24 months). This fact raises some important questions about symptom recurrence after discontinuation of medication in OCD:

- Is there a relationship between recurrence of symptoms and patients' clinical features?
- Is the return of symptoms after discontinuation of pharmacotherapy quantitatively similar for different antiobsessive agents?
- Is there a relationship between duration of treatment before discontinuation and recurrence of symptoms?
- Is the return of symptoms prevented or delayed by gradual rather than abrupt discontinuation?

Studies of patient characteristics and relapse after discontinuation have not yet been attempted. However, it would be interesting to pursue this strategy. From the available data, relapse rates after drug withdrawal are quite high but relapse latencies that have been reported are different. This could depend, for example, on the degree of drug response (good responders may have a delay in symptom recurrence compared with weak responders) or on the clinical course of the disorder (patients with episodic OCD may relapse later than those with chronic disorder).

Concerning the second question, the delay in relapse after stopping fluoxetine that we noted<sup>[17]</sup> is consistent with the findings on clomipramine and fluoxetine discontinuation by Pato and colleagues.<sup>[13,14]</sup> This may be the result of the longer half-life of fluoxetine and norfluoxetine rather than a pharmacodynamic effect, but this finding certainly needs to be investigated further. Future studies to evaluate the differences in relapse latency among all antiobsessive drugs are needed.

Two studies<sup>[13,15]</sup> have already investigated the relationship between duration of treatment before stopping and symptom recurrence in OCD. Both



found that the duration of treatment is unrelated to the rate<sup>[13]</sup> and to the amount<sup>[15]</sup> of relapse. In particular, Pato et al.<sup>[13]</sup> divided 18 patients into 3 subgroups according to the duration of prior clomipramine treatment (4 to 8 months; 9 to 12 months; >12 months). A 2-factor analysis of variance (ANOVA) comparing the duration of clomipramine treatment before stopping with ratings during the placebo period showed no significant effect of treatment duration on the recurrence of obsessive-compulsive symptoms.

Concerning dose tapering at discontinuation, some authors pointed out that further study with a more gradual withdrawal plan could be considered, in order to examine the effects of rapidity of withdrawal on obsessive-compulsive symptom recurrence. To our knowledge, this topic is still awaiting investigation and there is a lack of controlled data. In any case, a gradual withdrawal of pharmacotherapy seems to be preferred by most clinicians.

The Expert Consensus Guidelines for Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder<sup>[18]</sup> have recently been developed to provide 'expert' recommendations for crucial treatment decisions. These guidelines consider the rapid discontinuation of medications to be unacceptable in patients with OCD, and recommend decreasing the medication dosage by 25% and then waiting 2 months before decreasing the medication again by a further 25%, depending on patient response.

*In conclusion*, most of the available data based on long term follow-up indicate that discontinuation of medication in the treatment of OCD leads to recurrence of symptomatology in most patients. The interval within which the relapse occurs is not well established: it may be influenced by several clinical characteristics of the patient and/or by the type of antiobsessive drug that was administered before discontinuation. The rate of relapse seen following discontinuation is not related to the duration of the prior treatment. Avoiding rapid discontinuation is recommended by expert guidelines, but the effects of dose tapering on symptom recurrence need to be further investigated.

## 2. Drug Reinstitution After Discontinuation

Several studies which looked at the question of recommencing treatment after relapse following drug discontinuation have concluded that it led to global improvement in all patients, although there is a lack of well designed and well conducted prospective studies to elucidate this issue.<sup>[13,15,16]</sup>

Pato et al.<sup>[13]</sup> reinstated clomipramine in 16 OCD patients who had experienced a recurrence of their symptoms after drug discontinuation. Approximately 8 weeks after clomipramine reintroduction, patients returned to their previous level of improvement. Leonard et al.<sup>[15]</sup> compared patients status immediately before substituting desipramine for clomipramine with rating scale scores 1 month after clomipramine was reinstated, finding that the substituted group quickly regained its presubstitution clinical status (within the first month of reinstatement). Orloff et al.<sup>[16]</sup> restarted medication after childbirth in the 4 patients who had experienced symptom relapse after stopping fluoxetine or clomipramine because of pregnancy; all patients improved again.

We have recently concluded an open-label study on the reinstatement of treatment in 81 patients with OCD who had responded to drug treatment and relapsed after treatment was stopped.<sup>[19]</sup> The rates of retreatment response were slightly lower (mean rate: 83.9% at 6 months) and there was a delay in response onset (mean delay  $\pm$  SD:  $1.2 \pm 0.3$  months). No statistically significant differences were found between clomipramine (response rate 83.3%; mean delay  $1.1 \pm 0.7$  months), fluoxetine (86.4%;  $1.4 \pm 0.3$  months), fluvoxamine (85.7%;  $1.0 \pm 0.6$  months) and paroxetine (80.0%;  $1.3 \pm 0.3$  months).

## 3. Maintenance Treatment

There are few studies on the long term treatment of OCD, although they all conclude by suggesting that pharmacological treatment needs to be continued for patients to remain well.

In a study by Tollefson and colleagues,<sup>[20]</sup> 274 patients with primary OCD completed a 13-week, double-blind, placebo-controlled trial of 3 fixed dosages of fluoxetine (20, 40 and 60 mg/day). Treatment responders (n = 76) continued their blinded treatment whereas acute fixed-dose non-responders entered an open-label trial on their maximum tolerated dosage (up to 80 mg/day) for 24 weeks. The responders maintained their acute treatment gains; in addition, all 3 doses of fluoxetine were associated with further improvements in Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores over the 24-week extension.

Fluoxetine 60 mg/day was associated with a statistically significantly greater reduction in Y-BOCS scores than placebo during the 24-week continuation.<sup>[20]</sup> Nonresponders (n = 198) benefited from dose titration, with two-thirds achieving a clinical response during the subsequent 24 weeks. The authors concluded that maintenance treatment with fluoxetine in OCD was associated with a maintained/improved symptomatic profile in most cases. Further dose titration improves the outcome in many patients who do not respond to a short term fixed dose.

Greist and colleagues<sup>[21]</sup> designed a study to evaluate the comparative safety and efficacy of 3 doses of sertraline in the long term therapy of OCD. Following 1 week of single-blind placebo wash-out, patients (n = 325) were randomly assigned to 12 weeks of double-blind treatment with one of 3 fixed doses of sertraline (50, 100 or 200 mg/day) or placebo. At the end of 12 weeks, treatment responders were offered an additional 40 weeks of double-blind treatment with their assigned doses. Efficacy measures were the Y-BOCS, the National Institute of Mental Health (NIMH) Global Obsessive Compulsive Scale, the Clinical Global Impression (CGI) of Severity of Illness and Global Improvement, and the Maudsley Obsessive Compulsive Inventory.

Patients in the pooled sertraline group showed greater improvement than placebo-treated patients on all efficacy measures, on the basis of the end-point analyses.<sup>[21]</sup> Moreover, pairwise compari-

sons at end-point revealed a significant effect on all 3 investigator-rated scales in patients receiving sertraline 50 or 200 mg/day; in the 100 mg/day group, there was a significant effect on the NIMH Global Obsessive Compulsive Scale only. This study showed sustained improvement with sertraline to 1 year for patients with OCD who were significantly improved at the end of the short term treatment.

In our investigation cited in section 1,<sup>[17]</sup> the relapse rate among patients who continued taking any of the drugs (either half- or full-dose) was 25 to 40% after 2 years, whereas it was 77 to 85% among those who stopped their medication.

The evidence thus strongly supports the efficacy of maintenance treatment in patients with OCD, although many authors have reported a few patients who have maintained improvement without medication. Maintaining clinical improvement with medication appears to be more promising, although the results need further confirmation. Furthermore, the elucidation of predictors of relapse will address an important aspect of treatment specificity by characterising the type of patients for whom treatment must be maintained long term.

### 3.1 Daily Dosage in Maintenance Treatment

Long term treatment of OCD following response to acute treatment has been shown to prevent relapse. Some authors have suggested using a lower dose of antiobsessive medication than that used during acute treatment, and there is some evidence to support this view (table I).

In an open-label maintenance study by Pato and colleagues,<sup>[22]</sup> 10 patients who were receiving long term treatment with clomipramine  $270 \pm 20$  mg/day were studied to determine the minimum dose of clomipramine needed to maintain therapeutic benefit. These 10 patients were among those reported to develop a return of obsessive-compulsive symptoms following discontinuation of clomipramine under double-blind, placebo-controlled conditions. Each patient was rated twice – open and double-blind – at both initial and minimum dosages of clomipramine. A gradual, open dosage reduction of

**Table I.** Studies of daily drug dosage in the maintenance treatment of obsessive-compulsive disorder

Reference	Year	Drug	Dosage (mg/day)	
			acute phase	maintenance phase
Pato et al. <sup>[22]</sup>	1990	Clomipramine	270 ± 20	165 ± 19
Ravizza et al. <sup>[17]</sup>	1996	Clomipramine	150	75-150
		Fluoxetine	40	20-40
		Fluvoxamine	300	150-300
Mundo et al. <sup>[23]</sup>	1997	Clomipramine	160	60, 100 or 160
		Fluvoxamine	260	90, 170 or 260

approximately 40% was done for each patient. This decrease in dose was accompanied by no significant change in clinical conditions. These results suggest that even though patients were not able to stop medication completely, they were able to do well at lower dosages than those used initially in the treatment of the disorder.

In our study,<sup>[17]</sup> full dosages (clomipramine 150 mg/day; fluoxetine 40 mg/day; fluvoxamine 300 mg/day) were compared with half-dosages as maintenance treatment over a 2-year period. No differences in efficacy were found.

Another recent Italian study<sup>[23]</sup> provides further support for this conclusion. Initial dosages in this study were clomipramine 160 mg/day or fluvoxamine 260 mg/day. Patients (n = 30) were assigned in a blinded manner to one of 3 groups of treatment, each of which had different rates of reduction of the previously effective daily dosage. In group 1 (the control group), there was no reduction in dosage. In groups 2 and 3, dosages were reduced by 33 to 40% and by 60 to 66%, respectively. The entire study lasted 102 days. The criterion for discontinuation of the study was worsening of obsessive-compulsive symptoms, arbitrarily defined as:

- an increase of >5% from the baseline total Y-BOCS scores, as measured in 2 successive assessments, and
- a worsening of global clinical condition as measured by the CGI scale.

The results of the study show that there were no significant differences in the cumulative proportion of patients from each treatment group who did not worsen during the 102 days of observation. These results suggest that maintenance therapy for

OCD might be possible with lower dosages of the antiobsessive drug, with clear advantages for tolerability, cost and compliance. Moreover, these findings suggest the possibility that patients with OCD may have received excessively high dosages during the acute treatment phase; this is reflected in the maintenance of treatment benefits during long term therapy with lower dosages.

### 3.2 Duration of Maintenance Treatment

When reviewing the literature on the long term treatment of OCD, we did not find any study longer than 2.5 years; almost all were performed over a period of 1 or 2 years (table II). Treatment of OCD for >2.5 years, or lifelong prophylactic maintenance medication, can be suggested for patients with severe symptoms. The Expert Consensus Guidelines<sup>[18]</sup> recommend that the dosage of medication should not be tapered before 1 to 2 years and that long term or lifelong prophylactic maintenance medication should be considered after 2 to 4 relapses. However, these indications are not yet supported by conclusive clinical data and will need to be revised, based both on new research information and reassessment of expert opinions.

When treatment duration and discontinuation are discussed, the increasing role of cognitive behaviour therapies (CBT) in the combined treatment of OCD should be considered.<sup>[24]</sup> The Expert Consensus Guidelines<sup>[18]</sup> recommend continuing medications for longer periods in patients who are not receiving CBT, reflecting the opinion that relapses are more frequent in patients withdrawn from medications alone.

**Table II.** Studies on the duration of maintenance treatment for obsessive-compulsive disorder

Reference	Year	Drug	Duration (wk)	
			acute phase	maintenance phase
Tollefson et al. <sup>[20]</sup>	1994	Fluoxetine	13	24
Greist et al. <sup>[21]</sup>	1995	Sertraline	12	40
Ravizza et al. <sup>[17]</sup>	1996	Clomipramine-fluoxetine-fluvoxamine	24	104
Mundo et al. <sup>[23]</sup>	1997	Clomipramine-fluvoxamine	10	14

### 3.3 Tolerability and Safety

The adverse effect profiles of clomipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline during short term treatment are well known because tolerability, together with efficacy, has been the principal focus of controlled trials in OCD patients. The efficacy/safety profile has been investigated for each drug separately. Although, to date, few direct comparative trials of serotonin uptake inhibitors in OCD have been published, the SSRIs have several advantages over clomipramine with regard to their lower rate of adverse effects and greater tolerability during short term treatment.

During long term treatment, the tolerability and safety of any therapeutic agent should be further investigated and new definitions of protocols are needed. In the case of the antiobsessive agents, the following aspects should be investigated:

- whether the adverse effect profile changes during long term treatment with respect to the short term treatment phase
- the safety of the drug with respect to other illnesses and concomitant medicines because, during long term treatment, the likelihood of a patient having intercurrent illness is increased
- whether maintenance pharmacotherapy can increase the risk of discontinuation syndrome.

#### 3.3.1 Tolerability

The tolerability of tricyclic antidepressants – such as clomipramine – has been widely discussed with respect to the long term treatment of patients with depressive disorders.

There have been few studies on the tolerability and safety of the SSRIs in long term treatment of OCD; however, they are generally considered to be well tolerated, especially from a long term perspec-

tive. The study by Tollefson and colleagues<sup>[20]</sup> showed that fluoxetine was well tolerated during both 24-week continuation periods. Only 4 (5.7%) of 70 patients treated with fluoxetine in the responder extension stopped treatment early because of an adverse event. In the open-label extension, fluoxetine (up to 80 mg/day) also demonstrated a low rate of adverse events; the profile of events was consistent with the extensive experience with fluoxetine in other clinical populations. The authors' conclusion was that maintenance treatment with fluoxetine appeared to be well tolerated, with few late-emergent adverse events.

In the study by Greist and colleagues<sup>[21]</sup> on sertraline treatment of OCD, the drug showed excellent tolerability in patients who completed 12 months of treatment. Most adverse effects occurred in the first 6 to 12 weeks and, with the exception of headache, the percentage of patients in whom these adverse events occurred decreased during weeks 12 to 52.

#### 3.3.2 Safety

The toxicity of antidepressants when taken in overdose is an important consideration, particularly if these drugs are prescribed to patients whose illness includes suicidal thoughts and behaviour. In the long term management of psychiatric illness, when the frequency of visits is usually lower than in short term treatment, the risk of drug toxicity should be considered. The risk of suicide attempts in patients with OCD is lower than in depressed patients, but it should not be underestimated: Hollander<sup>[25]</sup> recently found that 13% of OCD patients make suicide attempts. A comparison study on single-drug poisonings in antidepressant overdose concluded that toxicity in overdose is more likely

to occur with tricyclic antidepressants than with SSRIs.<sup>[26]</sup>

The safety of clomipramine with respect to other illnesses and concomitant medications needs to be considered, particularly in the elderly and in patients with pre-existing cardiovascular disease. From this point of view, the SSRIs can be considered a safer option than clomipramine, although unlike clomipramine they inhibit the cytochrome P450 enzyme system, which is responsible for the metabolism of several drugs (e.g. antipsychotics and benzodiazepines).

### 3.3.3 Discontinuation Syndrome

Zajacka et al.<sup>[27]</sup> proposed the definition of an antidepressant discontinuation syndrome as the onset of a cluster of somatic and psychic symptoms occurring after the withdrawal of an antidepressant drug that could not be attributed to other causes.

Clinical data concerning discontinuation phenomena have recently been collected from case reports and controlled studies of very small samples. Only a few authors examined OCD patients, and even then usually over a short period.<sup>[28-31]</sup>

Discontinuation symptoms usually commence within 1 to 3 days of termination, and most disappear within 2 weeks.<sup>[32,33]</sup> The most common symptoms include dizziness, light-headedness, insomnia, fatigue, anxiety/agitation, nausea, headache and sensory disturbance. Hypomanic-like symptoms, worsening of mood, aggressiveness and suicidal tendencies were less commonly reported.

Withdrawal symptoms associated with stopping serotonin reuptake inhibitors are similar to those previously reported with tricyclic antidepressants. Coupland et al.<sup>[34]</sup> found that patients discontinuing the shorter half-life SSRIs (e.g. paroxetine and fluvoxamine) are more likely to experience discontinuation symptoms than those stopping sertraline or fluoxetine. The discontinuation syndrome can be minimised by tapering the shorter-acting SSRIs extremely slowly, although this may not prevent the development of the withdrawal syndrome in some patients.<sup>[28,35]</sup> Symptoms occurred significantly more frequently when antidepressant treatment lasted for at least 2 months.<sup>[34]</sup>

We found a single study that evaluated the onset of discontinuation symptoms in a group of patients with OCD undergoing maintenance therapy. Mallya et al.<sup>[36]</sup> assessed withdrawal symptoms in 17 patients who participated in a double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine, and who completed a 1-year, open-label treatment continuation. The dosage of fluvoxamine was tapered to zero from 100 to 300 mg/day over a variable number of weeks. Four patients reported onset of symptoms, including dizziness, nausea, headache, confusion, memory problems, low energy and weakness, after initiation of the taper.

Reported findings show that discontinuation symptoms may occur at the end of long term treatment. However, we could not find any study investigating whether the rate and the severity of withdrawal symptoms is related to treatment duration. Further data are needed to clarify whether prolonged treatment can be considered a risk factor for this syndrome.

## 4. Conclusions

Up until now, only a few studies have been completed on drug discontinuation and maintenance treatment in patients with OCD. However, most of these studies show that drug discontinuation is followed by high rates of symptom recurrence in OCD populations, while maintenance treatment is effective in preventing symptom relapses and even improving the response to short term trials. Several authors suggest that drug dosages can be reduced to 40 to 60% of acute treatment dosages without increasing the relapse rates.

Further studies are required to define which treatment duration is most efficacious in patients with OCD, although most authors recommend maintaining treatment for at least 1 to 2 years before considering tapering the medication.

The available data indicate that the long term treatment of OCD is well tolerated and is associated with a reduction in short term adverse effects. Both from the point of view of adverse events and toxicity in overdose, SSRIs can be considered a safer option than clomipramine.

Recent findings report the onset of characteristic withdrawal symptoms when serotonergic antidepressants are discontinued. The relationship between the duration of maintenance treatment and the onset of discontinuation symptoms should be the focus of future investigations.

## References

- Cottreux J, Mollard E, Bouvard M, et al. A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 17-30
- Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 143-52
- Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 559-67
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53-60
- Greist JH, Chouinard G, DuBoff E, et al. Double-blind, parallel comparison of three doses of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-95
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 424-43
- Zohar J, Rajinder J, OCD Paroxetine Study Investigators. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 468-74
- Capstick N. The Grayling well study. *J Int Med Res* 1973; 1: 392-6
- Thorén P, Asberg M, Cronholm B. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1281-5
- Fontaine R, Chouinard G. Fluoxetine in the long-term treatment of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Ann* 1989; 19: 88-91
- Yaryura-Tobias JA, Neziroglu F, Bergmann L. Chlorimipramine for obsessive-compulsive neurosis: an organic approach. *Curr Ther Res* 1976; 20: 541-7
- Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a double blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 977-83
- Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1521-5
- Pato M, Murphy DL, De Vane CL. Sustained plasma concentrations of fluoxetine and/or norfluoxetine four and eight weeks after fluoxetine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 245-51
- Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, et al. A double-blind substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 922-7
- Orioff LM, Battle MA, Baer L, et al. Long-term follow-up of 85 patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 441-2
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, et al. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder: long term trial with clomipramine and SSRI. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 167-73
- March JS, Frances A, Carpenter D, et al. The Expert Consensus Guidelines Series: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl. 4: 1-64
- Maina G, Albert U, Barzega G, et al. Drug discontinuation in obsessive-compulsive patients [abstract]. *Biol Psychiatry* 1997; 42 Suppl. 1: 139S
- Tollefson GD, Birkett M, Koran L, et al. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (10 Suppl.): 69-76
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. A one-year double-blind placebo controlled fixed dosage study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 57-66
- Pato MT, Hill JL, Murphy PL. A clomipramine dosage reduction study in the course of long-term treatment of obsessive-compulsive disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 211-4
- Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, et al. Long-term pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 4-10
- Greist JH. New developments in behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 Suppl. 5: 63-74
- Hollander E. Quality of life and pharmacoeconomic issues in OCD and spectrum disorders [abstract no. 22A]. In: *OCD: New Perspectives and Practical Management*, satellite symposium to Annual American Psychiatric Association meeting; 1996 May 6-8; New York. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1996: 306
- Henry JA, Alexander CA, Sener EX. Relative mortality for overdose of antidepressant. *BMJ* 1995; 310: 221-4
- Zajacka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 291-7
- Barr LC, Goodman WK, Price LH. Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation [letter]. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 289
- Szabady E. Fluvoxamine withdrawal syndrome [letter]. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 283-4
- Keuthen NJ, Cyr P, Ricciardi JA, et al. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 206-7
- Dominguez RA, Goodnick PJ. Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 778-80
- Rosenbaum JF, Zajacka J. Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl. 7: 37-40
- Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl. 7: 5-10
- Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 356-62
- Pacheco L, Malo P, Aragues E, et al. More cases of paroxetine withdrawal syndrome [letter]. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 384
- Mallya G, White K, Gunderson C. Is there a serotonergic withdrawal syndrome? [letter]. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 851-2

Correspondence and reprints: Dr Giuseppe Maina, Department of Neuroscience, Psychiatric Unit, University of Turin, via Cherasco 11, 10126 Turin, Italy.

# Obsessive-compulsive syndromes in older adolescents

Maina G, Albert U, Bogetto F, Ravizza L. Obsessive-compulsive syndromes in older adolescents.  
Acta Psychiatrica Scand 1999; 100: 447-450. © Munksgaard 1999.

**Objective:** This report presents data on the prevalence of both obsessive-compulsive disorder (OCD) and subthreshold obsessive-compulsive syndrome (sOCS) in a representative sample of older male adolescents living in Piedmont, Italy.

**Method:** A total of 1883 recruits to the Italian Defence Force were interviewed using the OC portion of the Diagnostic Interview Schedule. A diagnosis of sOCS was made for individuals who had obsessive and/or compulsive symptoms but who failed to meet one of the severity criteria of impairment.

**Results:** The point and lifetime prevalence rates of OCD were 2.0% and 2.6%, respectively. In total, 12.3% of the subjects received a current diagnosis of sOCS. No differences were found when examining prevalence rates according to area of residence or occupational status of the subjects.

**Conclusion:** Our findings suggest that OCD is as common in older male adolescents as it is in adults, and that sOCS, being commonly endorsed in a general adolescent population, may represent a normal phenomenon in older adolescents.

**G. Maina, U. Albert, F. Bogetto,  
L. Ravizza**

Department of Neuroscience, Psychiatric Unit,  
University of Turin, Turin, Italy

Key words: obsessive-compulsive disorder;  
subthreshold symptoms; prevalence; adolescence

Giuseppe Maina, Department of Neuroscience,  
Psychiatric Unit, University of Turin, Via Cherasco 11,  
10126 Turin, Italy

Accepted for publication April 15, 1999

## Introduction

The lifetime prevalence of obsessive-compulsive disorder (OCD) in the general population has consistently been estimated to be between 1.9% and 3.3% in surveys conducted over the past 10-15 years world-wide (1-5). In contrast, the lifetime prevalence found in Italy in a sample of adults was significantly lower (0.72%) according to a survey by Faravelli et al. (6), using a structured interview designed to diagnose anxiety disorders according to DSM-III.

In unreferred adolescent populations, the point-prevalence estimate of OCD appears to be between 0.7% and 3.6%, the lifetime prevalence between 1.9% and 2.1%, and there is consensus on the observation that among adolescents the disorder is more frequent in males (7-11). To our knowledge, no epidemiological studies have been performed in Italy on adolescents.

With regard to obsessive-compulsive subsyndromal pictures (subthreshold obsessive-compulsive syndromes; sOCS), there is a lack of consensus on

its prevalence in the general population. In the second part of a two-stage epidemiological study of obsessive-compulsive symptoms in 5596 adolescents aged 14-18 years, Flament et al. (7) directly interviewed 356 students and identified 14 subjects referring discrete undesirable OC symptoms (3.9%) using the OCD section of the Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA) as the diagnostic instrument. Zohar et al. (8), using the Yale Schedule for Tourette Syndrome and Other Behavioural Disorders (STSOBS), found that 1.25% of their sample of adolescents aged 16-17 years exhibited OC symptoms, but without substantial impairment or distress. A consistently higher prevalence of subclinical OCD (19.3%) was estimated in a community sample of adolescents aged 12-15 years by Valleni-Basile et al. (9), using the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS). Thus conflicting results have been reported on the prevalence of subclinical or subthreshold OC syndrome among adolescents. Differences in

findings may result from variation in the diagnostic criteria used in the definition of sOCS, in the diagnostic instruments employed (DICA vs. STSOBS vs. K-SADS), in geographical location (USA vs. Israel) or in the use of different age ranges.

There has been considerable speculation about the relationship between sOCS and OCD. Most attention has been paid to two possibilities. The first is that sOCS is a premorbid condition that increases the relative risk of subsequent OCD. The other widely discussed possibility considers sOCS to be an independent condition and not a predictor of OCD development. This view is based on the observation that, in prospective studies, adolescents with sOCS do not show an increased incidence of OCD (12, 13). Moreover, subthreshold OC syndrome (sOCS) is present in high percentages not only in relatives of OCD probands (7.9–17.5%), but also in relatives of control subjects without a mental disorder (2–12.5%)(14–16).

In an attempt to explore the relationship between OCD and sOCS, we performed an investigation of the prevalence rates of both OCD and sOCS in a population of older male adolescents.

#### Material and methods

The sample included 1895 males aged 17 years who participated in the screening at the induction centre of the Military District of Turin, Italy. At the age of 17 years, all Italian males are screened by the Italian Defence Force induction centres for conscription. The induction centres screen more than 95% of the complete national cohort of 17-year-old male adolescents. Fewer than 5% are exempted from screening in the army for certified diagnoses of severe physical impairment and/or severe mental illnesses (among mental illnesses, only a diagnosis of mental retardation or schizophrenia — and not of OCD — is accepted for exemption from screening).

The induction centre of the Military District of Turin, Piedmont, Italy, samples adolescents according to (i) year of birth (subdivided into periods of 4 months) and (ii) area of residence. The present sample consisted of all consecutively recruited individuals from the city of Turin and from the province of Turin and the Aosta's Valley who presented for screening during two specific time periods (June to July 1996 for those living in Turin and its province, and September to October 1996 for those living in the Aosta's Valley).

The screening instruments consisted of a structured interview administered by third- or fourth-year trainees in psychiatry using the obsessive-compulsive portion of the Diagnostic

Interview Schedule (DIS) (17) and a demographic information sheet.

The diagnosis of sOCS was made for individuals who met DIS (DSM-III) criteria for OCD except for the severity criteria of impairment.

Two senior psychiatrists (G.M. and F.B.) checked the validity of the diagnoses (OCD and sOCS) made by the trainees, in order to avoid misinterpretation of symptoms of other disorders (including depressive rumination, trichotillomania, body dysmorphic disorder, hypochondriasis, 'compulsive' gambling, alcohol abuse, shopping, sex or 'obsessive thinking' about girlfriends) as symptoms of OCD. Excellent inter-rater reliability between the senior psychiatrists was established before the beginning of the study ( $\kappa = 0.90$  for a diagnosis of OCD;  $\kappa = 0.88$  for a diagnosis of sOCS).

Written informed consent was obtained from all of the subjects after the aims, procedure and implications of the structured interview had been fully explained. All of the data from the interview were blind to army selection; they were to serve for research purposes only, and no information would be disclosed.

#### Results

Of the 1895 subjects who were considered for the study, 5 individuals (0.27%) refused to be interviewed and 7 subjects (0.37%) were not considered for the data analysis because their responses were non-evaluable (in all 7 cases the subjects had double citizenship but little understanding of the Italian language).

Of the 1883 subjects who were interviewed (see Table 1), 38 subjects (2.0%) fulfilled DIS (DSM-III) criteria for current OCD. The majority of them ( $n = 21$ , 55.3%) had both obsessions and compulsions, 14 subjects (36.8%) had only compulsions and 3 subjects (7.9%) had only obsessive symptoms. The lifetime prevalence of OCD was 2.6% because a further 12 adolescents had histories of past episodes of the disorder. Of all the subjects with a lifetime diagnosis of OCD ( $n = 50$ ), 28 individuals (56%) related both obsessive and compulsive symptoms, 15 subjects (30%) related only compulsions, and 7 subjects (14%) related only obsessive symptoms.

Table 1. Prevalence rates of OCD and sOCS in a community sample of older male adolescents ( $n = 1883$ )

	<i>n</i>	%
Current OCD	38	2.0
Lifetime OCD	50	2.6
Current sOCS	232	12.3



In total, 232 subjects (12.3%) received a current diagnosis of sOCS. The majority of them ( $n=176$ , 75.9%) related only compulsive symptoms, 30 subjects (12.9%) had both obsessions and compulsions, and 26 subjects (11.2%) related only obsessive symptoms.

With regard to the senior psychiatrists' checks of the validity of diagnoses made by trainees, only three cases presenting with obsessions and compulsions were found where an unequivocal diagnosis was not apparent. In all three cases a final diagnosis of sOCS was assigned by consensus between the two senior psychiatrists and the trainees who had interviewed the adolescents.

Table 2 shows the proportion of subjects with a current diagnosis of OCD and sOCS who had obsessive and/or compulsive symptoms as assessed by the DIS. Subjects with a current diagnosis of OCD had, compared to those with a current diagnosis of sOCS, a higher percentage of obsessions, multiple obsessions and multiple compulsions.

No differences in mean duration of education were found between the following three subgroups of subjects:  $10.3 \pm 2.1$  years in subjects with OCD,  $10.8 \pm 2.0$  years in subjects with sOCS and  $10.9 \pm 1.7$  years in the other adolescents.

Subjects were then divided into groups according to their area of residence (central city, inner suburb, small town/rural) and occupational status (student, employed, unemployed). As shown in Table 3, no significant differences were found in the distribution of OCD patients, subjects with sOCS and other

adolescents by area of residence or occupational status.

**Discussion**

To our knowledge, this is the first epidemiological study of OCD and sOCS in older adolescents in Italy.

Perhaps the most significant limitation of this investigation is the use of the DIS, which has been claimed to overestimate mental disorder prevalences (18, 19). Because the DIS does not match DSM-III criteria exactly, the prevalence rates yielded by this method are very probably higher than strict DSM-III or DSM-III-R or even DSM-IV criteria would allow. However, this diagnostic instrument was chosen because it allowed us to compare the prevalence rates in our Italian sample with the prevalence rates reported in other countries (1-5). In addition, as problems with the DIS emerged when it was used by lay interviewers, in our study interviews were conducted by trainees in psychiatry, with the validity of diagnoses checked by senior psychiatrists.

The OCD prevalence rates that we observed in older male adolescents are remarkably consistent with those reported in previous epidemiological surveys conducted in different countries on older adolescents (7, 9, 10, 12), and are quite similar to those found in adult samples drawn from the general population (1, 2).

With regard to the prevalence of sOCS, we found a higher prevalence than in most previous studies (7, 8). More consistent with our findings (12.3%) is the prevalence of 19.3% found by Valleni-Basile (9). The data for the frequencies of sOCS are therefore vulnerable to the diagnostic criteria considered and to observation bias. However, it is important to note that, according to our results, sOCS appears to be commonly endorsed in the general male adolescent population.

Table 2. Proportion of individuals having obsessive-compulsive symptoms among those with a current diagnosis of OCD and sOCS according to the DIS

Symptoms (DIS categories)	OCD (n=38)		sOCS (n=232)		Pearson $\chi^2$	
	n	%	n	%	$\chi^2$	p-value
<b>Obsessions</b>						
(i) Recurrent unpleasant thoughts (e.g. harming someone)	15	53.0	31	13.8	15.751	<0.001
(ii) Recurrent unpleasant thoughts (e.g. unreasonable fear of germs or of relatives dying)	14	36.8	32	13.8	12.273	<0.001
Both (i) and (ii)	5	13.2	7	3.0	7.906	0.005
<b>Compulsions</b>						
(iii) Having to do something over and over, although knowing it is foolish (e.g. washing or checking)	21	55.3	112	48.3	0.638	0.425
(iv) Doing something in a certain order and starting all over if one gets the order wrong	16	42.1	93	40.1	0.055	0.814
(v) Unable to resist doing something (e.g. counting tiles)	22	57.9	106	45.7	1.951	0.162
At least two of the above categories (iii), (iv) and (v)	17	44.7	57	24.6	6.675	0.010

Table 3. Distribution of individuals and sOCS (current diagnosis) and other adolescents by area of residence and occupational status

	OCD (n=38)		sOCS (n=232)		Others (n=1613)		Pearson $\chi^2$	
	n	%	n	%	n	%	$\chi^2$	p-value
<b>Area of residence</b>								
Central city	14	1.66	94	11.15	735	87.19	6.950 0.139	
Inner suburb <sup>a</sup>	12	1.90	76	12.03	544	86.07		
Small town/rural	12	2.94	62	15.20	334	81.86		
<b>Occupation status</b>								
Student	20	1.70	150	12.73	1008	85.57	7.303 0.121	
Employed	8	1.71	57	12.18	403	86.11		
Unemployed	10	4.22	25	10.55	202	85.23		

<sup>a</sup>Suburban areas of the inner city of Turin.

The results of the present investigation confirmed previous findings (3, 4) that there is no significant correlation between prevalence rates of OCD and of sOCS and area of residence or occupational status.

Similarly to the reported differences in symptomatological expression between OCD and sOCS (9), the present findings support the higher frequency in OCD of mixed obsessive-compulsive symptoms (55%), and the higher frequency in sOCS of pure compulsive behaviours (76%). Moreover, there appear to be more subjects with multiple obsessions and multiple compulsions among those with current OCD than among those with current sOCS.

In conclusion, the fact that OCD is as common in older male adolescents as it is in adults, and that sOCS is commonly endorsed in the general adolescent population, seems to suggest that obsessive-compulsive subthreshold syndromes should probably be better considered as within the range of 'normality', and that adolescents with sOCS will not develop the disorder. Moreover, the finding that sOCS and OCD show different symptomatological pictures may also suggest that they are two independent entities.

In conclusion, our findings suggest that OCD is as common in older male adolescents as it is in adults, and that sOCS may represent a normal and frequent phenomenon in older adolescents, although a longitudinal study is required before definitive conclusions can be drawn. Adolescents with sOCS are currently being followed up in a longitudinal study to investigate their outcome.

## References

1. WEISSMAN MM, BLAND RC, CANINO PE, et al. The Cross-National Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl.):5-10.
2. KOLADA JL, BLAND RC, NEWMAN SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994;376 (Suppl.):24-35.
3. ROBINS LN, HELZER JE, WEISSMAN MM, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:949-958.
4. CANINO GJ, BIRD HR, SHROUT PE, et al. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:727-735.
5. KARNO M, GOLDING JM, SORENSON SB, BURNAM MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.
6. FARAVELLI C, GUERRINI DEGL'INNOCENTI B, GIARDINELLI L. Epidemiology of anxiety disorders in Florence. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:308-312.
7. FLAMENT MF, WHITAKER A, RAPOPORT JL, et al. Obsessive-compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27:764-771.
8. ZOHAR AH, RATZONI G, PAULS DL, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1057-1061.
9. VALLENI-BASILE LA, GARRISON CZ, JACKSON KL et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:782-791.
10. REINHHERZ HZ, GIACONIA RM, LEFKOWITZ ES, PAKIZ B, FROST AK. Prevalence of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:369-377.
11. CANALS J, DOMENECH E, CARBAJO G, BLADÉ J. Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:287-294.
12. BERG CZ, RAPOPORT JL, WHITAKER A, et al. Childhood obsessive-compulsive disorder: a two-year prospective follow-up of a community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:528-533.
13. VALLENI-BASILE LA, GARRISON CZ, WALLER JL, et al. Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:898-906.
14. LENANE MC, SWEDO SE, LEONARD H, et al. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-412.
15. BLACK DW, NOYES R, GOLDSTEIN RB, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;149:362-368.
16. PAULS DL, ALSOBROOK JP, GOODMAN W, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:76-84.
17. ROBINS LN, HELZER JE, CROUGHAN J, RATCLIFF KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:381-389.
18. NELSON E, RICE J. Stability of diagnosis of obsessive-compulsive disorder in the Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Psychiatry* 1997;154:826-831.
19. STEIN MB, FORDE DR, ANDERSON G, WALKER JR. Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1120-1126.

# Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in obsessive–compulsive disorder

G. Maina, U. Albert and F. Bogetto

Department of Neuroscience, Psychiatric Section, Anxiety and Mood Disorders Unit, University of Turin, Italy

Correspondence to Giuseppe Maina, Department of Neuroscience, Psychiatric Unit, University of Turin, Via Cherasco 11–10126 Torino, Italy Tel: +39 116 335425; fax: +39 116 73473

Received 15 February 2000; accepted 23 May 2000

The aim of the present study was to determine whether obsessive–compulsive disorder (OCD) patients whose symptoms recur after drug discontinuation respond again when the same drug at the same daily dosage is reinstated. Eighty-one patients who were responders to a previous 6-month, open-label, noncomparative, acute treatment phase with fixed doses of selective reuptake inhibitors (SRIs) and who relapsed within 6 months of drug discontinuation had the drug to which they responded in the acute phase reinstated at the same daily dose. The reinstatement trial lasted 24 weeks with monthly evaluations (Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale and Clinical Global Improvement). Data obtained in the reinstatement phase were analysed using Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test when appropriate. The cumulative percentages of patients who responded in the second trial were compared to those of patients who responded in the acute treatment phase (for each treatment and for all SRIs together) across all evaluation times. When considering all patients together, a lower percentage of responders resulted when SRIs were reinstated: the difference in the cumulative percentage of responders appeared at month 4 and increased at months 5 and 6 (Pearson chi-squared,  $P = 0.028$ ,  $P = 0.009$  and  $P < 0.001$ , respectively). When considering the patients separately according to the SRI used, no differences in the percentages of responders were found at any time. Our results indicate that patients whose symptoms recur after drug discontinuation respond again when the same drug used previously (at the same dosage used in the acute phase) is reinstated, but at a lower degree with respect to the acute treatment. Findings from our study, together with literature data indicating high relapse rates when discontinuing the treatment after the acute phase, support the idea of continuing the treatment in OCD over the long term. Int Clin Psychopharmacol 16:33–38 © 2001 Lippincott Williams & Wilkins

**Keywords:** obsessive–compulsive disorder, drug discontinuation, long-term treatment

## INTRODUCTION

The majority of available data based on long-term follow-up studies in obsessive–compulsive disorder (OCD) patients indicate that, after the acute phase of treatment (approximately 6 months), drug discontinuation leads to the recurrence of symptoms in most patients (23–89%) (Thorén *et al.*, 1980; Pato *et al.*, 1988; Fontaine and Chouinard, 1989; Leonard *et al.*, 1989; Pato *et al.*, 1991; Ravizza *et al.*, 1996).

Considering the reinstatement of treatment after relapse due to drug discontinuation, several studies concluded that it led to global improvement in all patients, although there is lack of well designed and conducted perspective studies to elucidate this issue. Pato *et al.* (1988) reinstated clomipramine in 16 patients who had been responders to  $10.7 \pm 5.5$  months of therapy (mean clomipramine dosage 236

mg/day) and had relapsed after drug discontinuation. Following the blinded discontinuation phase of the study, all 16 patients with symptom recurrence chose to have clomipramine readministered. An open assessment after 8 weeks using the NIMH Global Obsessive–Compulsive Scale showed that the patients had generally returned to their prestudy level of improvement. In a group of eight patients who had been 'partial responders' to a clomipramine trial of  $17.1 \pm 8.3$  months (mean clomipramine dosage was 143 mg/day), and had relapsed during a desipramine substitution period, Leonard *et al.* (1991) found that the substituted group regained its presubstitution clinical status within the first month of clomipramine reinstatement. Orloff *et al.* (1994) reported on the follow-up of a cohort of 85 OCD patients on various anti-obsessionals. Remarkably,

only four patients had stopped medication (three on fluoxetine and one on clomipramine), all after becoming pregnant and all experienced relapse. All four patients restarted medication after delivery and again experienced remission of symptoms.

As the main objective of the three studies was not the evaluation of the efficacy of drug reinstatement, results on this topic are compromised by methodological bias: (I) treatment duration prior to discontinuation varies between patients within the same study; (II) mean scores on rating scales are not reported and in two studies (Leonard *et al.*, 1991; Orloff *et al.*, 1994) it is not clear which is the rating scale used; (III) some of the studies are restricted to samples of children and adolescents; and (IV) the Orloff study is a review of patients' records which reported on the four patients having had recurrences without specifying Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores or the time from reinstatement to response.

The aim of the present study was to determine whether patients whose symptoms recur after drug discontinuation respond again when the same drug at the same daily dosage is reinstated.

## METHODS

### Study design

Patients were subjects with a primary diagnosis of OCD who entered a 6-month, open-label, noncomparative, acute treatment phase study with the following serotonin reuptake inhibitors (SRIs): clomipramine, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. A subgroup of patients participated in a 2-year, open-label follow-up study that has been already published (Ravizza *et al.*, 1996). The other subjects were enrolled specifically for this study.

All patients had to meet DSM-III-R criteria for OCD according to the SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) (Spitzer *et al.*, 1990). In addition: (I) obsessive-compulsive symptoms had to have been present for at least 1 year prior to study entry; (II) patients had to have a Y-BOCS total score equal to or greater than 16; and (III) a 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) equal to or less than 14 at the baseline evaluation was required. A current diagnosis of major depressive disorder and/or a HAM-D score of 15 or greater, a present or previous diagnosis of schizophrenia or other psychotic disorders, or an organic brain syndrome or medical illness that would contraindicate the use of SRIs excluded potential subjects from the study.

After having provided their informed consent to

participate in the study, patients were randomly assigned to one of the four following treatments: clomipramine (given initially in a dosage of 50 mg/day with increases of 50 mg every 2 days to a daily dose of 150 mg), fluoxetine (given initially in a dosage of 20 mg/day and from the fourth day in a daily dose of 40 mg), fluvoxamine (given initially in a dosage of 100 mg/day with increases of 100 mg every 2 days to a daily dose of 300 mg), or paroxetine (given initially in a dosage of 20 mg/day and from the fourth day in a daily dose of 40 mg). No concomitant therapies (drug or psychotherapies) were permitted during this phase of treatment. Patients assigned to these four treatment strategies were then followed up with monthly visits for the next 6 months. At every visit (baseline and follow-up visits), patients were evaluated by means of the Y-BOCS and Clinical Global Improvement (CGI). At the end of the acute phase, patients were considered responders when having had a decrease of 35% or more in their Y-BOCS total score and being rated as 'much improved' or 'very much improved' on the CGI with respect to the condition at baseline. All patients who completed the acute therapy phase and achieved responder status were allowed to continue the study.

The subset of patients who participated in the 2-year, open-label, follow-up study (Ravizza *et al.*, 1996) was allowed to enter this reinstatement study only if, after the acute phase, patients had been assigned to the discontinuation arm of the study. The other OCD patients who participated in the follow-up study and who had been assigned to receive full- or half-doses were not considered for this reinstatement study.

In order to eliminate possible interfering bias, for all patients, the drug discontinuation was performed within 1 week.

During the treatment responder extension (discontinuation) phase, patients were assessed at baseline (T6) and every month thereafter, or until they experienced a worsening of symptoms. The treatment responder extension phase lasted 6 months. During these months the evaluation instruments were the Y-BOCS and the CGI. Clinical condition was considered worsened when, at any time of the long term follow-up, patients were evaluated as 'much worse' or 'very much worse' on the CGI and showed an increase of 25% or more on the Y-BOCS total score in comparison with the end of the acute treatment phase. This was considered as a 'relapse'. After having had the status of 'relapsed' confirmed in a second following visit (interval between visits: one month), patients were enrolled in the reinstatement

tion phase study. Patients then had to meet relapse criteria for two consecutive visits spaced 1 month apart.

Patients who responded to the acute treatment phase, had their treatment discontinued for 6 months, but did not relapse during the discontinuation phase, were excluded from the study and had no treatment reinstated.

**Sample**

A total of 388 patients entered the 6-month, open-label, noncomparative, acute treatment phase with fixed doses of SRIs (Fig. 1). Of these, 281 were drawn from the group who participated to the long term, follow-up study by Ravizza *et al.* (1996). Three hundred and forty-nine (89.9%) completed the acute treatment phase. Thirty-nine subjects (10.1%) discontinued because of adverse events, inefficacy, protocol violations or noncompliance. A total of 183 (52.4% of those who completed the acute phase) met criteria for treatment response at the end of the acute phase and entered the 6-month discontinuation follow-up phase. Forty-two patients were responders to clomipramine, 56 to fluoxetine, 40 to fluvoxamine and 45 to paroxetine. Two subjects were lost during the follow-up (one patient in the group who had been taking clomipramine and one in the group who had been taking paroxetine), yielding a total of 181 patients who completed the

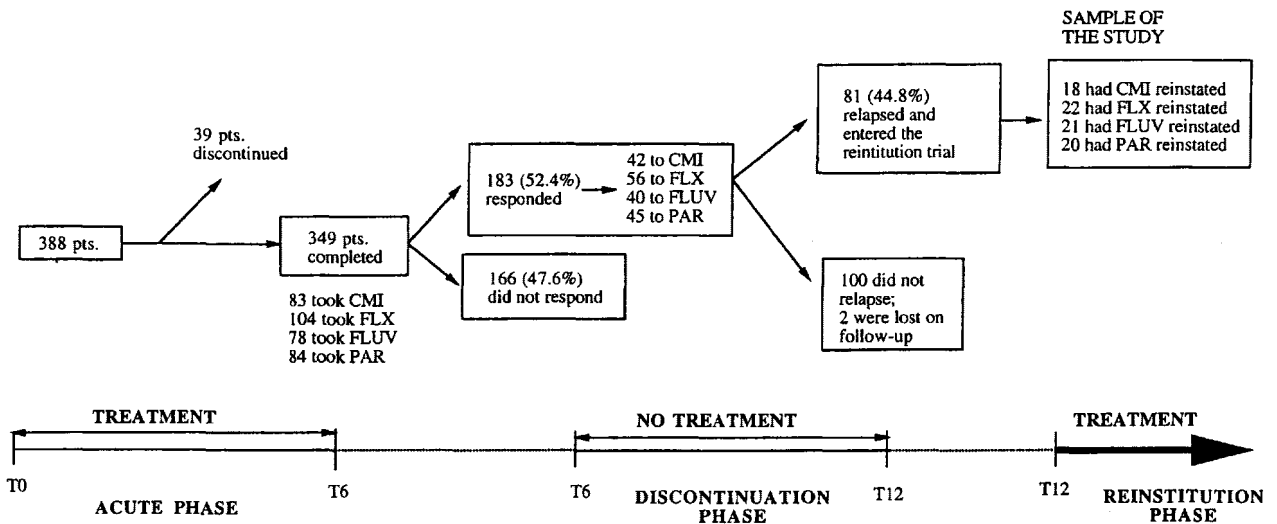
discontinuation phase. Of these, 81 (44.8%) met relapse criteria as defined in our study.

These 81 patients who were responders to the 6-month, open-label, noncomparative, acute treatment phase with fixed doses of SRIs and who relapsed within 6 months of drug discontinuation were enrolled in the reinstatement phase. All patients had the drug to which they responded in the acute phase reinstated at the same daily dose; moreover, this dosage was reached in the same amount of time we used in the acute phase. Similar to the acute treatment phase, no concomitant pharmacotherapy or psychotherapy was accepted. Patients were restarted on medication immediately after meeting relapse criteria.

The reinstatement trial lasted 24 weeks with monthly evaluations. The evaluation instruments were the same we used in the acute phase (the Y-BOCS and the CGI scale). For our purposes, we considered as responders all patients who showed a decrease of 35% or more in their Y-BOCS total score and who were rated as 'much improved' or 'very much improved' on the CGI with respect to the Y-BOCS total score and clinical assessment they showed at the beginning of the reinstatement phase.

**Statistical analysis**

The acute phase and the discontinuation phase of the study were performed to obtain a sample of



CMI=Clomipramine; FLX=Fluoxetine; FLUV=Fluvoxamine; PAR=Paroxetine

Figure 1. Study design: the acute phase and the discontinuation phase provided a sample of 81 OCD patients who had responded to SRIs and had relapsed during the discontinuation follow-up; these 81 patients constituted our sample.

patients who had been responders to SRIs and who had relapsed during the discontinuation phase. This group of patients was retreated with the same drug at the same dose in order to evaluate whether patients whose symptoms recur after drug discontinuation respond again when the same drug treatment is reinstated.

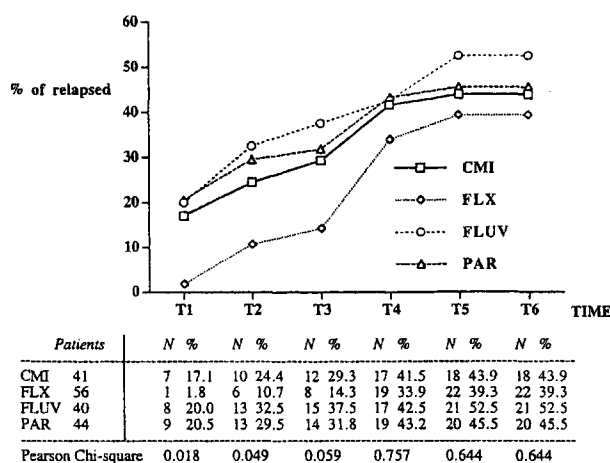
Data obtained in the reinstatement phase were analysed using Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test when appropriate. The cumulative percentages of patients who responded in the second trial were compared to those of patients who responded in the acute treatment phase (for all SRIs together) across all evaluation times.

**RESULTS**

**Sample**

Of all patients who discontinued drug treatment ( $n = 181$ ), 81 (44.7%) relapsed within the 6-month observation period and subjects who discontinued fluoxetine relapsed significantly later with a significant delay of 2 months (Fig. 2). In the majority of patients who relapsed ( $n = 81$ ), the symptoms recurrences occurred within the second month of discontinuation except for subjects who were fluoxetine withdrawn that mainly relapsed after the third month of discontinuation (Fig. 3).

These 81 patients constituted our sample of which 18 had clomipramine reinstated at a dosage of 150 mg/day, 22 fluoxetine at a dosage of 40 mg/day, 21 fluvoxamine at a dosage of 300 mg/day and 20 paroxetine at a dosage of 40 mg/day. Mean Y-BOCS total scores of these 81 patients did not differ significantly between the beginning of the acute



T1=one month after discontinuation; T6=six months after discontinuation

Figure 2. Cumulative proportion of subjects who relapsed during the discontinuation phase: comparison between the four different drugs. Percentages refer to all subjects who entered the discontinuation follow-up ( $N = 181$ ).

treatment phase (I trial) and the beginning of the reinstatement phase (II trial). No differences were detected also when examining separately patients according to the drug used.

**Cumulative percentage of responders**

The cumulative proportion of responders among patients treated with the four different SRIs during the two trials (acute treatment and drug reinstatement after a relapse due to drug discontinuation) are shown in Fig. 4 (all patients together). When considering all patients together (Fig. 4;  $n = 81$ ), a difference in the cumulative percentage of responders

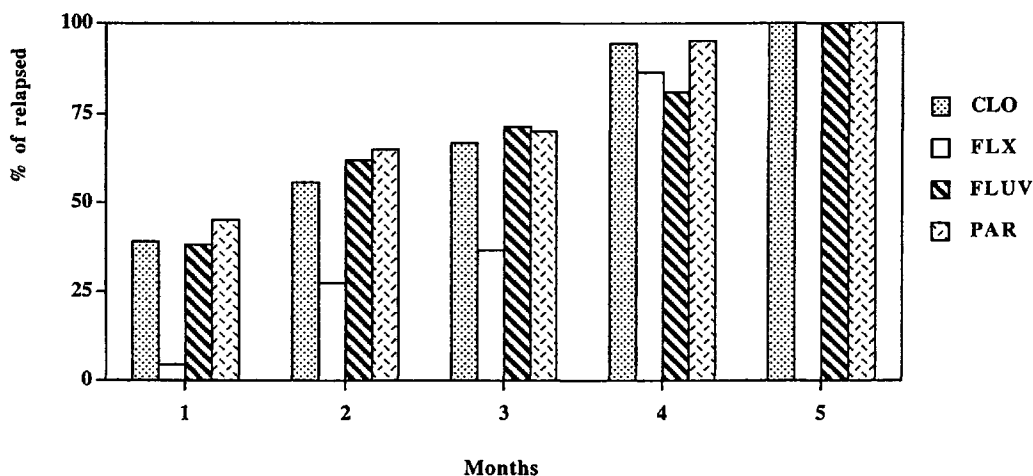
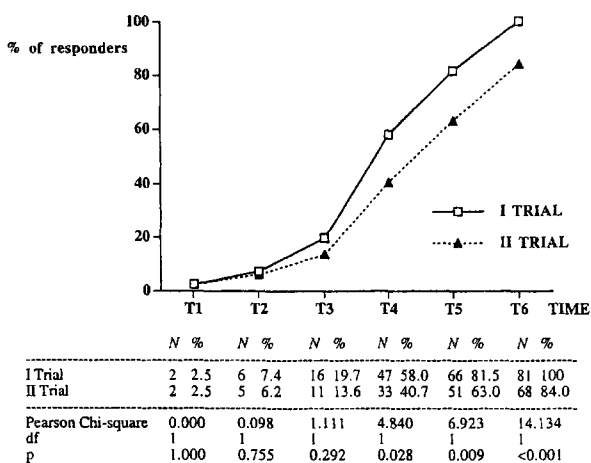


Figure 3. Percentage of patients who relapsed at months 1, 2, 3, 4, and 5 after drug discontinuation (last observation carried forward analysis).



T1=one month after SRIs were started (I Trial) or reinstated (II Trial)  
T6=six months after SRIs were started (I Trial) or reinstated (II Trial)

Figure 4. Cumulative proportion of subjects ( $N=81$ ) who responded to SRIs: acute treatment (I Trial) versus drug reinstatement after a relapse due to drug discontinuation (II Trial).

appeared at month 4 and increased at months 5 and 6 (Pearson chi-squared,  $P=0.028$ ,  $P=0.009$  and  $P<0.001$ , respectively). When considering patients separately according to the SRI used, no differences in percentages of responders were found at any time with respect to the first trial (acute phase).

In order to investigate whether the relapse rates or the relapse latencies were associated with an early or late onset of OCD, we compared patients having an age at onset of up to 17 years ( $n=59$ ) with patients having an age of onset at age 20 years or later ( $n=107$ ). Fifteen patients were not considered for this statistical analysis because the age at onset of their disorder was between 17 and 20 years. In both trials, no differences in relapse rates and in relapse latencies were found between patients with an early or a late onset of the disorder.

## DISCUSSION

This is the first study specifically performed on drug reinstatement after a relapse due to drug discontinuation in OCD patients.

Our study was aimed at evaluating whether patients whose symptoms recur after drug discontinuation respond again when the same drug used previously is reinstated.

Our results indicate that patients whose symptoms recur after drug discontinuation respond again when the same drug used previously (at the same dosage used in the acute phase) is reinstated, but at a lower degree with respect to the acute treatment: one patient out of five who had responded to the acute

treatment and had relapsed on drug discontinuation failed to meet response criteria (as defined in our study) after 6 months from drug reinstatement. The difference in response rate between the acute treatment and the reinstatement treatment emerged after 4 months of therapy and persisted at months 5 and 6. The same pattern of response to the second trial emerged when considering patients separately according to the reinstated drugs. However, the small number of patients assigned to each of the four different treatments prevented us from achieving statistically significant results. Our findings suggest, moreover, that there are no differences between the four drugs considered when examining responders rates.

The important finding of our study is that the cumulative responder rate was lower in the drug reinstatement period (84%) compared to the first time round. This implies that, as a population, our patients were more resistant the second time round and suggest that the increasing resistance is a product of the passage of time in OCD or, alternatively, a product of extra episodes. Further investigations to clarify this are needed.

The findings from our study, together with literature data indicating high relapse rates when discontinuing the treatment after the acute phase, strongly support the idea of continuing the treatment in OCD over the long term. In fact, drug discontinuation leads to the recurrence of symptoms in most patients (23–89%) (Thorén *et al.*, 1980; Pato *et al.*, 1988; Fontaine and Chouinard, 1989; Leonard *et al.*, 1989; Pato *et al.*, 1991; Ravizza *et al.*, 1996) and treatment reinstatement in responders who had relapsed fails to improve symptoms in approximately 20% of patients.

Our data, demonstrating a response latency within 6 weeks in the phase I trial and a response rate of 84% when the drug is re-instituted, imply that a clinician should wait 6 months before concluding that an anti-obsessive drug is not going to work for the patient. We suggest that the observation period before considering strategies for treatment resistant OCD should always be longer than the usually suggested 12 weeks.

The methodological limitations of our study should also be considered. Our study was performed in an open-label manner; thus, our results need to be replicated under double-blind conditions. Another issue that should be considered is the lower response rate on restarting medications, which might reflect patients who were placebo responders in the first trial, and who failed to exhibit a placebo response in the reinstatement phase. Placebo respon-

ders means, in this context, that the observed favourable response was due to psychological factors such as participating in a clinical trial and getting attention, and not to the physiological effects of the drug. However, in our opinion, it is unlikely that a placebo response could have lasted for the 6 month duration of the first trial. Moreover, the clinical trial was exactly identical in the two phases, and it is again unlikely (although possible) that a placebo responder to the first trial failed to exhibit a placebo response in the reinstatement phase.

Several questions still need to be answered: are patients who failed to respond again to the same drug different from those who achieved a full therapeutic response? Are there, in other words, predictors that would allow clinicians to identify subjects who do not respond again to the same drug in case of relapse due to drug discontinuation and who would require long-term treatment? Research on drug treatment of OCD is in progress and an answer to these questions will allow clinicians to ameliorate treatment strategies in an effort to control symptomatology of this disabling disorder.

## REFERENCES

- Fontaine R, Chouinard G (1989). Fluoxetine in the long-term treatment of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 19:88-91.
- Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Cheslow DL, Hamburger S, Rapoport JL (1991). A double-blind substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 48:922-927.
- Orloff LM, Battle MA, Baer L *et al.* (1994). Long-term follow-up of 85 patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 151:441-442.
- Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J (1988). Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 145:1521-1525.
- Pato M, Murphy DL, De Vane CL (1991). Sustained plasma concentrations of fluoxetine and/or norfluoxetine four and eight weeks after fluoxetine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 11:245-251.
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G (1996). Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 32:167-173.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB (1990). *Users's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM III-R (SCID)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Thorén P, Asberg M, Cronholm B (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, I: a controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 37:1281-1285.



# Bulimia Nervosa With and Without Obsessive-Compulsive Syndromes

Umberto Albert, Sara Venturello, Giuseppe Maina, Luigi Ravizza, and Filippo Bogetto

The present study was performed in a group of bulimic (BN) females (1) to assess prevalence rates of comorbid obsessive-compulsive phenomena; (2) to investigate whether BN patients display a characteristic cluster of obsessive-compulsive symptoms; and (3) to determine whether obsessive-compulsive symptoms influence the clinical picture of BN. Thirty-eight DSM-IV BN females were interviewed by means of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) to assess the prevalence rate of obsessive compulsive disorder (OCD); the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptom Scale (Y-BOCS) Symptom Check-List was also used to evaluate the presence of obsessive-compulsive symptoms. The phenomenology of BN females with obsessive-compulsive syndromes (OCS) as detected by the Y-BOCS was compared to that shown by a "control" group of nonbulimic OCD females. Finally, the eating-related psychopathology of BN women with and without OCS was compared. The current prevalence rates of OCD and of subthreshold

obsessive-compulsive syndrome (sOCS) in our sample were 10.5% and 15.8%, respectively. Thus, a total of 26.3% of BN females had a current OCS that comprised both clinical disorders and subthreshold syndromes. No differences were detected between obsessive-compulsive symptoms of these females and those of the control group of nonbulimic OCD females. BN females with OCS had higher ratings on the Eating Disorder Inventory (EDI) total score and on the "drive for thinness" and the "bulimia" items of the scale, as compared to BN females without OCS. In conclusion, it appears that a considerable proportion of BN females display OCS, which sometimes are not severe enough to fulfill diagnostic criteria for OCD. Moreover, in these patients, obsessive-compulsive symptoms are undistinguishable from those of OCD females, and exert a negative influence on the clinical picture of the bulimic disorder.

Copyright © 2001 by W.B. Saunders Company

**O**VER THE PAST several years, the issue of the comorbidity between eating disorders (ED) and obsessive-compulsive disorder (OCD) has received increasing attention. High current and lifetime comorbidity rates with OCD have been referred, and these results have led clinicians to postulate a link between ED and OCD. However, most studies considered comorbidity rates between anorexia nervosa (AN) and OCD, while others did not differentiate between patients with AN and bulimia nervosa (BN). When researchers distinguished between AN and BN subgroups, results were contradictory: some found an equal distribution of OCD in both subgroups,<sup>1-3</sup> while others found that OCD was mainly associated with AN.<sup>4-6</sup> Based on the high comorbidity between AN and OCD and on phenomenological similarities between the two disorders, some authors have postulated that AN is comprised within the obsessive-

compulsive spectrum of disorders, which share features with OCD, including symptom profile, neurobiology, etiology, and treatment response.<sup>7</sup> The inclusion of BN within the same spectrum of disorders is still under debate. Moreover, while comorbidity rates between AN and OCD found in different samples are quite similar, those between BN and OCD vary according to diagnostic criteria used: from 13% to 33% according to DSM-III,<sup>1,4,8</sup> to 3.0% to 3.5% according to DSM-III-R,<sup>5,6,9,10</sup> with only one study referring to a comorbidity rate of 13%.<sup>11</sup> Pointing to the need for further research on this topic, these differences may also derive from the inclusion or exclusion of subthreshold obsessive-compulsive symptoms. No study, however, has been performed to evaluate specifically the prevalence of subthreshold obsessive-compulsive symptoms in bulimic females.

Furthermore, no study has been performed to investigate the type of obsessive-compulsive symptomatology in BN patients, while three studies<sup>3,12,13</sup> have focused their attention on this topic in AN samples, although one of them<sup>3</sup> was performed on a mixed sample of AN and BN patients. Thiel et al.<sup>3</sup> concluded that patients with ED and OCD had severe obsessive-compulsive symptoms that were similar to those of primary OCD, while the other two<sup>12,13</sup> suggested that phenomenological differ-

---

*From the Department of Neuroscience, Psychiatric Unit, University of Turin, Italy.*

*Address reprint requests to Umberto Albert, M.D., Department of Neuroscience, Psychiatric Unit, University of Turin, Italy Via Cherasco 11, 10126 Turin, Italy.*

*Copyright © 2001 by W.B. Saunders Company*

*0010-440X/01/4206-0012\$35.00/0*

*doi:10.1053/comp.2001.27903*

ences exist between obsessive-compulsive symptoms in AN and OCD. All the three studies used the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) Symptom Check-List. Results from these studies point towards a possible different significance of the presence of obsessive-compulsive symptoms in AN and BN.

Another issue that has not yet received great attention is whether the presence of obsessive-compulsive symptomatology exerts an influence on the pathological attitudes about eating in BN patients. Three studies have been performed on samples of ED patients (again without differentiating AN from BN patients):<sup>3,14,15</sup> they all concluded that patients with a double diagnosis of ED and OCD (lifetime or current) had a higher degree of eating-related psychopathology (as measured with the Eating Disorder Inventory [EDI]) and of general psychopathology (as measured with the Symptom Check List-90-R). However, in a recent study,<sup>16</sup> no significant differences were found between ED patients with and without concomitant OCD with regard to eating-disorder symptoms (i.e., binge-eating episodes, vomiting, or laxative or diuretics abuse); it is again questionable whether differences in results derive from considering together BN and AN patients.

Given the scarcity of data regarding all of these topics in BN, we performed the present study in a sample of "pure" BN females in order to (1) assess prevalence rates of comorbid obsessive-compulsive phenomena; (2) investigate whether bulimic patients display a characteristic cluster of obsessive-compulsive symptoms; and (3) determine whether the presence of obsessive-compulsive symptoms influences the clinical picture of the bulimic disorder.

## METHOD

### *Participants*

The BN group consisted of consecutive referrals to the Department of Neuroscience, Psychiatric Unit, of the University of Turin, Italy. All subjects were female and met criteria described in the Fourth Edition of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)<sup>17</sup> for current BN. The BN diagnosis was confirmed with the use of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Patient version (SCID-I).<sup>18</sup> All diagnoses were reviewed by the clinical staff (U.A., S.V., G.M.) with the supervision of the senior psychiatrist (F.B.), in order to generate DSM-IV diagnoses. To obtain a pure bulimic group, subjects with BN were requested to have had the onset of the

disorder at least 3 years prior to study entry and have had no history of AN. Moreover, BN patients were included only if they were not significantly underweight (body mass index [BMI] > 19). Other exclusion criteria were a current use of psychoactive medication or the presence of a current diagnosis of major depressive episode. All BN patients were aged 18 years or older and gave informed consent to participation in the study.

### *Procedures and Measures*

Current and lifetime prevalences of OCD were determined by means of the SCID-I.<sup>18</sup> All BN females were also evaluated for the presence of OCD-like symptoms using the Y-BOCS, a semistructured interview designed to rate the severity and type of symptoms in patients with OCD.<sup>19,20</sup> The interviewer was first instructed to assess whether subjects had certain "target" obsessions and compulsions, following a check-list (Y-BOCS Symptoms Check-List). Any food- and/or body-related obsessions or compulsions identified by the subjects were excluded from the present analysis. This method allowed us to obtain the current and lifetime comorbidity rate of OCD and the prevalence rate of obsessive-compulsive symptoms not fulfilling criteria for the full diagnosis (subthreshold obsessive-compulsive syndrome [sOCS]) in the BN sample. A diagnosis of sOCS was made, according to the definition that we had derived from the literature and used in a previous report,<sup>21</sup> when all criteria for OCD were met except the symptoms did not cause marked distress, were not time-consuming, and did not interfere significantly with the person's normal routine, occupational or academic functioning, or usual social activities or relationships.

BN females were then subgrouped according to the presence/absence of obsessive-compulsive symptoms (obsessive-compulsive syndromes [OCS]). Only patients with BN and obsessive-compulsive symptoms were considered for the second purpose of this study; obsessive-compulsive symptoms displayed by these females (as assessed by means of the Y-BOCS Symptom Check-List) were compared with those displayed by a group of "control" OCD female patients. These control subjects were recruited from all patients with a primary diagnosis of OCD consecutively referred to the Department of Neuroscience, Psychiatric Unit, of the University of Turin. To be admitted to the study, all patients had to meet DSM-IV criteria for a primary diagnosis of OCD and had to have a minimum rating of 16 on the Y-BOCS. The presence of a current or lifetime diagnosis of ED would have excluded patients from the study. Other exclusion criteria were a current use of psychoactive medication or the presence of a current diagnosis of major depressive episode. OCD females were matched with the BN patients for index age, marital status, socioeconomic status, and years of education.

To determine whether obsessive-compulsive symptoms influence the clinical picture of the bulimic disorder, BN females with and without OCS were compared. BN subjects were asked to complete standardized assessments in order to characterize demographic features (index age, educational level, marital status) and symptoms at admission. The clinical assessment consisted of the collection of the following aspects of the disorder: age at onset (onset was defined as the start of binges, self-induced vomiting or laxative, diuretics, or enemas abuse,

whichever of these occurred first), current BMI (calculated as weight in kilograms/height in meters squared), number of binge episodes per week (last month), and number of vomiting episodes per week (last month). Moreover, the EDI<sup>22</sup> was used for the assessment of the degree of eating-related psychopathology; one integral value between 1 and 6 was assigned to each EDI item considering its level of severity. Statistical evaluation of differences in mean scale scores was performed on the basis of this 6-point rating scale.

### Statistical Analysis

Our study was designed to provide descriptive information; therefore, primarily descriptive statistics were used to analyze data. Between-group comparisons of categorical variables were made with the Pearson chi-square test, except when the expected cell size fell below 5, in which case Fisher's exact test (two-tail) was used. Continuous variables were compared by using *t* test for two-class comparisons.

## RESULTS

Thirty-eight female patients meeting DSM-IV criteria for BN were enrolled for the study. Their mean index age was  $27.6 \pm 5.4$  years. Educational level was high ( $12.9 \pm 2.5$  years of study). Mean age at onset was  $20.4 \pm 5.0$  years. Mean BMI and EDI total scores were  $25.5 \pm 5.1$  and  $257.5 \pm 22.9$ , respectively. BN females had a mean of  $6.4 \pm 2.3$  binge episodes per week and a mean of  $3.7 \pm 3.0$  vomiting episodes per week.

### Prevalence Rates of Comorbid Obsessive-Compulsive Phenomena

In our sample, the current prevalence of OCS was 26.3% (10 subjects). Four patients (10.5%) had a comorbid current OCD. None of the other BN females received a lifetime OCD diagnosis (lifetime prevalence of OCD, 10.5%). Six additional patients (15.8%) met criteria for a current diagnosis of sOCS.

### Obsessive-Compulsive Symptomatology in Bulimic Females With OCS Versus Nonbulimic Females With OCD

The comparison between the obsessive-compulsive symptomatology in BN females with OCS and in "controls" with OCD is shown in Table 1. There was no significant difference between the two groups in terms of the types of obsessive-compulsive symptoms. Noting that the group of BN females included both obsessive-compulsive clinical and subclinical conditions, the mean Y-BOCS total score was  $12.6 \pm 3.4$ . The mean Y-BOCS total

**Table 1. Phenomenology According to the Y-BOCS Symptom Check List: Comparison Between Bulimic Females With OCS and Matched OCD Female Patients**

Patients with:	BN + OCS (N = 10)		OCD Females (N = 10)		Fisher's exact test, <i>P</i>
	No.	%	No.	%	
<b>Obsessions</b>					
Aggressive	2	20.0	5	50.0	.350
Contamination	6	60.0	5	50.0	1.000
Sexual	0	0	1	10.0	1.000
Hoarding/saving	0	0	2	20.0	.474
Religious	0	0	4	40.0	.087
Symmetry	1	10.0	4	40.0	.303
Others	3	30.0	3	30.0	1.000
<b>Compulsions</b>					
Washing/cleaning	6	60.0	5	50.0	1.000
Checking	5	50.0	8	80.0	.387
Repetitive rituals	0	0	3	30.0	.211
Counting	0	0	2	20.0	.474
Ordering	3	30.0	4	40.0	1.000
Hoarding	0	0	2	20.0	.474
Others	0	0	1	10.0	1.000

score of the control OCD sample was  $24.7 \pm 3.6$ . This difference in symptoms severity was statistically significant ( $P < .01$ , Student's *t* test).

### Eating-Related Psychopathology in Bulimic Females With and Without OCS

The comparison between the current eating-related symptomatology in bulimic females with and without obsessive-compulsive symptoms is shown in Table 2. There were no significant differences in the demographics, BMI, binge-eating, and vomiting behavior in the two groups. BN patients with OCS had significantly higher ratings on the EDI total score, and this difference was evident for the "drive for thinness" and "bulimia" items of the scale.

## DISCUSSION

This is a pilot study conducted on a small sample size; despite this main limitation, several findings emerged from our investigation.

The first objective of our study was to evaluate in a sample of "pure" bulimic females (without anorectic features) the prevalence rates of comorbid obsessive-compulsive phenomena. We found a comorbidity rate for OCD of 10.5%; the current prevalence of sOCS was 15.8%. The current prevalence of OCS (OCD + sOCS) found in our sample was 26.3%; these results seem to confirm that

Table 2. Comparison Between Bulimic Females With OCS and Without OCS

	BN + OCS (N = 10)		BN - (N = 28)		P
Mean (SD) index age, years	27.4	(3.6)	27.7	(6.0)	NS
Years of education, mean (SD)	14.0	(1.6)	12.5	(2.7)	NS
Marital status, no. (%)					NS
Single	6	(60.0)	21	(75.0)	
Married	4	(40.0)	7	(25.0)	
Mean (SD) age at onset, years	19.8	(3.8)	20.6	(5.4)	NS
Mean (SD) current BMI	22.8	(0.9)	26.4	(5.8)	NS
No. (%)					NS
Purging	10	(100)	20	(71.4)	
Nonpurging	0	(0)	8	(28.6)	
Mean (SD) binges per week	6.2	(2.6)	6.4	(2.3)	NS
Mean (SD) vomiting per week	4.6	(1.7)	3.4	(3.3)	NS
Mean (SD) EDI					
Total score	277.8	(6.6)	250.2	(22.7)	.017
Drive for thinness	38.2	(1.9)	31.9	(5.7)	.030
Bulimia	37.0	(2.0)	31.6	(3.7)	.006
Body dissatisfaction	45.2	(1.9)	44.0	(8.4)	NS
Ineffectiveness	44.8	(4.8)	37.9	(8.9)	NS
Perfectionism	27.0	(2.6)	22.5	(6.3)	NS
Interpersonal distrust	23.0	(1.0)	23.4	(6.6)	NS
Interoceptive awareness	33.8	(1.6)	32.4	(9.1)	NS
Maturity fears	28.8	(0.8)	26.6	(6.1)	NS

Abbreviations: BMI, body mass index; EDI, Eating Disorder Inventory; NS, not significant.

differences in prevalence rates detected in different studies could partially be explained by the definition of the threshold between obsessive-compulsive symptoms and OCD. Moreover, our results confirm that a considerable proportion of bulimic females presents obsessive-compulsive symptoms not related to food, body, or weight.

The second purpose of our study was to compare obsessive-compulsive symptoms in the BN group with those exhibited by a group of nonbulimic females with OCD. Using the Y-BOCS Symptom Check-List to assess the phenomenology of the obsessive-compulsive symptoms we did not find any difference. Our result was in accordance with Thiel et al.,<sup>3</sup> who studied a group of mixed ED patients. In conclusion, bulimic females seem to differ from anorectic females in showing obsessive-compulsive symptoms similar to those of OCD females.

The third aim of the present study was to determine whether obsessive-compulsive symptoms influence the clinical picture of BN. It has been demonstrated in mixed sample of anorectic and bulimic patients<sup>3,14,15</sup> that obsessive-compulsive symptoms negatively affect the eating-related psychopathology (as measured by the EDI). We found

that bulimic females with OCS had higher ratings on the EDI total score and on the "drive for thinness" and "bulimia" items of the scale as compared to bulimic females without OCS. Although this was a cross-sectional study and the true test of the influence of OCD symptoms on the clinical picture of BN will require a longitudinal study over time, our results suggest a negative effect of OCS on bulimic features.

In conclusion, it appears that a considerable proportion of bulimic females display obsessive-compulsive symptoms that sometimes are not severe enough to fulfill diagnostic criteria for OCD. These symptoms are similar to those exhibited by the control group of OCD females. This result, together with the fact that OCD symptoms have been demonstrated to persist after recovery from BN,<sup>23</sup> supports the view of the co-occurrence of BN and OCS as a true comorbidity between two distinct disorders. Apart from the theoretical significance of comorbidity between BN and OCS, the findings that the type of obsessive-compulsive symptoms are indistinguishable from those exhibited by OCD females and seem to exert a negative influence on the clinical picture of the bulimic disorder are relevant practically.

## REFERENCES

1. Laessle RG, Wittchen HU, Fichter MM, Pirke KM. The significance of subgroups of bulimia and anorexia nervosa: lifetime frequency of psychiatric disorders. *Int J Eat Disord* 1989;8:569-574.
2. Fornari V, Kaplan M, Sandberg DE, Matthews M, Skolnick N, Katz JL. Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1992;12:21-29.
3. Thiel A, Broocks A, Ohlmeier M, Jacoby GE, Schubler G. Obsessive-compulsive disorder among patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:72-75.
4. Hudson JI, Pope HG, Jonas JM, Yurgelun-Todd D. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorders. *Psychiatr Res* 1983;9:345-354.
5. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Joyce PR. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:101-107.
6. Thornton C, Russell J. Obsessive compulsive comorbidity in the dieting disorders. *Int J Eat Disord* 1997;21:83-87.
7. Hollander E, Rosen J. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a review. In: Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J (Eds): *Obsessive-compulsive disorder*. WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry. Chichester, UK: Wiley, 2000:203-224.
8. Hudson JI, Pope HG, Yurgelun-Todd D, Jones JM, Frankenburg FR. A controlled study of lifetime prevalence of affective and other psychiatric disorders in bulimic outpatients. *Am J Psychiatry* 1987;144:1283-1287.
9. Powers PS, Coovert DL, Brightwell DR, Stevens BA. Other psychiatric disorders among bulimic patients. *Compr Psychiatry* 1988;29:503-508.
10. Brewerton TD, Lydiard RB, Herzog DB, Brotman AW, O'Neil PM, Ballenger JC. Comorbidity of axis I psychiatric disorders in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1995;56:77-80.
11. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI, McElroy SL, Yurgelun-Todd D, Hundert EM. A controlled study of phenomenology and family history in outpatients with bulimia nervosa. *Compr Psychiatry* 1990;31:275-283.
12. Bastiani AM, Altemus M, Pigott TA, Rubenstein C, Weltzin TE, Kaye WH. Comparison of obsessions and compulsions in patients with anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1996;39:966-969.
13. Matsunaga H, Kiriike N, Iwasaki Y, Miyata A, Yamagami S, Kaye WH. Clinical characteristics in patients with anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 1999;29:407-414.
14. Zubieta JK, Demitrack MA, Fenick A, Krahn DD. Obsessionality in eating-disorder patients: relationship to clinical presentation and two-year outcome. *J Psychiatr Res* 1995;29:333-342.
15. Lennkh C, Strnad A, Bailer U, Biener D, Fodor G, de Zwaan M. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in patients with eating disorders. *Eat Weight Disord* 1998;3:37-41.
16. Thiel A, Zuger M, Jacoby GE, Schubler G. Thirty-month outcome in patients with anorexia or bulimia nervosa and concomitant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:244-249.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Ed. 4). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
18. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM III-R (SCID). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1990.
19. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS): I. Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
20. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS): II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-1016.
21. Maina G, Albert U, Bogetto F, Ravizza L. Obsessive-compulsive syndromes in older adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:447-450.
22. Garner DM, Olmsted MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1983;2:15-34.
23. Von Ranson KM, Kaye WH, Weltzin TE, Rao R, Matsunaga H. Obsessive-compulsive disorder symptoms before and after recovery from bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1999;156:1703-1708.



ELSEVIER

European Neuropsychopharmacology 12 (2002) 181–186

EUROPEAN NEURO-  
PSYCHOPHARMACOLOGY

www.elsevier.com/locate/euroneuro

## Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder: efficacy and tolerability of a rapid titration regimen

Filippo Bogetto, Umberto Albert, Giuseppe Maina<sup>\*†</sup>

Anxiety and Mood Disorders Unit, Department of Neurosciences, Psychiatric Section, University of Turin, Via Cherasco 11, 10126 Turin, Italy

Received 21 August 2001; received in revised form 11 January 2002; accepted 11 January 2002

### Abstract

The objective of this study was to compare in a single blind manner, over a period of 12 weeks, the efficacy and tolerability of two different titration regimens of sertraline in the treatment of OCD: 150 mg/day reached at day five from the beginning of therapy (rapid titration regimen) versus 150 mg/day reached at day 15 from the beginning (slow titration regimen). Patients with a DSM-IV diagnosis of OCD and a Y-BOCS greater or equal to 16 were randomly assigned to receive one of the two dosing regimens; an upper target dose of 150 mg/day was selected on the basis of a review of mean dosages used in flexible-dose sertraline studies. The primary efficacy measure was the Y-BOCS, which was completed at baseline and every 2 weeks. Thirty-two patients referred to the Anxiety and Mood Disorders Unit of the University of Turin were included in the study. Seventeen were assigned to the rapidly escalating dose regimen and 15 to the other titration regimen. Twenty-seven (84.4%) patients completed the 12 weeks of the study: 14 (82.4%) patients in the rapid and 13 (86.7%) in the slow titration regimen. The ANOVA analysis showed a significant difference between treatment groups at week 4 and 6 in favor of the rapid titration regimen group; this difference faded afterwards. Both titration regimens were effective in reducing OC symptoms and were well tolerated: no differences in drop-out or in adverse event rates emerged between the two groups. Limitations of the present study are the single-blind design and the lack of power to detect differences in tolerability. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Obsessive-compulsive disorder; Sertraline; Rapid titration

### 1. Introduction

Randomized clinical trials performed in double-blind conditions have clearly demonstrated the efficacy and tolerability of sertraline in the acute treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) (Chouinard et al., 1990; Chouinard, 1992; Greist et al., 1995a; Kronig et al., 1999).

Sertraline has also been found to be effective in the long-term maintenance treatment of OCD, a condition which has been studied in a double-blind manner for 1 year and in an open-label fashion for 2 years (Greist et al., 1995b; Rasmussen et al., 1997; Koran et al., 2002).

Little is known, however, about which dosages are more

appropriate and what time has to be considered optimal in order to reach adequate dosages.

With regard to sertraline optimal dosages to be used in the acute treatment of OCD, contradictory results emerge from fixed-dose and flexible-dose studies. The only fixed-dose study performed to date with sertraline indicated that doses of 50 and 200 mg/day were significantly more effective than placebo in reducing OCD symptoms (Greist et al., 1995a). Interestingly, a sertraline dose of 100 mg/day was not significantly different from placebo in reducing OCD symptoms during the study in two out of the three efficacy measures, although the probable reason for the failure of sertraline 100 mg/day to separate from placebo was the high drop-out rate (33%) in this group. With regard to time to reach optimal dosage, patients receiving more than 50 mg/day underwent upward titration so that 100 mg was reached by day 5 and 200 mg by day 14.

<sup>\*</sup>Corresponding author. Tel.: +39-011-633-5425; fax: +39-011-673-473.

E-mail address: giuseppemain@hotmai.com (G. Maina).

Flexible-dose studies carried out in double-blind conditions, however, used higher dosages: Bisserbe et al. (1997) used a mean daily dose of sertraline of 136 mg/day (in completers); in Kronig's study (Kronig et al., 1999) the mean dosage at end-point was  $165 \pm 55$  mg/day; in a recent multicenter, 24-week comparison of sertraline versus fluoxetine, the mean last dose of sertraline was  $140 \pm 59$  mg/day (Ravindran et al., 2000). All of these studies allowed researchers to titrate upward the dosage in patients who failed to respond to 50 mg/day; the mean daily dosage at end-point thus reflects the mean effective and well-tolerated dosage, that seems to be approximately 150 mg/day. However in the flexible designs of these studies increases in dosage were encouraged fairly early on, so that the conclusion that 150 mg/day is the optimal dose needs to be confirmed.

Existing data on the acute treatment of OCD, however, do not provide information on whether these higher dosages should be reached with a rapid or a slow titration regimen. The Expert Consensus Guideline for the Treatment of OCD (March et al., 1997) considers for sertraline an average daily dose of 150 mg/day and suggests to achieve an average dose in 4–5 weeks; moreover, it is suggested to push to a maximum dose of 225 mg/day by week 4–8 in case of no response or by week 5–9 in case of partial response. This titration regimen should allow patients to adjust to higher dosages without experiencing adverse events. However, no study investigated, at least to our knowledge, tolerability and efficacy of a rapid titration regimen for sertraline in OCD patients. Given the fact that higher dosages might be somewhat more effective than lower dosages, time to full-dose achievement might become critical in relieving obsessive-compulsive symptomatology.

Studies on rapid titration regimens in OCD have been carried out with intravenous clomipramine; two studies from the same group have been carried out comparing pulse loaded clomipramine versus a gradual titration regimen (Koran et al., 1997, 1998). These studies suggested that pulse loading of clomipramine, achieving full doses in 1–2 days, produces a much more rapid response (by day 6) than the usual 'slow' titration regimen. However, pulse loading of intravenous clomipramine produced, in the first study (Koran et al., 1997), a large and rapid decrease in obsessive-compulsive disorder symptoms while oral pulse loading did not, indicating a need for further studies on rapidly escalating doses versus gradually escalating dosages in the treatment of psychiatric disorders. Two studies investigated the same topic in major depression with a double-blind design, and found a more rapid response with rapid titration schedules of intravenous clomipramine (Pollock et al., 1989) and imipramine (Malhotra and Santosh, 1996). These various observations strengthen the case for conducting additional research into rapid titration regimens in OCD and depression.

On the basis of the review of data gathered in double-

blind, flexible-dose sertraline studies in OCD, we chose to perform a study using a dose of sertraline of 150 mg/day; this dose is also considered the average target by the Expert Consensus Guideline Series (March et al., 1997).

We investigated in a single blind, 12-week, randomized study the efficacy and tolerability of two different titration regimens in the treatment of OCD: 150 mg/day reached at day five from the beginning of the therapy (rapid titration regimen) versus 150 mg/day reached at day 15 from the beginning (slow titration regimen).

## 2. Material and methods

### 2.1. Subjects

Participants were male or female outpatients, 18 years of age or older, who met DSM-IV criteria for a primary diagnosis of OCD. All patients' diagnoses were assessed by means of the Structured Clinical Interview for DSM-IV criteria (SCID) (Spitzer et al., 1995). Other inclusion criteria were: (1) obsessive-compulsive symptoms had to have been present for at least 1 year prior to study entry; (2) patients had to have a Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) total score equal to or greater than 16; (3) a 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) equal to or less than 14 at the baseline evaluation was required. A current diagnosis of major depressive disorder and/or a HAM-D score of 15 or greater, a present or previous diagnosis of schizophrenia or other psychotic disorders, or an organic brain syndrome or medical illness that would contraindicate the use of Serotonin Reuptake Inhibitors (SRIs) excluded potential subjects from the study. Pregnant or nursing women or women of childbearing potential not using adequate contraceptive measures were also excluded. Patients were required to be drug-free from at least 1 month prior to study enrollment.

Patients were recruited from referrals to the Anxiety and Mood Disorders Unit of the University of Turin, Italy. All patients gave their written informed consent to participate in the study prior to study enrollment.

### 2.2. Drug administration

All patients were given sertraline hydrochloride; an upper target dose of 150 mg/day was selected on the basis of a review of mean dosages used in flexible-dose studies. Patients were randomly assigned to receive sertraline titrated to 150 mg in either 5 or 15 days. Patients who were randomized to reach 150 mg/day in 5 days received 50 mg the first and second day, 100 mg the third and fourth day, and 150 mg/day from the fifth day onward (rapid titration regimen). Patients who were randomized to reach 150 mg/day in 15 days received 50 mg the first 7 days, 100 mg from day 8 to 14, and 150 mg/day from day 15 onward

(slow titration regimen). All patients were instructed to take sertraline in a single dose with the evening meal.

### 2.3. Efficacy measures

Treatment response was measured by the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman et al., 1989a,b) total score change from baseline to final value within the 12-week comparative phase of the study; the Y-BOCS was completed at baseline and every 2 weeks. An investigator who was blind with respect to the titration regimen administered the Y-BOCS independently. Moreover, patients were instructed not to reveal to this investigator time to full-dose achievement. All adverse experiences volunteered by the patient or observed by the investigator were recorded at each visit by means of the UKU Side Effect Rating Scale (Lingjaerde et al., 1987). The UKU scale also permits to rate the severity of the side-effect as mild, moderate and severe.

### 2.4. Data analysis

Treatment group comparisons of patient demographic characteristics and baseline severity measurements were done using a  $\chi^2$ -test and Student's *t*-test, respectively. Statistical significance was defined as a two-sided *P*-value  $\leq 0.05$ . Mean Y-BOCS total score changes with time were analyzed within each group using the paired *t*-test; mean changes from baseline were compared across the two groups by the analysis of variance (ANOVA) with the effect of treatment and time in the model.

## 3. Results

### 3.1. Sample

Thirty-two patients referred to the Anxiety and Mood Disorders Unit of the University of Turin were included in the study. Seventeen were assigned to the rapidly escalating dose regimen and 15 to the other titration regimen.

Twenty-seven (84.4%) patients completed the 12 weeks of the study: 14 (82.4%) patients in the group that reached 150 mg/day in 5 days and 13 (86.7%) in the group that reached the same dosage in 15 days. Five patients discontinued the study prematurely; four of them discontinued during the first 2 weeks because of adverse events and one was withdrawn at week 4 because of non-compliance. In each group, two patients discontinued because of adverse events: the most common reason for drop-out was nausea (three patients, two in the rapid titration regimen group and one in the other group), followed by headache (one patient).

No group differences in sex distribution, mean actual age, duration of illness, Y-BOCS total score were found among the treatment groups.

### 3.2. Efficacy and response time

Overall, patients treated with sertraline 150 mg/day showed a marked and significant improvement over the 12-week study period (paired *t*-test for mean Y-BOCS total score at week 12 compared to baseline;  $t=14.075$ ,  $df=26$ ,  $P<0.001$ ) (Table 1). Both groups (group 1=patients who reached 150 mg/day in 5 days; group 2=patients who reached 150 mg/day in 15 days) significantly improved over the 12-week study period (paired *t*-test for mean Y-BOCS total score at week 12 compared to baseline for group 1:  $t=11.122$ ,  $df=12$ ,  $P<0.001$ ; for group 2:  $t=9.362$ ,  $df=13$ ,  $P<0.001$ ).

The general pattern of improvement in the two treatment groups is depicted in Fig. 1, which illustrates the observed mean change from baseline in Y-BOCS total scores across the 12 weeks of treatment. Table 1 shows mean Y-BOCS total scores across time in the two titration regimen groups.

Both treatment groups markedly improved over the 12 weeks. However, subjects in the rapid titration group showed a significantly earlier response compared to subjects whose dosage of 150 mg/day was reached in 15 days (slow titration regimen). A statistically significant difference emerged at week 4 and week 6.

Table 1  
Mean Y-BOCS total score across time in the two dosing regimen groups

	150 mg in 5 days ( <i>N</i> =14)		150 mg in 15 days ( <i>N</i> =13)		ANOVA	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	<i>F</i> -value	<i>P</i> -value
Baseline	23.07	2.40	22.92	2.66	0.023	0.880
Week 2	21.43	2.31	21.54	2.70	0.013	0.910
Week 4	17.50	3.39	20.38	2.26	6.659	0.016
Week 6	16.07	3.00	18.62	2.84	5.096	0.033
Week 8	15.07	3.15	16.69	2.56	2.132	0.157
Week 10	13.64	3.23	14.38	3.48	0.331	0.570
Week 12	12.43	3.78	13.54	4.03	0.545	0.467



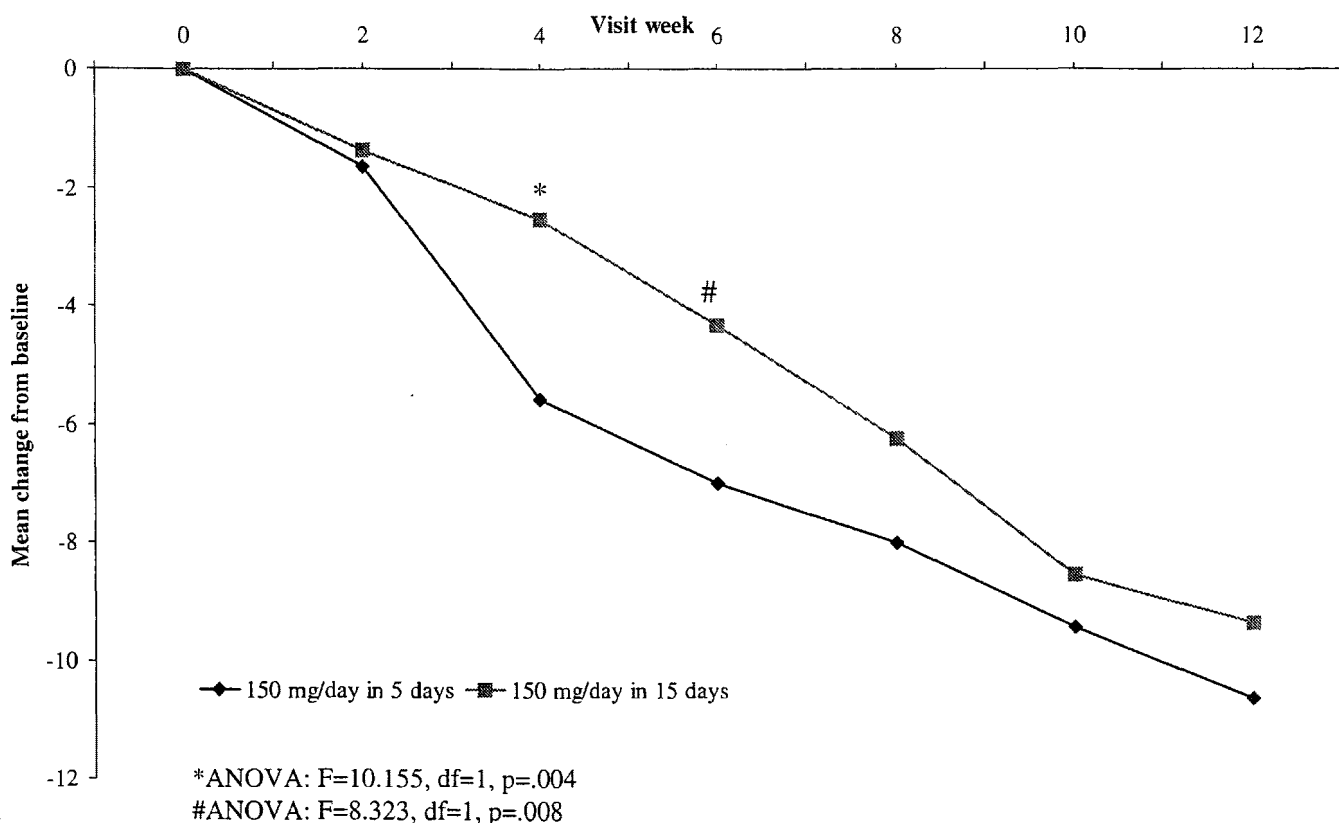


Fig. 1. Mean change from baseline in Y-BOCS total scores.

### 3.3. Adverse experiences

Overall, adverse experiences were reported by 76.5% of patients given sertraline 150 mg/day by day 5 and by 73.3% of those receiving sertraline 150 mg/day by day 15 (percentages refer to all adverse experiences reported, independently from severity, and include patients who dropped-out because of adverse events or non-compliance). The most common adverse experiences reported by the whole sample are headache (37.5%), nausea (37.5%), decreased libido (21.9%), diarrhea (18.7%), insomnia (15.6%) and ejaculatory difficulty (12.5% of males). When examining potential differences in the rate of adverse experiences reported by the two groups using the  $\chi^2$ -test, no differences were found between the two titration regimens, although we had very little power to detect group differences given the small sample size. Most adverse experiences were characterized as mild or moderate in severity, and there was no difference in severity between treatment groups.

## 4. Discussion

The aim of the present study was to compare two titration regimens to reach a dosage of 150 mg/day of sertraline in the treatment of OCD: a 'rapid' titration (150 mg/day reached in 5 days) versus a 'slow' titration

regimen (150 mg/day reached in 15 days). According to our knowledge, no previous study has examined this issue in OCD patients. An upper target dose of 150 mg/day was selected on the basis of a review of mean dosages used in flexible-dose studies.

Results of our study indicate that sertraline 150 mg/day is an effective and well-tolerated treatment in OCD patients. Moreover, our study indicates that the faster the achievement of the full dose, the earlier the relief of obsessive-compulsive symptoms: a statistically significant difference was found at week 4 and 6 in favor of the rapid titration regimen group in change from baseline Y-BOCS scores.

A previous study with citalopram indicated a dose versus time-to-response relationship where the fastest response was seen for the highest drug dose (Montgomery et al., 2001): a significant difference from placebo was observed at week 3 for the 60 mg citalopram group and at week 7 for the 40 and 20 mg groups. In that study patients in the upper dose group received 20 mg the first 3 days and then 40 mg; 60 mg was given from the beginning of the second week. This 'rapid' titration regimen is similar to that which we used to reach 150 mg of sertraline and the results of the Montgomery study are in accordance with ours. A trend toward an earlier and larger treatment response with larger doses of fluoxetine was reported by Tollefson et al. (1994) in their study.

Low dosages of sertraline (50 mg/day) have proved

effective in the Greist study (Greist et al., 1995a); however, given the odd result of no difference of the 100 mg/day dose versus placebo, there is a strong need for other fixed-dose studies in order to determine: (1) which is the optimal daily dose of sertraline in the treatment of OCD patients; (2) whether higher doses would result in a greater reduction of obsessive-compulsive symptoms at least for some patients. However, clinical experience suggests that a proportion of patients still to be determined need higher dosages in order to achieve a full response. It would seem reasonable to delay raising the dose until some weeks. However, the evidence of a faster response achieved with a rapid titration regimen allows clinicians to reach higher dosages when tolerated if a more rapid response is needed, without undue delay.

With regard to tolerability, we could not find any difference between the two titration regimen groups both concerning drop-out rates and adverse experiences. Greist et al. (1995a), in their 12-week, fixed-dose study, found that discontinuing participation because of adverse experiences did not appear to be dose-dependent: 8% in the 50 mg/day group, 14% in the 100 mg/day group and 8% in the 200 mg/day group. As the sertraline dosage increased, so did the number of side-effects experienced at a significantly higher rate than in the placebo group. At 50 mg/day, there were three statistically significant side-effects (decreased libido, diarrhea, and anorexia); at 100 mg/day five (decreased libido, diarrhea, anorexia, nausea, and increased sweating); and at 200 mg/day 12 (decreased libido, diarrhea, anorexia, nausea, increased sweating, insomnia, ejaculation failure, tremor, weight gain, yawning, dyspepsia, and headache). The profile of adverse events referred by our sample is similar to that reported in this study. Moreover, our discontinuation rates because of adverse events did not differ according to time to full-dose achievement. This seems to suggest that the dosage per se and not the time to full-dose achievement is important in determining tolerability, although this suggestion has to be further investigated. Our data need to be interpreted with caution because of the low sample size: our results concerning adverse events should then be viewed as preliminary and will need to be replicated; it is possible that augmenting the sample will show significant differences that cannot be evidenced with the current sample size. Given the low sample size of our study, in fact, the failure to find differences in drop-out rates and adverse events could be due to a type 2 error; in this view our study reports failure to detect potential differences rather than the absence of these differences.

The results of this study are limited by the single-blind design, which may have influenced patient response, and the lack of a placebo-control group. However, given the small sample size, the fact that we found significant differences between the two titration regimens at week 4 and 6 in favor of the 'rapid' titration strategy appears of great interest. Future studies should include a larger

sample size and a double-blind, placebo-controlled design. A larger size would allow researchers to evaluate with sufficient statistical power whether higher dosages reached in a shorter period of time are associated with reporting more (or more severe) adverse experiences. The double-blind design of the study would prevent the bias inherent in a single-blind study, where physician and patient expectations might alter the results of both efficacy and adverse event results, which the blinded rater will not alter. In this view, conclusions from our single-blind study should be viewed as tentative and preliminary. Despite these methodological limitations, however, our study found that a rapid titration regimen is more effective in reducing obsessive-compulsive symptomatology in the first weeks of treatment compared to a slower titration regimen.

For patients who are able to tolerate a higher initial dose of sertraline, such a treatment strategy may then provide early relief of obsessive-compulsive symptoms compared to a slow titration regimen and improve patient compliance in a long-term perspective.

## References

- The Franco-Belgian OCD Study Group, Bisslerbe, J.C., Lane, R.M., Flament, M.F., 1997. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur. Psychiatry* 12, 82–93.
- Chouinard, G., Goodman, W., Greist, J.H., Jenike, M., Rasmussen, S., White, K., Hackett, E., Gaffney, M., Bick, P.A., 1990. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 26 (3), 279–284.
- Chouinard, G., 1992. Sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder: two double-blind, placebo-controlled studies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 7 (Suppl. 2), 37–41.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989a. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I: development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 1006–1011.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989b. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, II: validity. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 1012–1016.
- Greist, J., Chouinard, G., DuBoff, E., Halaris, A., Won Kim, S., Koran, L., Leibowitz, M., Lydiard, R.B., Rasmussen, S., White, K., Sikes, C., 1995a. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 52 (4), 289–295.
- Greist, J.H., Jefferson, J.W., Kobak, K.A., Chouinard, G., DuBoff, E., Halaris, A., Won Kim, S., Koran, L., Liebowitz, M.R., Lydiard, R.B., McElroy, S., Mendels, J., Rasmussen, S., White, K., Flicker, C., 1995b. A 1-year double-blind, placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10 (2), 57–65.
- Koran, L.M., Sallee, F.R., Pallanti, S., 1997. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 154, 396–401.
- Koran, L.M., Pallanti, S., Paiva, R.S., Quercioli, L., 1998. Pulse loading versus gradual dosing of intravenous clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 8 (2), 121–126.
- Koran, L., Hackett, E., Rubin, A., Wolkow, R., Robinson, D., 2002.

- Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 88–95.
- Kronig, M.H., Apter, J., Asnis, G., Bystritsky, A., Curtis, G., Ferguson, J., Landbloom, R., Munjack, D., Riesenber, R., Robinson, D., Roy-Byrne, P., Phillips, K., Jeske Du Pont, I., 1999. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 19 (2), 172–176.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U.G., Bech, P., Dencker, S.J., Elgen, K., 1987. The UKU Side Effect Rating Scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 76 (Suppl. 334), 1–100.
- Malhotra, S., Santosh, P.J., 1996. Loading dose imipramine: new approach to pharmacotherapy of melancholic depression. *J. Psychiatr. Res.* 30 (1), 51–58.
- March, J.S., Frances, A., Carpenter, D., Kahn, D.A., 1997. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 58 (Suppl. 4), 1–72.
- Montgomery, S.A., Kasper, S., Stein, D.J., Bang Hedergaard, K., Lemming, O.M., 2001. Citalopram 20 mg, 40 mg, and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 16, 75–86.
- Pollock, B.G., Perel, J.M., Nathan, R.S., Kupfer, D.J., 1989. Acute antidepressant effect following pulse loading with intravenous and oral clomipramine. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 29–35.
- Rasmussen, S., Hackett, E., DuBoff, E. et al., 1997. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 12 (6), 309–316.
- Ravindran, A.V., Bergeron, R., Hadrava, V., Chaput, Y., Goldner, E., Swinson, R., Van Ameringen, M., 2000. A 6-month double-blind parallel study of sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 3 (Suppl. 1), S240.
- Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Gibbon, M., 1995. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Biometric Research, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Tollefson, G.D., Rampey, A.H., Potvin, J.H., Jenike, M.A., Rush, A.J., Dominguez, R.A., Koran, L.M., Shear, M.K., Goodman, W., Genduso, L.A., 1994. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 559–567.

# An Exploratory Study on Obsessive-Compulsive Disorder with and without a Familial Component: Are There Any Phenomenological Differences?

Umberto Albert Giuseppe Maina Luigi Ravizza Filippo Bogetto

Department of Neuroscience, Anxiety and Mood Disorders Unit, University of Turin, Turin, Italy

## Key Words

Obsessive-compulsive disorder · Familiarity · Phenomenological differences

## Abstract

Familial studies on obsessive-compulsive disorders (OCD) have suggested that OCD is a heterogeneous condition, with some cases being familial and others being isolated cases in their families. Nevertheless, no studies evaluated whether there are clinical differences between OCD cases with and without a familial component. The current report presents data on the prevalence of OCD in first-degree relatives of OCD probands and compares phenomenological characteristics of familial and non-familial OCD types. The family study and the family history methods were used to estimate the prevalence of OCD in first-degree relatives of 74 OCD probands. A statistical comparison between OCD probands with and without familial loading was performed using Pearson's  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, or Student's *t* test when appropriate. The rate of OCD was 3.5% in directly interviewed first-degree relatives. Eleven percent of the probands had at least one family member with OCD. There were no differences between the two types of OCD (familial vs. non-familial) except for life events prior to the onset of OCD, which were more common and more severe in non-familial OCD subtypes. In conclusion, our results

(1) confirm that there is a familial component in the expression of some forms of OCD and (2) indicate that familial OCD patients are not characterized by peculiar clinical features, but appear to have a lower threshold for precipitating events.

Copyright © 2002 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Although many familial studies on obsessive-compulsive disorder (OCD) have been completed over the past years, the evidence for a familial component of the disorder remains controversial.

A series of studies that were completed prior to 1970 suggested that OCD is a familial disorder [1–6]. Unfortunately, these studies suffered from many methodological biases, including a lack of definite diagnostic criteria, failure to use direct structured interviews of family members and probands, and a lack of control groups. Only Brown [2] interviewed first-degree relatives of a comparison group and found that OCD occurred more frequently among biological relatives of OCD patients than among relatives of non-OCD comparison subjects.

In the mid-1980s, prevalence rates of OCD among first-degree relatives of OCD probands were reported to range between 0.7 and 4.5% [7–9]. Two studies [7, 8] used diagnostic criteria, but failed to use structured interviews

**Table 1.** Prevalence rates of OCD in first-degree relatives according to studies performed to date

Authors	Year	Probands with OCD	Diagnostic criteria	Controls	Structured interview	Rate of OCD in first-degree relatives, %	
						OCD probands	control probands
Lewis [1]	1936	50	no	no	no	28.1	
Brown [2]	1942	20	no	yes	no	7.3	0
Rudin [3]	1953	130	no	no	no	3.2	
Kringlen [4]	1965	91	no	no	no	5.0	
Lo [5]	1967	88	no	no	no	6.5	
Rosenberg [6]	1967	144	no	no	no	1.4	
Insel et al. [7]	1983	27	DSM-III	no	no	0	
Rasmussen and Tsuang [8]	1986	44	DSM-III	no	no	4.5	
McKeon and Murray [9]	1987	50	RDC	yes	yes	0.7	0.7
Lenane et al. [10] <sup>1</sup>	1990	46	DSM-III	no	yes	17.0	
Bellodi et al. [11]	1992	92	DSM-III-R	no	yes	3.4 <sup>2</sup>	
Black et al. [12]	1992	32	DSM-III	yes	yes	2.5	2.3
Leonard et al. [13] <sup>1</sup>	1992	54	DSM-III-R	no	yes	13	
Nicolini et al. [14]	1993	24	DSM-III-R	no	yes	4.9	
Riddle et al. [15] <sup>1</sup>	1993	21	DSM-III-R	no	yes	16.2	
Pauls et al. [16] <sup>3</sup>	1995	100	DSM-III-R	yes	yes	10.3	1.9
Nestadt et al. [21] <sup>4</sup>	2000	80	DSM-IV	yes	yes	11.7	2.7

<sup>1</sup> Studies performed in samples of children and adolescents with OCD.

<sup>2</sup> 8.8% in first-degree relatives of probands with onset prior to 14 years of age.

<sup>3</sup> 82% of the proband sample had the onset prior to 18 years of age.

<sup>4</sup> 90% of the probands had their onset prior to 18 years of age; no case of OCD was detected in the relatives of probands with onset after age 18.

and did not compare the results with relatives of comparison subjects. McKeon and Murray [9], who interviewed family members of matched controls, did not find a significant difference in the prevalence rate of OCD between first-degree relatives of OCD probands and of controls.

More recent studies were completed during the 1990s; all of them used standard diagnostic criteria, structured interviews for probands and directly interviewed available relatives. Findings from these studies provide further support for a familial component in the expression of some forms of OCD [10–16]. Three studies focused on families of children and adolescents with OCD [10, 13, 15] and 1 study [16] on families of adults with OCD whose onset was mainly in childhood and adolescence. In 3 studies [11, 12, 14], relatives of adults with OCD were interviewed: the majority of these patients had disease onset after 18 years of age. A summary of methodological limitations and the strength of these studies together with the results (OCD prevalence rates in first-degree relatives) is provided in table 1.

However, studies which considered a comparison group have reported controversial results: one of them did not demonstrate a significant difference between the rate of OCD in first-degree relatives of OCD probands and of control probands [12], while another one did find such a difference (10.3% among relatives of OCD probands versus 1.9% among relatives of control probands) [16].

Taken together, these studies of OCD probands and their relatives seem to suggest that OCD is a heterogeneous condition, with some cases being familial and others having no family history of either OCD or related disorders.

Familial OCD might be related to specific characteristics such as symptom subtypes or early onset. Alsobrook et al. [17] have recently suggested that aggression and sexual obsessive-compulsive symptoms have a familial component, as do the symptoms of symmetry, ordering and counting. This type of approach, however, has not yet been replicated by other authors.

More consistent are findings suggesting a relationship between early onset and familiarity. The percentage of OCD probands with at least 1 family member with the same disorder has been found to be comprised between 7.6 and 9.7% of adult OCD patients [18–20]; this percentage rises to 28.3% in children and adolescent OCD probands, that is among subjects with an early disease onset [10]. In the study performed by Pauls et al. [16], approximately half of the probands, 82% of whom had an early onset of the disorder, had a relative with OCD. This high proportion of patients with early-onset OCD might have contributed to the high rate of the disorder found in relatives of OCD probands. Moreover, the study by Pauls et al. [16] used all information (both direct interview and multiple-informant family history reports) to assign best-estimate diagnoses, while clinicians in other studies relied only on direct interviews. When using only direct interview data, the risk for OCD among first-degree relatives in the study by Pauls et al. [16] was reduced from 10.3 to approximately 6.5% [16]. Moreover, to determine whether age at onset was related to risk among relatives, these authors compared the rates of illness among the relatives of the early-onset ( $\leq 18$  years) and late-onset ( $> 18$  years) OCD probands. The rate of OCD was approximately twice as high among the relatives of the probands with an earlier disease onset.

A very recent paper also presents evidence of an association between familiarity of OCD and early onset of symptoms [21]; more than 75% of the probands had their onset by the age of 14 and more than 90% by the age of 17: when the proband sample was dichotomized into an early-onset (5–17 years) and a late-onset ( $> 18$ –41 years) group, no cases were found among the relatives of the probands with late-onset OCD.

These authors seem to support the hypothesis that familial loading for OCD is associated with early-onset disorders. Moreover, studies performed in children and adolescent OCD probands have consistently reported a higher rate of the disorder in first-degree relatives (13–17%) [10, 13, 15] than studies performed in adult OCD probands (2.5–5%) [11, 12, 14], thus providing further support for the hypothesis of a specific subtype of OCD with early-onset and a familial component (table 1).

Nevertheless, no studies, at least to the best of our knowledge, evaluated whether there are clinical differences between OCD patients with and without familiarity.

The first purpose of the present study was to evaluate the proportion of probands with at least 1 family member with OCD and the rate of the disorder in first-degree rela-

tives of OCD probands. The second purpose was to investigate whether there are any phenomenological differences between OCD with and without a familial component.

## Materials and Methods

### *Probands*

Subjects were recruited from all patients with a principal diagnosis of OCD consecutively referred to the Department of Neuroscience, Anxiety and Mood Disorders Unit, University of Turin, Italy, over a period of 2 years (1998–1999). To be admitted to the study, all patients had to meet the DSM-IV criteria for a principal diagnosis of OCD. In addition, patients had to have a minimum rating of 16 on the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Subjects with a previous or present diagnosis of schizophrenia or psychotic disorders or organic brain syndrome were excluded from the study. Written informed consent was obtained from the patients after the procedure had been fully explained to them. The family pedigree of all our OCD patients was then drawn and permission was obtained in order to contact all first-degree relatives available.

### *Assessment of Probands*

In OCD probands, data were obtained through the administration of a semistructured interview with a format that covered the following areas:

(a) Demographic data: age, sex, marital status (single, married, divorced, widowed) and years of education.

(b) Diagnosis was performed by the Structured Clinical Interview for the DSM-III-R Patient version [22]. All diagnoses were reviewed in order to generate DSM-IV diagnoses.

(c) Onset and course of OCD: Disease onset was dated within a 1-month period as the first occurrence of symptoms, and when at least one of them caused marked distress, was time consuming (more than 1 h a day) or significantly interfered with the person's normal daily functioning. An attempt was made to date the onset of OCD to a 4-week period, but if there was uncertainty, a close relative of the patients was interviewed and a range was plotted and its mid-point used in the analysis. The onset was considered abrupt when the symptoms reached clinically significant intensity within 1 week of onset. All other types of onset were considered insidious. The course of the disorder was considered episodic when at least one circumscribed symptom-free interval (6 months) was present. All other types of course were considered chronic.

(d) Life events: The raters had to decide whether an event in the 12 months before the onset of OCD fits any of the 61 items on the list of Paykel et al. [23]. Each life event reported was carefully investigated in order to determine the exact time of occurrence. To facilitate accurate dating, a calendar for the investigated year was designed and the individuals were asked to show their geographical work and school positions throughout that year and to recall any circumstances that might serve as anchor points. Finally, data from the separate interviewers were reviewed with two senior psychiatrists (F.B. and L.R.), and if there were any events close to symptom onset, a final check with the respondents on the time order was made. The weighted score connected with each event, obtained through a calibration study, was used for this investigation. Moreover, a subject

was considered to have experienced a severe event when any of the top 20 events on the list of Paykel et al. [23] had occurred. On the basis of this procedure, it was possible to obtain several normative measures of stress (number of subjects with at least 1 life event, number of events, weighted scores for all events, mean score for single most severe events and number of subjects with at least 1 severe or highly distressing event).

In addition, the following rating scales were included in the assessment of OCD probands: the Y-BOCS; the Y-BOCS Symptom Check List; the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), and the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D).

#### *Assessment of First-Degree Relatives*

All relatives available were asked to be directly interviewed. If they agreed, written informed consent was obtained after the procedure had been fully explained. They were interviewed in person by one of the investigators by means of the Structured Clinical Interview for the DSM-III-R Non-Patient version [22]. All diagnoses were reviewed in order to generate DSM-IV diagnoses.

Information was obtained on unavailable relatives through family history interviews, with the proband and all other participating family members serving as informants. Family history information was obtained by means of a version of the Family History-Research Diagnostic Criteria developed by Andreasen et al. [24], modified in order to obtain DSM-IV diagnoses.

#### *Procedure*

All semistructured interviews were conducted by 2 investigators (U.A. and G.M.), each with at least 4 years of postgraduate clinical experience.

We followed a two-step procedure: in the first part of the study, OCD patients were interviewed in order to collect all demographic and clinical variables except for the familial history; thus, phenomenological characteristics of the disorder (including life events prior to the onset and comorbid disorders) were collected blindly with regard to the familial versus non-familial OCD status of the proband. In the second part of the study, we assessed relatives; according to the presence/absence of a family member afflicted with the same disorder, we then divided the probands into two groups, with and without a familial component, in order to perform statistical comparisons.

#### *Statistical Analysis*

A statistical comparison between OCD probands with and without familial loading was performed to examine whether there was any difference in clinical features. We excluded probands with families in which an individual with OCD was identified by means of the family-history method but could not be directly interviewed for any reason (and thus whose diagnosis could not be confirmed or disconfirmed by means of the Structured Clinical Interview for the DSM-III-R Patient Version).

Our study was designed to provide descriptive information; therefore, primarily descriptive statistics were used to analyse the data. Between-group comparisons of categoric variables were made with Pearson's  $\chi^2$  test, except when the expected cell size fell below 5, in which case Fisher's exact test (two-tailed) was used. Continuous variables were compared by using Student's *t* test for two-class comparisons or, when appropriate, the Mann-Whitney test as a non-parametric substitute. Significant results were also checked with a Bonferroni correction.

**Table 2.** Description of OCD probands (n = 74)

Descriptor of proband	Value
Mean $\pm$ SD index age, years	34.3 $\pm$ 11.8
Gender	
Males	36 (48.6%)
Females	38 (51.4%)
Years of education, mean $\pm$ SD	11.5 $\pm$ 3.8
Marital status	
Single	36 (48.6%)
Married	35 (47.3%)
Widowed	1 (1.4%)
Divorced	2 (2.7%)
Mean $\pm$ SD age at onset, years	24.2 $\pm$ 9.3
Type of onset	
Insidious	55 (73.9%)
Abrupt	19 (26.1%)
Mean $\pm$ SD Y-BOCS	
Total score	25.8 $\pm$ 6.4
Obsession subscore	14.6 $\pm$ 3.1
Compulsion subscore	11.1 $\pm$ 5.5
Mean $\pm$ SD HAM-A score	12.9 $\pm$ 6.6
Mean $\pm$ SD HAM-D score	11.8 $\pm$ 5.4

## **Results**

Of the 76 OCD probands who were recruited, 74 (97.4%) were enrolled in the study; 2 subjects denied their consent to having their first-degree relatives contacted and interviewed. Table 2 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the proband sample.

Two hundred and fifty-one first-degree relatives were identified when drawing a family pedigree of our OCD probands; 9 (3.6%) refused to be interviewed or could not be located for the clinical assessment, 11 (4.4%) had deceased and 231 (92.0%) were directly interviewed. The mean ( $\pm$  SD) index age of directly interviewed relatives was 42.5  $\pm$  21.3 years; 120 (51.9%) of them were females and 111 (48.1%) males.

#### *Proportion of Probands with at Least One Family Member with OCD and Rate of OCD in First-Degree Relatives*

By means of direct interviews, we found 8 out of 74 OCD probands (10.8%) having at least 1 family member with a lifetime diagnosis of OCD; 5 of them were females and 3 males. These 8 subjects constituted our sample of familial OCD probands. One additional OCD proband had a family member who refused to be interviewed and who, by means of the family-history method, was consid-

ered to be afflicted by OCD. In this family, no other members with OCD were found. We excluded this proband from our sample for the comparison of sociodemographic and clinical characteristics, as we could not confirm the diagnosis with a direct interview.

Considering directly interviewed relatives (n = 231), only 8 subjects met the DSM-IV criteria for a lifetime diagnosis of OCD, yielding a rate of OCD in first-degree relatives of 3.5%. All these 8 cases were found in different families and identified 8 OCD probands with familial loading (familial OCD probands).

#### *Comparison between OCD with and without a Familial Component*

A comparison of the sociodemographic and clinical characteristics between probands with (n = 8) and without (n = 65) familiarity for OCD was then performed. As table 3 indicates, there were no significant differences between familial and non-familial OCD probands in age,

sex, marital status, years of education, age and type of onset, course of illness, mean Y-BOCS scores, mean HAM-A and HAM-D scores.

Considering OCD phenomenology according to the Y-BOCS symptom check list (table 4), no differences were found between familial and non-familial OCD patients except for the proportion of subjects reporting somatic obsessions (0 vs. 24; 0 vs. 36.9%, respectively; Fisher's exact test: p = 0.047). All of the 8 OCD probands with at least 1 afflicted family member had both obsessions and compulsions; 5 (7.7%) of the 65 non-familial OCD probands were 'pure' obsessives, and 60 (92.3%) reported both obsessions and compulsions: this difference between familial and non-familial OCD did not reach statistical significance (Fisher's exact test: p = 1.000).

Considering the role of stressful life events, the comparisons between OCD probands with and without a familial component for the disorder are summarized in table 5. The probands with familial loading reported less

**Table 3.** Comparison between OCD probands with and without a familial component

	Familial (n = 8)	Non-familial (n = 65)	Statistics		
			t/ $\chi^2$	d.f.	p
Mean $\pm$ SD index age, years	37.6 $\pm$ 11.2	34.1 $\pm$ 11.9	-0.802	71	0.425
Gender			0.393	1	0.531 <sup>1</sup>
Males	3 (37.5%)	32 (49.2%)			
Females	5 (62.5%)	33 (50.8%)			
Years of education, mean $\pm$ SD	12.8 $\pm$ 3.6	11.3 $\pm$ 3.9	-1.037	71	0.303
Marital status			2.727	3	0.436
Single	2 (25.0%)	33 (50.8%)			
Married	6 (75.0%)	29 (44.6%)			
Widowed	0	1 (1.5%)			
Divorced	0	2 (3.1%)			
Mean $\pm$ SD age at onset, years					
Symptoms	23.7 $\pm$ 13.9	19.9 $\pm$ 9.1	-1.062	71	0.291
Disorder	28.5 $\pm$ 11.8	23.8 $\pm$ 8.9	-1.352	71	0.180
Type of onset			0.614	1	0.433 <sup>2</sup>
Insidious	5 (62.5%)	49 (75.4%)			
Abrupt	3 (37.5%)	16 (24.6%)			
Course of illness			0.614	1	0.433 <sup>2</sup>
Episodic	3 (37.5%)	16 (24.6%)			
Chronic	5 (62.5%)	49 (75.4%)			
Mean $\pm$ SD Y-BOCS					
Total score	27.0 $\pm$ 5.9	25.6 $\pm$ 6.6	-0.594	71	0.554
Obsession subscore	14.6 $\pm$ 1.8	14.6 $\pm$ 3.3	0.019	71	0.985
Compulsion subscore	12.4 $\pm$ 5.6	10.9 $\pm$ 5.6	-0.702	71	0.485
Mean $\pm$ SD HAM-A score	12.0 $\pm$ 7.6	12.9 $\pm$ 6.5	0.365	71	0.716
Mean $\pm$ SD HAM-D score	9.8 $\pm$ 4.4	11.9 $\pm$ 5.4	1.083	71	0.282

<sup>1</sup> Fisher's exact test, two-tailed: p = 0.712.

<sup>2</sup> Fisher's exact test, two-tailed: p = 0.421.



events in terms of the mean number of life events and the number of subjects who experienced at least 1 event. In addition, both the mean total score of all events and the mean single highest event score were higher in OCD patients without familiarity for the disorder.

As shown in tables 6 and 7, the frequency of comorbid psychiatric disorders was lower in familial OCD in both current and lifetime perspectives, although this difference was not statistically significant. Concerning the frequency of specific disorders, OCD patients without familiarity were more likely to have comorbid mood and anxiety disorders than subjects with familial OCD; however, our data indicate that the frequency rates of tic disorders, trichotillomania and bulimia nervosa were higher in patients with familial OCD.

## Discussion

The results of this study confirm that some forms of OCD have a familial component: according to the direct interviews, 11% of our sample were found to have a positive familial history for the disorder, and this percentage rose to 12.2% when the family history method was used. The rate of OCD in first-degree relatives of OCD probands was found to be 3.5% and rose to 4% with the family-history method. Our findings of a rather low rate of this disorder among relatives is consistent with the data emerging from studies performed in adult samples [7-9, 11-12] and support the evidence that OCD is a heterogeneous condition, with only a minority of cases being familial.

As our sample of patients comprised consecutive referrals to the ambulatory service of the hospital, the prevalence rates found in our study might not reflect the 'real' prevalence of OCD in first-degree relatives of OCD probands in the community, as a hospital sample might be very different from a community sample. This could also

**Table 4.** Phenomenology according to the Y-BOCS Symptom Check List: comparison between OCD probands with and without a familial component

Patients with	Familial (n = 8)		Non-familial (n = 65)		Fisher's exact test, p
	n	%	n	%	
<i>Obsessions</i>					
Aggressive	4	50.0	34	52.3	1.000
Contamination	4	50.0	31	47.7	1.000
Sexual	3	37.5	16	24.6	0.421
Hoarding/saving	1	12.5	6	9.2	0.573
Religious	3	37.5	17	26.2	0.676
Symmetry	5	62.5	27	41.5	0.287
Others	4	50.0	38	58.5	0.716
Somatic	0	0	24	36.9	0.047
<i>Compulsions</i>					
Washing/cleaning	6	75.0	28	43.1	0.135
Checking	3	37.5	36	55.4	0.460
Repetitive rituals	2	25.0	30	46.2	0.453
Counting	2	25.0	8	12.3	0.300
Ordering	2	25.0	15	23.1	1.000
Hoarding	1	12.5	5	7.7	0.515
Others	4	50.0	37	56.9	0.723

**Table 5.** Life events during the year before the onset of the disorder: comparison between OCD probands with and without a familial component

Item	Familial (n = 8)		Non-familial (n = 65)		Mann-Whitney U test, p
	mean	SD	mean	SD	
Events	0.75	1.04	1.69	1.29	0.032 <sup>1</sup>
Total score (all events)	5.24	6.46	17.64	15.42	0.019 <sup>2</sup>
Single highest event score	4.14	5.27	9.88	6.01	0.017 <sup>3</sup>
Patients with	n	%	n	%	Fisher's exact test, p
One event (at least)	4	50.0	54	83.1	0.051
One severe event	0	0	21	32.3	0.095

<sup>1</sup> Not significant when Bonferroni's correction for multiple comparisons was used.  
<sup>2</sup> p = 0.057 with Bonferroni's correction.  
<sup>3</sup> p = 0.051 with Bonferroni's correction.

**Table 6.** Actual comorbid disorders: comparison between OCD probands with and without a familial component

Patients with	Familial (n = 8)		Non-familial (n = 65)		Fisher's exact test, p
	n	%	n	%	
<b>Anxiety disorders</b>					
Panic disorder	0	0	2	3.1	1.000
Social phobia	0	0	5	7.7	1.000
Specific phobia	0	0	16	24.6	0.187
GAD	2	25.0	16	24.6	1.000
At least one anxiety disorder	2	25.0	32	49.2	0.271
<b>Mood disorders</b>					
Major depressive episode	1	12.5	11	16.9	1.000
Dysthymic disorder	0	0	7	10.8	1.000
At least one mood disorder	1	12.5	18	27.7	0.671
<b>Other disorders</b>					
Substance-related disorders	0	0	2	3.1	1.000
Hypochondriasis	0	0	5	7.7	1.000
Body dysmorphic disorder	0	0	4	6.2	1.000
Anorexia nervosa	0	0	1	1.5	1.000
Bulimia nervosa	1	12.5	0	0	0.110
Depersonalization disorder	0	0	5	7.7	1.000
Tic disorders	1	12.5	4	6.2	0.450
Trichotillomania	1	12.5	0	0	0.110
At least one diagnosis	4	50.0	43	66.2	0.444

**Table 7.** Lifetime comorbid disorders: comparison between OCD probands with and without a familial component

Patients with	Familial (n = 8)		Non-familial (n = 65)		Fisher's exact test, p
	n	%	n	%	
<b>Anxiety disorders</b>					
Panic disorder	0	0	5	7.7	1.000
Social phobia	0	0	8	12.3	0.586
Specific phobia	0	0	21	32.3	0.095
GAD	2	25.0	17	26.2	1.000
At least one anxiety disorder	2	25.0	34	52.3	0.261
<b>Mood disorders</b>					
Major depressive episode	1	12.5	16	24.6	0.672
Dysthymic disorder	0	0	7	10.8	1.000
Hypomanic episode	0	0	4	6.2	1.000
At least one mood disorder	1	12.5	27	41.5	0.143
<b>Other disorders</b>					
Substance-related disorders	0	0	3	4.6	1.000
Conversion disorder	0	0	1	1.5	1.000
Hypochondriasis	0	0	6	9.2	1.000
Body dysmorphic disorder	0	0	4	6.2	1.000
Anorexia nervosa	0	0	1	1.5	1.000
Bulimia nervosa	1	12.5	1	1.5	0.209
Depersonalization disorder	0	0	7	10.8	1.000
Tic disorders	2	25.0	4	6.2	0.127
Trichotillomania	1	12.5	1	1.5	0.209
At least one diagnosis	4	50.0	50	76.9	0.193

plain, at least in part, the discrepancies in the prevalence rates of familial OCD found in different studies.

In our study, we did not find an earlier disease onset in a subgroup of probands with a familial component as with the group from Milan [11] and from Yale [16]. Further research is needed in order to better clarify the relationship between familiarity and age at onset. However, it has to be underlined that the great majority of probands in these samples had an earlier age at onset (before 18 years of age). The low rate of OCD we found in the relatives of our patients (no relationship between familiarity and age at onset of the disorder) may reflect the fact that our sample was an adult sample with only a minority of cases (22%) having had disease onset prior to 18 years of age. In the study performed by Pauls et al. [16], for example, approximately half of the probands had a relative with OCD; his sample of patients, however, was very different from ours, as 82% of his OCD probands had an early onset of the disorder, that is prior to 18 years of age. This discrepancy between our findings and the findings of Pauls et al. [16], together with existing data suggesting phenotypic differences between early- and late-onset OCD [25], raise the question of whether OCD with onset in childhood or early adolescence is the same disorder as OCD with later onset, which seems to indicate that patients with early disease onset represent a distinct subgroup of OCD patients.

Concerning other phenomenological differences between familial and non-familial OCD probands, no socio-demographic or clinical differences were found between the two subgroups, except for the frequencies of somatic obsessions (0% of familial OCD probands vs. 36.9% of non-familial OCD probands). According to our data, the difference between the OCD probands with familiarity and the other OCD subjects was significant when the role of triggering events was investigated: both the actual number of events and the weighted scores were lower in familial OCD. In conclusion, our data seem to show that life events do play a minor role as precipitating factors in the onset of the familial subtypes of the disorder. A possible hypothesis to interpret these data would suggest that OCD with familial loading has a lower threshold for triggering events. However, when we applied a Bonferroni correction to our statistical analysis on life events, the difference between familial and non-familial cases only tended towards significance.

Our data need to be interpreted with caution because of the low number of subjects with a familial component; although we studied 74 OCD probands, we could only find 8 OCD patients with a familial component. From

this point of view, our sample was too small to generate a sufficient subgroup of OCD with a familial component. Thus, the power to detect significant differences in our study is also limited by the very unequal split between groups. Therefore, our results have to be considered exploratory and will need to be replicated; it is possible that augmenting the sample will show other significant differences that cannot be evidenced with the current sample size. In order to increase the power of the study, another option would be to oversample the familial group or to use either random or matched sampling within the non-familial group, reducing the inequality in group size when comparing key variables. In this view, our study reports the inability to detect potential familial differences rather than the absence of these differences.

With regard to life stress in the year prior to OCD onset, a main limitation of our study may be the long interval between the onset of the disorder and the semi-structured interview aimed at obtaining information on life events prior to disease onset. A possible bias of recall has to be kept in mind. However, no differences were found when considering the age at onset of the disorder between the two types of OCD (familial vs. non-familial) and the index age, so that we may assume that the same bias of recall would have affected the two groups. Moreover, in an attempt to evaluate if the long duration of the illness would have affected the ability to recall potentially triggering events prior to the OCD onset, we divided all our OCD probands into two groups: those with onset within 2 years from the interview ( $n = 13$ ) and those with onset more than 2 years prior to the evaluation ( $n = 60$ ). Twenty-five percent of the familial OCD probands had disease onset within 2 years from the interview versus 16.9% of non-familial OCD probands (Fisher's exact test:  $p = 0.626$ ). No differences were found between the two groups with regard to the mean number of life events, total score (all events), single highest event score, number of patients referring to life events and number of patients referring to severe life events.

Our findings regarding comorbidity with other axis I disorders were broadly consistent with those of previous research [13, 16] in showing that the population with familial OCD accounts for a higher percentage of tic disorders.

In conclusion, our results (1) confirm that there is a familial component in the expression of some forms of OCD (more than 10% of adult OCD probands) and (2) indicate that familial OCD patients are not characterized by peculiar clinical features, but appear to have a lower threshold for precipitating events.

## References

- 1 Lewis A: Problems of obsessional illness. *Proc R Soc Med* 1935;29:325-336.
- 2 Brown FW: Heredity in the psychoneuroses. *Proc R Soc Med* 1942;35:785-790.
- 3 Rudin E: Ein Beitrag zur Frage der Zwangskrankheit. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1953;191:14-15.
- 4 Kringlen E: Obsessional neurotics: A long-term follow-up. *Br J Psychiatry* 1965;111:709-722.
- 5 Lo WH: A follow-up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry* 1967;113:823-832.
- 6 Rosenberg CM: Familial aspects of obsessional neurosis. *Br J Psychiatry* 1967;113:405-413.
- 7 Insel T, Hoover C, Murphy DL: Parents of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 1983;13:807-811.
- 8 Rasmussen SA, Tsuang MT: Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:317-322.
- 9 McKeon P, Murray R: Familial aspects of obsessive compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1987;151:528-534.
- 10 Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL: Psychiatric disorders in first-degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-412.
- 11 Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E: Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Res* 1992;42:111-120.
- 12 Black DW, Noyes R Jr, Goldstein RB, Blum N: A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:362-368.
- 13 Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL: Tics and Tourette's disorder: A 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992;149:1244-1251.
- 14 Nicolini H, Weissbecker K, Mejia JM, Sanchez de Carmona M: Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Research* 1993;24:193-198.
- 15 Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MD, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:766-772.
- 16 Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF: A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
- 17 Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL: Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 1999;88:669-675.
- 18 Ronchi P, Abbruzzese M, Erzegovesi S, Diaferia G, Sciuto G, Bellodi L: The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in an Italian population. *Eur Psychiatry* 1992;7:53-59.
- 19 Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS: Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry* 1996;169:101-107.
- 20 Ravizza L, Maina G, Bogetto F: Episodic and chronic obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 1997;6:154-158.
- 21 Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R: A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:358-363.
- 22 Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB: *User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM III-R (SCID)*. Washington, American Psychiatric Press, 1990.
- 23 Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH: Scaling of life event. *Arch Gen Psychiatry* 1971;25:340-347.
- 24 Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G: The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:1229-1235.
- 25 Sobin C, Blundell ML, Karayiorgou M: Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2000;41:373-379.

# Management of treatment resistant obsessive-compulsive disorder

Algorithms for pharmacotherapy

---

U. ALBERT, C. BERGESIO, E. PESSINA, G. MAINA, F. BOGETTO

---

*Reprinted from* PANMINERVA MEDICA

Vol. 44 - No. 2 - Pag. 83-91 (June 2002)

---

EDIZIONI MINERVA MEDICA - TORINO

# Management of treatment resistant obsessive-compulsive disorder

## Algorithms for pharmacotherapy

U. ALBERT, C. BERGESIO, E. PESSINA, G. MAINA, F. BOGETTO

Treatment resistant OCD subjects, defined as those patients who undergo an adequate trial of SRI (clomipramine or SSRI) and do not respond or show unsatisfactory results, account for 40-50% of all patients. Once the appropriateness of the trial has been assessed, several options exist for the clinicians. If clomipramine or citalopram have been used, an appropriate strategy consists in giving the same drug intravenously. Double-blind studies exist on the efficacy of clomipramine IV, while data are missing for citalopram. Another option that should be considered first, although data are scarce, is the addition of a cognitive behavioral therapy, when available, in the forms of exposure and response prevention. When such options are not suitable or available, augmentation of the ongoing SRI with another compound represents the preferable strategy. Double-blind, placebo-controlled studies have shown the efficacy of adding pindolol (7.5 mg/d), risperidone (2 mg/d) and olanzapine (5-10 mg/d). Other agents have been proposed, but data emerging from double-blind studies were negative or contradictory. Another option available is switching from CMI to SSRI, or *vice versa*, or from SSRI to SSRI. Data regarding such treatment strategy, however, are highly preliminary, based on a couple of open label reports and on studies performed in treatment resistant depression. An unresolved question is whether augmentation should be preferred to switching. No data exist in OCD; a practical approach would suggest augmentation first, considering that response should be obtained faster than by switching compound. When all the available and effective strategies prove ineffective, clinicians should consider switching the patient to other compounds in monotherapy, such as ven-

*From the Anxiety and Mood Disorders Unit  
Department of Neurosciences, University of Turin, Turin, Italy*

lafaxine, sumatriptan, inositol, although research is strongly needed before conclusions on the efficacy of such compounds can be drawn.

**KEY WORDS:** Obsessive-compulsive disorder, drug therapy - Serotonin uptake inhibitors, therapeutic use - Serotonin uptake inhibitors, administration and dosage.

Obsessive-compulsive disorder (OCD) has been considered for years a treatment resistant disorder and it is only in the past 15 years that effective therapy has become available. Clomipramine (CMI) is the first drug that has been found to be effective in treating obsessions and compulsions; then, in the past decade, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been subjected to well-designed, randomized, double-blind, placebo-controlled trials and have been definitively shown to be effective in the acute treatment of OCD.<sup>1-9</sup> Approximately 65 to 70% of patients who receive medication for the first time and tolerate it will show at least a moderate and satisfactory response.<sup>10</sup>

Nevertheless, many patients either do not respond to these pharmacologic agents, or their response is unsatisfactory, or, finally, they can't tolerate the treatment.

In this article we will examine pharmacological

Received November 20, 2001.

Accepted for publication November 23, 2001.

Address reprint requests to: G. Maina, Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino, Via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy.

TABLE I.—*Treatment-resistant OCD: issues to be considered.*

Validity of OCD diagnosis
Adequacy of the trial:
— drug
— dosage
— duration
Compliance

strategies that clinicians may use in treatment-resistant OCD subjects.

### Definition of treatment-resistant OCD

Treatment resistant OCD patients are defined as those who undergo adequate trials of first-line therapies without deriving a satisfactory response.<sup>11</sup> However, there is no consensus on the definition of treatment-resistance and treatment-refractoriness: how many failed trials of medication are necessary before a patient with OCD can be termed treatment-resistant? Given the fact that literature reports are somewhat confusing and tend to use as synonymous resistance and refractoriness, we will try to differentiate, when possible, strategies applied in treatment-resistant subjects from strategies resulted effective in treatment-refractory patients and we will define as treatment-resistant patients who failed to respond to one first-line drug and as treatment-refractory subjects who have not responded to trials of at least 3 SRIs one of which CMI (although many authors refer to refractoriness when patients did not respond to at least 2 first-line drugs).

First-line treatment of OCD entails pharmacotherapy with serotonin reuptake inhibitors (SRIs: clomipramine and SSRIs — citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) and cognitive-behavior therapy.<sup>12</sup> We will focus on pharmacological treatments, even though clinicians must consider the opportunity of behavioral psychotherapy in OCD treatment.

Before defining a patient as resistant to pharmacological treatment, several issues have to be considered (Table I): first of all, clinicians have to be sure that the diagnosis of OCD is correct and that other symptoms are not incorrectly considered as obsessions or compulsions (*e.g.* ruminations occurring in various disorders, such as major depressive disorder or other anxiety disorders; repetitive stereotyped behaviors encountered in psychoses, organic mental disorders, impulse-control disorders, mental retarda-

TABLE II.—*Drug doses according to the Expert Consensus Guideline for the treatment of OCD.<sup>12</sup>*

Drugs	Dosage range (mg)	Average daily dose (mg)
Fluvoxamine	100-300	200
Fluoxetine	20-80	50
Clomipramine	100-300	200
Sertraline	75-225	150
Paroxetine	20-60	50

tion; obsessive concerns about body shape or ritualized eating behaviors in eating disorders, etc.). Then it is important to assess the adequacy of the therapeutic trials; has the patient been treated with a drug considered of first-line choice (clomipramine, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)? Has the patient been treated at the correct dosage or was he/she taking a dose below that considered necessary to obtain a response (adequate doses are, according to the Expert Consensus Guideline for the treatment of OCD: citalopram up to 80 mg/die, clomipramine up to 300 mg/die, fluoxetine up to 80 mg/die, fluvoxamine up to 300 mg/die, paroxetine up to 60 mg/die, sertraline up to 225 mg/die), (Table II)? Has he/she been maintained on treatment for the minimum period considered necessary, given the current state of the art in OCD therapy, at eliciting an appreciable response (at least 12 weeks)? And finally, has the patient been compliant with the therapy?

All these questions have to be ruled out in order to differentiate between treatment resistance and pseudo-resistance. Compromises in either of these areas could lead to inadequate response but represent a pseudo-resistance rather than a real resistance.

Once addressed all these questions and confirmed a condition of actual treatment resistance, several therapeutic options are available.

### Intravenous clomipramine or citalopram administration

The first alternative that one could consider is to give clomipramine intravenously, when CMI was the ongoing treatment. The rationale of using clomipramine given intravenously is to avoid first-pass metabolism, assuming that unsatisfactory response may be due to inadequate plasma levels of clomipramine or to low clomipramine/desmethylclomipramine ratio,

which is ordinarily around 1:2. Clomipramine is a comparatively pure serotonin reuptake inhibitor while desmethylclomipramine has mixed serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting effects. Manipulations that increase the CMI/DCMI ratio increase the relative potency of serotonin reuptake inhibition.<sup>13</sup> When possible, clomipramine plasma levels should be monitored, although no consensus has been reached on effective plasma levels in OCD treatment. Good clinical practice would be to reach plasma levels considered necessary to elicit a response in major depression, that is  $\geq 180$  ng/ml for the parent drug plus the desmethyl derivative.<sup>14</sup>

The strategy of switching clomipramine from oral to intravenous administration has been used with a good toleration and a rapid and dramatic relief of obsessional symptoms,<sup>15-17</sup> although the subsequent switch to oral clomipramine failed, at least in some patients, to maintain clinical improvement,<sup>18</sup> suggesting that some patients may benefit from an alternative route of administration of clomipramine and that this route of administration has to be continued in order to maintain therapeutic effects. This strategy could also apply to patients who could not tolerate oral clomipramine, and tolerated it intravenously.<sup>15, 16</sup> Recently, Fallon *et al.*<sup>16</sup> performed a double-blind study of IV clomipramine *versus* IV placebo in 54 patients who failed to respond to an adequate trial of oral clomipramine (adequate trial consisted of at least 8 weeks with at least 2 weeks at a dosage of 200 mg/die or more) or who could not tolerate oral clomipramine's side effects. Patients were randomly assigned to receive 14 infusions of either placebo or clomipramine, starting at 25 mg/die and increasing to 250 mg/die; IV clomipramine resulted to be more effective than IV placebo, confirming that the efficacy of IV clomipramine is not due to the placebo effect of a dramatic, invasive treatment.

Clinicians should consider that clomipramine IV may also be administered with a pulse loading regimen; in a study by Koran *et al.*<sup>19</sup> gradually increased doses were compared to pulse loaded dosages (pulse loading patients received 150 mg on day 1, 150 or 200 mg on day 2 and then were switched to oral clomipramine); the limit of this study is that it enrolled patients who had no prior exposure to effective treatments. Pulse loading completers had a rapid and dramatic response (mean Y-BOCS score decrease of 32% 5 days after pulse-loading). The evidence of a faster response

achieved with a pulse loading regimen allows clinicians to reach higher dosages when tolerated if a more rapid response is needed, without undue delay.

Citalopram is the only SSRI currently available in the intravenous formulation. No studies, however, have been performed with citalopram IV in the treatment of OCD subjects resistant to oral citalopram, but clinicians should consider the IV formulation before considering the patient unresponsive to citalopram.

### Augmentation

When the drug used as the first choice was not clomipramine or citalopram, or when the option of the IV administration is not suitable, one of the opportunities given to clinicians is to augment the SSRI with the addition of another therapeutic agent. Alternative augmentation strategies in patients showing no signs of improvement after an adequate trial of first-line drugs involve pharmacotherapy augmentation or augmentation with psychotherapy. This latter strategy consists in adding to the ongoing SRI treatment a cognitive-behavioral therapy (CBT), (the combination of exposure and response prevention — E/RP appears to be the optimal behavioral technique, eventually associated with cognitive therapy). The association of CBT should be considered if the patient shows little improvement after a course of SRI alone. Little data exist on such a treatment approach. Simpson *et al.*<sup>20</sup> used 17 sessions of E/RP to augment the response in 7 patients who remained symptomatic (Y-BOCS  $\geq 16$ ) despite an adequate 12-week trial of an SRI; the authors showed, although in an open-label manner, that CBT augmentation might lead to a significant degree in obsessive-compulsive symptoms.

When CBT is not available or the clinical picture requires a rapid relief of obsessive-compulsive symptoms, pharmacotherapy augmentation is called for. Pharmacotherapy augmentation consists in adding to the ongoing SRI therapy another drug. Several augmenting drugs have been studied, some of them in open label and others in double-blind conditions. Depending on the neurotransmitter system that we might want to act on, we can classify the augmentation strategies in serotonergic augmentation, dopaminergic augmentation (that is augmentation with agents acting on the dopaminergic system), or augmentation with drugs acting on different neurotransmitters.



### Pharmacotherapy augmentation: serotonergic augmentation

The first way of augmenting serotonergic reuptake inhibition is a combination therapy, and consists of associating two serotonergic compounds (usually CMI could be added to the ongoing SSRI trial, when a SSRI was used firstly, or *vice versa* an SSRI should be added when CMI was the first-choice drug used). Of all the SRIs, sertraline and citalopram, being characterized by the least inhibition of cytochrome P450, should be considered the first-choice drugs to associate to CMI. The rationale of combining two serotonergic compounds is not yet clear; one hypothesis is that the combination may be used to achieve adequate serotonergic reuptake inhibition without individual side effects being encountered; anyway the co-administration of SSRIs and tricyclics results in an increase of tricyclic plasma levels. Results of clinical trials support the efficacy of this strategy.<sup>21-23</sup> Moreover, at least according to our studies, the association of another serotonergic compound yields a greater response rate than the dosage augmentation of the drug used in monotherapy (one of our studies found that the association of sertraline 50 mg/die to clomipramine 150 mg/die yielded a greater reduction of the Y-BOCS score than the augmentation of the CMI dosage up to 250 mg/die, being also associated to fewer side effects).<sup>22</sup> However, all the aforementioned studies were performed in an open-label fashion and involved few patients per trial. Thus, data concerning the combination strategy should be viewed as preliminary.

In line with the idea of augmenting serotonergic transmission, several trials have been performed with the addition of lithium or buspirone to CMI or to an SSRI, but double-blind, placebo-controlled studies failed to confirm the efficacy of both strategies.<sup>24-27</sup> Fenfluramine, a serotonin releaser and reuptake inhibitor, has been found effective in open trials, but is no longer recommended because of cardiologic adverse events.<sup>28, 29</sup> Similarly, tryptophan, a serotonin precursor, has been used with some effect but its use is actually discouraged because of safety concerns (possible association with eosinophilia myalgia syndrome).<sup>30, 31</sup>

### Pharmacotherapy augmentation: dopaminergic augmentation

Dopaminergic augmentation consists in adding to the ongoing SRI a drug acting on the dopaminergic system. Good results have been obtained when the augmentation

was made with a low-dose typical neuroleptic. Typical neuroleptics studied are haloperidol and pimozide, which resulted effective in open label studies.<sup>32, 33</sup> Among the typical neuroleptics, however, only haloperidol has proved effective in a double-blind study: results from this double-blind, placebo-controlled study, moreover, indicated that responders to haloperidol addition are patients with a comorbid chronic tic disorder (such as Tourette's syndrome).<sup>34</sup> No double-blind studies have been performed with pimozide; results from the only open label study suggest that comorbid tics and schizotypal personality disorder (SPD) predict a positive response.<sup>32</sup>

Given the side-effect profile of typical neuroleptics, researchers have, in the last years, tried atypical ones as augmentation drugs: risperidone has been proved to be effective when added to an SRI in a series of open label reports (0.5-5 mg/die).<sup>22, 35-39</sup> Olanzapine has been less studied, but open-label reports of its efficacy in OCD patients emerged in the last 3 years.<sup>40-43</sup>

For risperidone, no predictors of treatment response have emerged, while only a study with olanzapine found that schizotypal personality disorder in comorbidity is predictive of a positive response to the augmentation strategy;<sup>41</sup> interestingly, to date it is not clear that positive response to risperidone or olanzapine addition requires the presence of comorbid tics. A preliminary response to that question emerges from a recent double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in 36 patients who failed to respond to 12 weeks of treatment with SRI:<sup>44</sup> results suggest that OCD patients with and without comorbid chronic tic or schizotypal personality disorder may respond to the addition of low-dose ( $2.2 \pm 0.7$  mg/d mean daily dose) risperidone to ongoing SRI therapy. The broader effects of risperidone on these diagnostic subtypes of OCD (with/without tics or SPD), compared with haloperidol and pimozide, may be due to the drug's potent 5-HT<sub>2A</sub> antagonism, in addition to D<sub>2</sub> blockade, which is particularly relevant at the relatively low dosages used in that study. Another double-blind study, that has been presented at the 5<sup>th</sup> International Obsessive-Compulsive Disorder Conference (IOCDC) held in Sardinia on 2001 but has not yet been published, involved the addition of olanzapine or placebo to the ongoing SRI therapy.<sup>45</sup> Patients in the olanzapine group showed a marked and significant decrease in Y-BOCS scores while patients in the placebo group remained non-responders. Again, no predictors of response were found, confirming the broader effects of atypical antipsychotics in OCD subjects.

### Pharmacotherapy augmentation: different drugs

Several drugs not acting on serotonergic or dopaminergic transmission have been proposed in treatment-resistant OCD patients: for some of them, that is clonidine, clonazepam, inositol, gabapentin, donepezil, lamotrigine, carbamazepine, evidences from literature data are inconclusive, based on open studies, and double-blind, placebo-controlled studies are strongly needed before conclusion regarding their efficacy can be drawn.<sup>33, 46-53</sup> The efficacy of inositol as an augmenting agent has also been investigated in a double-blind, placebo-controlled, crossover study,<sup>54</sup> but the inositol-SRI group failed to show significant differences when compared to the placebo-SRI group.

Thus, we can postulate that some patients could benefit from an augmentation with these agents, but augmentation with the aforementioned compounds should be tried only after having tried all the other strategies currently available and proved to be effective.

Different results have been obtained with pindolol, a  $\beta$ -adrenergic antagonist and presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> antagonist. In major depression, pindolol has a documented efficacy in shortening the response latency in depressed subjects;<sup>55-58</sup> however it failed to show an efficacy in well-documented resistant patients in 2 recent double-blind studies.<sup>59, 60</sup> Based on suggestions emerging from depression, 2 studies evaluated its potential use in OCD in double-blind conditions.<sup>61, 62</sup> Results from these studies were in the opposite direction compared to what has been found in depression: the Mundo's study concluded that adjuvant pindolol does not accelerate response in OCD patients while Dannon *et al.* concluded that pindolol, (2.5 mg t.i.d.) may augment the therapeutic effect of paroxetine in treatment-resistant OCD patients. Of interest is that patients enrolled in this double-blind study had not responded to at least 2 other serotonin reuptake inhibitors prior to the open label phase of paroxetine, to which they didn't respond: it was then a sample of treatment-refractory patients. Pindolol augmentation results in a potentiation of serotonergic transmission and thus might be better included in the serotonergic augmentation. That explains, perhaps, why it has been found effective in resistant OCD while other compounds mentioned in this paragraph have not.

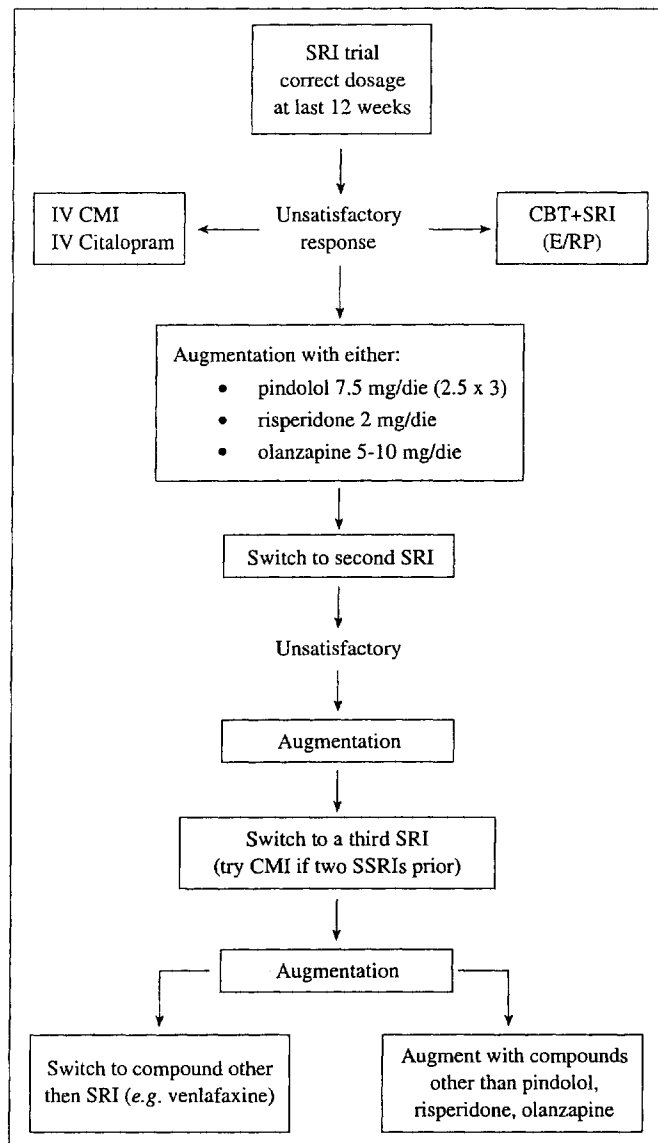


Fig. 1.—Algorithm for the management of treatment-resistant OCD. SRI: serotonin reuptake inhibitor; IV: intravenous; CMI: clomipramine; CBT: cognitive-behavioral therapy; E/RP: exposure and response prevention; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

### Summary of augmentation strategies: double-blind studies

To date, many of the agents proposed for augmentation and reviewed in the previous paragraphs have not been studied in double-blind conditions *versus* placebo. Of those that underwent such studies (lithium, buspirone, haloperidol, risperidone, olanzapine, pin-

olol, gabapentin, inositol), only haloperidol, risperidone, olanzapine and pindolol have proven effective.<sup>34, 44, 45, 62</sup> Considering the adverse side-effects profile of haloperidol, we suggest to augment primarily with pindolol 7.5 mg/die (2.5 mg t.i.d.), risperidone 2 mg/die, or olanzapine 10 mg/die (Fig. 1).

### Switching strategies

Apart from augmentation, the second option in case of unsatisfactory response to the first agent used in the treatment of OCD consists in switching to another serotonergic compound; generally, authors suggest to switch from SSRI to CMI or from CMI to SSRI,<sup>33,63-66</sup> although switching from an SSRI to another SSRI remains an issue uninvestigated. In depression, subjects intolerant of<sup>67, 68</sup> or not responsive to<sup>68-70</sup> one SRI have a 40 to 70% chance of responding to a second "classmate". In the two studies delimited to SRI non-responders, however, response rate was only 48%.

Data regarding switching strategies in OCD are highly preliminary: in an open study presented at the 10th IOCDC we observed that switching from clomipramine to an SSRI or *vice versa* yields higher response rates (33 to 40%) than switching from one SSRI to another (0 to 20%), (data reported in Koran and Axena).<sup>71</sup> The only published study to date that assessed the use of an SSRI (citalopram) in patients who had not responded to at least 2 trials with SSRI or clomipramine (treatment-refractory OCD) found that 4 OCD patients out of 18 showed a good therapeutic response;<sup>72</sup> this study, although performed in open label on a small sample, seems then to suggest that the resistance to one SSRI does not imply lack of response to SSRI as a whole class.

No double-blind studies exist on switching strategies in OCD; conclusions regarding the efficacy of such strategies should then be viewed as highly preliminary.

### Switching or augmentation?

Augmentation and switching strategies in resistant OCD (as well as in resistant depression) have never been directly compared. We can't then conclude that one strategy is better than the other; our decisions should be based on practical bases. According to our opinion, the augmentation strategies should be first con-

sidered: data deriving from double-blind studies exist supporting the efficacy of this treatment approach; moreover, augmenting the current treatment allows clinicians to obtain a rapid relief of symptoms, when the patients respond, while switching to another SRI implies the need to wait other 12 weeks before correctly evaluating the response.

A naturalistic comparison of switching *versus* augmentation strategies in depressed, treatment-resistant patients has recently been performed;<sup>73</sup> notwithstanding limitations of the study, authors suggest that, for patients who do not respond to an initial antidepressant trial, augmentation may be somewhat more effective than switching antidepressants, although the difference was not statistically significant. If the same would apply to resistant-OCD, our current practice of augmenting before switching the SRI would be strengthened.

### Other agents in monotherapy

The efficacy of other agents in monotherapy has yet to be determined. Several drugs other than the SRIs have shown some results; however, for some of them data from double-blind studies are missing, while for others results from different double-blind studies are contradictory: among them are venlafaxine, that proved to be effective in open-label studies but failed to differentiate from placebo in a double-blind trial of short duration;<sup>74-76</sup> the monoamine oxidase inhibitor (-MAOI) phenelzine, that was equally effective in a controlled trial *versus* clomipramine but less effective than fluoxetine in a double-blind study (although in the latter study proved very effective in a subgroup of patients with symmetry obsessions);<sup>77, 78</sup> clonazepam, equally effective *versus* clomipramine in one double-blind study but ineffective when used as adjuvant in a controlled study;<sup>47, 79, 80</sup> buspirone, effective in a 6-week double-blind study *versus* clomipramine<sup>81</sup> but ineffective in several other controlled studies when used as adjuvant;<sup>25-27</sup> sumatriptan, a 5-HT<sub>1D</sub> agonist resulted beneficial although not really effective in 3 severe, treatment-resistant patients<sup>82</sup> and inositol, that was found useful in a controlled cross-over design in 15 patients.<sup>83</sup>

For all the aforementioned compounds there is a need for better designed studies that will elucidate their potential use in the treatment of OCD; given the current state of the art, clinicians should consider the

use of these agents as one of the last approaches in patients who failed to respond to augmentation strategies and to several first-line drugs used in monotherapy or augmented with atypical antipsychotics or pindolol, that is in treatment-refractory patients.

For those exceptionally severe patients, who even didn't respond to CBT augmentation, neurosurgery in the form of internal capsulotomy may be of some benefit. The efficacy of the electroshock therapy (ECT) is more controversial: ECT may be helpful only in severely ill, treatment-refractory patients with associated depressive symptoms. However, neurosurgery and ECT should be restricted to patients who failed to respond to all the available treatment strategies, and whose lives are severely impaired by the disorder.

### Conclusions

In conclusions, based on a review of published articles on treatment-resistant OCD, we suggest the following algorithms for the management of subjects not responding to a first trial with an SRI given at correct dosage and for at least 12 weeks:

- 1) if clomipramine or citalopram are the first drugs used, try intravenous administration;
- 2) if CBT is available, consider adding E/RP sessions and, eventually, cognitive restructuring sessions;
- 3) before switching to another SRI, try augmentation with pindolol 7.5 mg/d, risperidone 2 mg/d or olanzapine 5-10 mg/d;
- 4) if the patient is still poor responsive to augmentation, switch from SRI to another SRI;
- 5) if response to the second SRI is unsatisfactory, consider again augmentation before switching to a third SRI (try clomipramine if the first two were SSRIs);
- 6) for treatment-refractory patients consider switching to venlafaxine or another drug other than SRI in monotherapy, or try augmentation with drugs different from pindolol, risperidone or olanzapine;
- 7) neurosurgery and ECT should be discouraged, and considered only for patients not responding to all the aforementioned trials and whose lives are very severely impaired.

### References

1. Clomipramine Collaborative Study Group. Efficacy of clomipramine in OCD: results of a multicenter double blind trial. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730-8.
2. Montgomery S, Bullock T, Fineberg N, Montgomery D. Selective serotonin reuptake inhibitors in OCD. *Clin Neuropsychopharmacol* 1992;15:255-6.
3. Tollefson G, Rampey A, Potvin J, Jenike MA, Rush AJ, Kominguez RA *et al*. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:559-67.
4. Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, White KL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:21-9.
5. Greist HJ, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L *et al*. Double-blind parallel comparison of 3 dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:289-95.
6. Greist HJ, Jenike MA, Robinson D. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Res* 1995;7:195-204.
7. Zohar J, Judge R. Paroxetine *versus* clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996;169:468-74.
8. Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(2):69-76.
9. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedergaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg, and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(2):75-86.
10. Rasmussen SA, Eisen LJ, Paro MT. Current issues in the pharmacologic management of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl):4-9.
11. Rauch SL, Jenike MA. Management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: concepts and strategies. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B, editors. *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1994.
12. March J, Frances A, Carpenter D, Kahn D, editors. *The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 4):1-70.
13. Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173(Suppl 35):64-70.
14. O'Reardon JP, Amsterdam JD. Overview of treatment-resistant depression and its management. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA, editors. *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001:30-45.
15. Warneke LB. Intravenous chlorimipramine therapy in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1989;34:853-9.
16. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S *et al*. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:918-24.
17. Koran LM, Faravelli C, Pallanti S. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(3):216-8.
18. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:396-401.
19. Koran LM, Pallanti S, Paiva RS, Quercioli L. Pulse loading *versus* gradual dosing of intravenous clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(2):121-6.
20. Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1999;60(9):584-90.
21. Simeon JG, Thatté S, Wiggings D. Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(3):285-90.

2. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):677-82.
3. Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999;14(2):101-6.
4. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:175-84.
5. Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bihari K, Bernstein SE, Murphy DL. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:11-8.
6. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bernstein SE, Murphy DL. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:818-21.
7. McDougle, Goodman WK, Leckman JF, Holzer JC, Barr LC, McCance-Katz E *et al.* Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:647-9.
8. Judd FK, Chua P, Lynch C, Norman T. Fenfluramine augmentation of clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1991;25:412-4.
9. Hollander E, DeCaria CM, Schneier FR, Schneier HA, Liebowitz MR, Klein DF. Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51:119-23.
10. Yayura-Tobias JA, Bhagavan HN. L-tryptophan in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1977;134(11):1298-9.
11. Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:1283-5.
12. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:652-4.
13. Jenike MA. Management of patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder. In: Pato MT, Zohar J, editors. *Current treatments of obsessive-compulsive disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press., 1991:135-55.
14. McDougle, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-8.
15. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:423-9.
16. McDougle CJ, Fleischman RL, Epperson CN, Wasylink S, Leckman JF, Price LH. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995;56:526-8.
17. Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:303-6.
18. Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:119-22.
19. Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A *et al.* Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:297-301.
20. Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999;60:524-7.
1. Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatr Res* 2000;96:91-8.
42. Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:514-7.
43. Francobandiera G. Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 2001;46(4):356-8.
44. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794-801.
45. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maimant KM *et al.* Augmentation of SSRI response in refractory OCD using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. Presented at the 5<sup>th</sup> IOCCD. Sardinia, Italy, March 29-April 1, 2001.
46. Hollander E, Fay M, Liebowitz MR. Clonidine and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:388-9.
47. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, Hill JL, Murphy DL. A controlled trial of clonazepam augmentation in OCD patients treated with clomipramine or fluoxetine. In: *New Research Program and Abstracts of the 145<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1992:82 (Abstract NR 144).
48. Leonard HL, Topol D, Bukstein O, Hindmarsh D, Allen AJ, Swedo SE. Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:792-4.
49. Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Martin J, Murphy DL. Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:480-1.
50. Hamlin CL, Fallon BA, Liebowitz MR. Donepezil in obsessive-compulsive disorder striatal subtypes: asymmetry phobic arrangers. In: *New Research Program and Abstracts of the 152<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999:15-20.
51. Seedat S, Stein DJ. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(6):353-6.
52. Kumar TC, Khanna S. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(3):527-8.
53. Iwata Y, Kotani Y, Hoshino R, Takei N, Iyo M, Mori N. Carbamazepine augmentation of clomipramine in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(7):528-9.
54. Fux M, Benjamin J, Belmaker RH. Inositol *versus* placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind, cross-over study. *Int J Psychopharmacol* 1999;2(3):193-5.
55. Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1996;15(3):217-22.
56. Bakish D, Hooper CL, Thornton MD, Wiens A, Miller CA, Thibaudeau CA. Rapid onset: an open study of the treatment of major depressive disorder with nefazodone and pindolol combination therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(2):91-7.
57. Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59:16-23.
58. Bordet R, Thomas P, Dupuis B. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Revue de Recherche et d'Experimentation Psychopharmacologique*. *Am J Psychiatry* 1998;155:1346-51.
59. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PD. Pindolol-augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:437-9.
60. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in

- depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:375-9.
61. Mundo E, Guglielmo E, Bellodi L. Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:219-24.
  62. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:165-9.
  63. Jenike MA. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, editors. *Obsessive-compulsive disorders: theory and management*. Chicago: Year Book Medical Publishing, 1990:249-82.
  64. Greist HJ. An integrated approach to treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;53(Suppl 4):38-41.
  65. Goodman WK, McDougle CJ, Barr LC, Aronson SC, Price LH. Biological approaches to treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl 6):16-26.
  66. Zohar J, Ayuso-Gutierrez JL, D'Haenen H. Treatment of obsessive-compulsive disorder: algorithms for pharmacotherapy. *Int J Psych Clin Pract* 1997;1:517-23.
  67. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995;56(1):30-4.
  68. Thase ME, Biomgren SL, Birkett HA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997;58(1):16-21.
  69. Joffe TR, Levitt AJ, Sokolov ST, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:114-5.
  70. Zarate CA Jr, Kando JC, Tohen M, Weiss MK, Cole JO. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *J Clin Psychiatry* 1996;57:67-71.
  71. Koran LM, Saxena S. Issues and strategies in treating refractory obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums* 2000;5(6 Suppl 4):24-31.
  72. Marazziti D, Dell'Osso L, Gemignani A, Ciapparelli A, Presta S, Di Nasso E *et al*. Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:215-9.
  73. Posternak MA, Zimmerman M. Switching *versus* augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:135-42.
  74. Rauch SL, O'Sullivan RL, Jenike MA. Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of ten cases. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(1):81-3.
  75. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu FA. Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(7):653-4.
  76. Albert U, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine *versus* clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001, submitted.
  77. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1261-4.
  78. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon JM. Clomipramine *versus* phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992;161:665-70.
  79. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clonazepam treatment of obsessions and compulsions. *J Clin Psychiatry* 1990;51(4):158-61.
  80. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(6):420-30.
  81. Pato MT, Pigott TA, Hill JL, Grover GN, Bernstein S, Murphy DL. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148(1):127-9.
  82. Stern L, Zohar J, Cohen R, Sasson Y. Treatment of severe, drug resistant obsessive-compulsive disorder with the 5-HT1D agonist sumatriptan. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(4):325-8.
  83. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153(9):1219-21.

# Venlafaxine Versus Clomipramine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Preliminary Single-Blind, 12-Week, Controlled Study

Umberto Albert, M.D.; Eugenio Aguglia, M.D.;  
Giuseppe Maina, M.D.; and Filippo Bogetto, M.D.

Received Oct. 18, 2001; accepted April 4, 2002. From the Anxiety and Mood Disorders Unit, Department of Neurosciences, University of Turin, Turin (Drs. Albert, Maina, and Bogetto) and the Psychiatric Clinic, University of Trieste, Trieste (Drs. Albert and Aguglia), Italy.

The authors report no financial affiliation or other relationship relevant to the subject matter of this article.

Corresponding author and reprints: Giuseppe Maina, M.D., Anxiety and Mood Disorders Unit, Department of Neurosciences, University of Turin, Italy, Via Cherasco 11 - 10126 Torino, Italy (e-mail: giuseppemain@hotmai.com).

**Background:** The objective of this study was to investigate, in a single-blind manner over a period of 12 weeks, the efficacy and tolerability of venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD).

**Method:** Patients with a DSM-IV diagnosis of OCD and a Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) score  $\geq 16$  were randomly assigned to receive venlafaxine, 225 to 350 mg/day (26 patients), or clomipramine, 150 to 225 mg/day (47 patients), for 12 weeks, with dosage adjustments according to tolerability and response to treatment. All patients were medication-free from at least 2 months prior to study enrollment. Efficacy measures were the YBOCS and the Clinical Global Impressions scale (CGI), which were completed at baseline and every 4 weeks. We defined responders as patients who had an improvement from baseline in YBOCS score of  $\geq 35\%$  and a CGI score  $\leq 2$ . An investigator who was blinded to patients' current medication administered rating scales independently. Moreover, patients were instructed not to reveal their current treatment to this investigator.

**Results:** Twenty-five patients in the venlafaxine group and 40 in the clomipramine group completed the 12-week trial. Responder rates at the end of the 12 weeks were 36% for venlafaxine (9/25) versus 50% for clomipramine (20/40) according to the visitwise analysis and 34.6% (9/26) for venlafaxine versus 42.6% (20/47) for clomipramine according to the last-observation-carried-forward analysis, with no statistically significant difference between the 2 drugs. Adverse experiences were reported by 61.5% of patients receiving venlafaxine (16/26) and by 91.5% of those receiving clomipramine (43/47).

**Conclusion:** Our results indicate that venlafaxine might be as efficacious as clomipramine in the acute treatment of OCD, with fewer side effects.

(*J Clin Psychiatry* 2002;63:1004-1009)

Serotonin reuptake inhibitors are effective treatments for obsessive-compulsive disorder (OCD); clomipramine, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline have been proved to be effective against obsessive and compulsive symptoms independent of their antidepressant activity. However, a proportion of patients (between 40% and 60%) fail to respond to pharmacologic treatment with a first-line antiobsessional agent. Moreover, although the newer drugs such as the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are generally considered to be safe and well tolerated, still a proportion of subjects do experience intolerable side effects and discontinue treatment prematurely. The search for new pharmacologic agents in the treatment of OCD stems from these considerations. However, no single drug acting on different neurotransmitter systems has yet proved its efficacy against obsessive-compulsive symptoms.

Venlafaxine is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor that is similar to clomipramine but lacks the latter drug's anticholinergic, antihistaminic, and  $\alpha$ -adrenergic blocking effects. Its efficacy and tolerability have been well demonstrated in the treatment of depression.

Initial case reports of patients treated with venlafaxine involved subjects with OCD resistant to other SSRIs or intolerant to their side effects. Zajecka and colleagues<sup>1</sup> described the case of a patient "refractory to other agents" that was treated with venlafaxine, 375 mg/day, and responded by week 5; however, they did not specify the response criterion used to assess the efficacy of venlafaxine. Ananth et al.,<sup>2</sup> a few years later, reported having treated 2 patients—"nonresponders or intolerant to SSRIs"—with venlafaxine, 150 mg/day, with success. Again, the authors did not describe in more detail the previous failed

treatment strategies with SSRIs and did not mention response criteria or duration of venlafaxine treatments. Another single case report was described by Grossman and Hollander<sup>3</sup>; they treated a patient intolerant to clomipramine and paroxetine alone with venlafaxine, 225 mg/day: 5 weeks after treatment initiation, the patient's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) score had fallen from 24 to 7, and the patient continued to show a positive response 10 months later. The same year, Rauch and colleagues<sup>4</sup> described a series of 10 patients (a combination of drug-naïve patients and nonresponders to previous SSRIs) treated with venlafaxine dosages between 150 and 375 mg/day (mean dose = 308 mg/day). They defined responders as patients who had an improvement in YBOCS score  $\geq 35\%$  versus baseline and a Clinical Global Impressions scale (CGI) score  $\leq 2$  at the end of the 12 weeks of treatment; according to these criteria, venlafaxine was effective in 3 patients. Of interest is that the 3 responders were all treatment-naïve patients, while the 7 nonresponders had a mean of 2.5 previous failed treatments.<sup>4</sup>

Additional evidence in favor of a potential antiobsessional efficacy of venlafaxine stems from a double-blind, placebo-controlled study of 30 patients (16 taking venlafaxine) conducted over a period of 8 weeks.<sup>5</sup> All patients taking venlafaxine were treated with 225 mg/day; response was assessed by means of the CGI-Improvement scale. Of the 30 patients, 8 (2 taking venlafaxine and 6 taking placebo) discontinued therapy. Venlafaxine proved beneficial in 6 patients, while in 3 subjects OCD symptoms remained unchanged and in 5 others OCD symptoms became worse. Although the CGI scores showed no significant difference between the group taking venlafaxine and the group taking placebo, there was a trend toward greater improvement in venlafaxine-treated patients for the 8 weeks of treatment. The authors concluded that the number of patients who might have benefited from treatment with venlafaxine would have been higher if the study had been carried out for a longer duration than was called for in the protocol (8 weeks) and if higher dosages of venlafaxine than that used (225 mg/day) had been employed. Another bias of this study is that the authors did not mention whether patients included had been previously treated for OCD or were drug-naïve.

The objective of the present study was to investigate, in a single-blind manner over a period of 12 weeks, the efficacy and tolerability of venlafaxine versus clomipramine in the acute treatment of OCD. Given the scarcity of data on venlafaxine in the treatment of OCD, we decided to perform a preliminary single-blind study comparing venlafaxine with clomipramine in patients with OCD who previously had never been treated for this condition. According to suggestions by Yaryura-Tobias and Neziroglu,<sup>5</sup> we chose a minimum target dose of 225 mg/day of venlafaxine and considered the possibility of higher dosages

(up to a maximum of 350 mg/day) for patients tolerating 225 mg/day and showing no sign of response. For clomipramine, no reports have been made of dose findings in OCD: although some patients have shown responses at doses as low as 75 mg/day, traditionally a dose in the range of 150 to 250 mg/day seems to be most effective.<sup>6</sup> On the basis of such considerations, a minimum target dose of 150 mg/day was chosen; patients tolerating this dose and not showing any sign of response were allowed to increase the dose to a maximum of 225 mg/day.

## METHOD

### Subjects

Participants were male or female outpatients, 18 years of age or older, who met DSM-IV criteria for a primary diagnosis of OCD. All patients' diagnoses were assessed by means of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)<sup>7</sup> criteria. Other inclusion criteria were as follows: (1) obsessive-compulsive symptoms had to have been present for at least 1 year prior to study entry; (2) patients had to have a YBOCS total score  $\geq 16$ ; and (3) a 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) score  $\leq 14$  at the baseline evaluation was required. A current diagnosis of major depressive disorder and/or a HAM-D score of 15 or greater, a present or previous diagnosis of schizophrenia or other psychotic disorders, or an organic brain syndrome or medical illness that would contraindicate the use of venlafaxine or clomipramine excluded potential subjects from the study. Pregnant or nursing women and women of childbearing potential not using adequate contraceptive measures were also excluded. Patients with OCD who were in treatment or who had been previously treated with serotonin reuptake inhibitors (clomipramine or SSRIs) for OCD were excluded from the study.

Patients were recruited from referrals to the Anxiety and Mood Disorders Unit of the University of Turin, Turin, Italy. Written informed consent was obtained for all patients prior to study enrollment after the procedure had been fully explained.

### Drug Administration

Patients were randomly assigned to receive venlafaxine, 225 to 350 mg/day (26 patients), or clomipramine, 150 to 225 mg/day (47 patients), for 12 weeks, with dosage adjustments according to tolerability and response to treatment. Patients were assigned to treatment with venlafaxine or clomipramine according to a treatment allocation ratio of 1 to 2.

The dosing schedules were as follows: patients receiving venlafaxine were started with a regimen of 25 mg t.i.d.; the dose was then titrated up to a minimum dose of 75 t.i.d.; patients tolerating this dose and showing no sign of response were allowed to take a maximum dose of



Table 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics of Patients Receiving Venlafaxine or Clomipramine<sup>a</sup>

Variable	Venlafaxine (N = 26)	Clomipramine (N = 47)	$\chi^2$	t	p Value
Males, N (%)	14 (53.8)	21 (44.7)	0.563	...	.453
Age, y	28.88 ± 7.66	30.09 ± 8.71	...	-0.588	.559
Age at onset, y	24.15 ± 8.52	24.51 ± 9.92	...	-0.154	.878
Duration of illness, y	4.73 ± 4.13	5.57 ± 4.79	...	-0.756	.452
YBOCS total score	25.00 ± 4.81	25.70 ± 5.07	...	-0.577	.566
CGI-S score	4.46 ± 0.99	4.57 ± 1.06	...	-0.447	.656

<sup>a</sup>Values shown as mean ± SD unless otherwise noted. Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale, YBOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

350 mg/day. Clomipramine was given initially at a dosage of 50 mg/day and increased by 50 mg/day every 2 days to a minimum daily dose of 150 mg; patients tolerating this dose and showing no sign of response were allowed to take a maximum dose of 225 mg/day.

The minimum daily doses of venlafaxine and clomipramine were reached at the end of the first week; if efficacy was insufficient and dose-limiting side effects were absent, dose escalation was permitted after a minimum of 4 weeks at the minimum daily doses and at 2-week intervals thereafter.

### Efficacy Measures

Treatment response was measured by the change from baseline to final value within the 12-week comparative phase of the study. The primary measures of efficacy were the YBOCS<sup>8-9</sup> total score and the CGI,<sup>10</sup> which were completed at baseline and every 4 weeks (T0, T1, T2, and T3). For the purpose of the present study, we defined responders as patients who had an improvement from baseline in YBOCS score of  $\geq 35\%$  and a CGI score  $\leq 2$ . An investigator who was blinded to patients' current medication administered the rating scales independently. Moreover, patients were instructed not to reveal their current treatment to this investigator.

All adverse experiences volunteered by the patient or observed by the investigator were recorded at each visit by means of the UKU Side Effect Rating Scale.<sup>11</sup> The occurrence of severe side effects (as defined by item 3 of the CGI "efficacy index"), lack of compliance (missing more than 3 consecutive doses of the drug), or withdrawal of patient consent were criteria for premature discontinuation from the study.

### Data Analysis

Treatment group comparisons of patient demographic characteristics and baseline severity measurements were done using a chi-square test and the Student t test. Statistical significance was defined as a 2-sided p value  $\leq .05$ . Mean YBOCS total score changes by time (week 12 - baseline) were analyzed within each group using the paired t test; mean changes from baseline were compared across the 2 groups using the unpaired t test. We used 2 different statistical methods to evaluate responders:

a visitwise statistical analysis and a last-observation-carried-forward (LOCF) analysis. Responder rates were compared across the 2 groups with the chi-square test.

## RESULTS

### Sample

Seventy-three patients referred to the Anxiety and Mood Disorders Unit of the University of Turin were included in the study. Twenty-six were assigned to receive venlafaxine and 47, clomipramine.

Twenty-five patients in the venlafaxine group and 40 in the clomipramine group completed the 12-week trial; 1 patient taking venlafaxine dropped out between T2 and T3 for inefficacy, while 7 subjects taking clomipramine dropped out before the end of the study, 3 before T1 and 2 before T2 for intolerance to side effects and 2 between T2 and T3 for inefficacy; of the 5 subjects who dropped out because of adverse effects, 3 withdrew for nausea/vomiting and 2 for orthostatic dizziness, dry mouth, and constipation occurring together.

No group differences in sex distribution, mean age, duration of illness, or YBOCS total score were found between the treatment groups (Table 1).

### Efficacy

For the patients who completed the trial, mean  $\pm$  SD daily dosages for the 2 treatment groups were as follows: 265.0  $\pm$  52.5 mg for venlafaxine and 168.1  $\pm$  28.9 mg for clomipramine.

Patients in both the venlafaxine and the clomipramine group showed a marked and significant improvement over the 12-week study period (paired t test for mean YBOCS total score at week 12 vs. baseline:  $t = 6.442$ ,  $df = 24$ ,  $p < .001$  for the venlafaxine group and  $t = 10.586$ ,  $df = 39$ ,  $p < .001$  for the clomipramine group). When the YBOCS obsession and compulsion subscores were examined both groups showed a significant improvement at week 12 compared with baseline (paired t test for mean YBOCS obsession subscore:  $t = 6.431$ ,  $df = 24$ ,  $p < .001$  for the venlafaxine group and  $t = 10.043$ ,  $df = 39$ ,  $p < .001$  for the clomipramine group; paired t test for mean YBOCS compulsion subscore:  $t = 4.391$ ,  $df = 24$ ,  $p < .001$  for the venlafaxine group and  $t = 7.704$ ,  $d = 39$ ,  $p < .001$

**Table 2. Mean Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) Scores at Baseline and During the Study Period: Visitwise Analysis**

YBOCS Score	Venlafaxine (N = 26)		Clomipramine (N = 47)		t test	p Value
	Mean	SD	Mean	SD		
<b>Baseline</b>						
Total	25.00	4.81	25.70	5.07	-0.870	.387
Obsessions	12.50	2.37	12.62	2.49	-0.196	.846
Compulsions	12.12	3.50	12.62	2.83	-0.665	.508
<b>Week 4</b>						
Total	23.65	4.46	22.80	5.47	0.678	.500
Obsessions	11.77	2.21	11.25	2.70	0.828	.410
Compulsions	11.88	2.39	11.55	2.83	0.512	.610
<b>Week 8</b>						
Total	19.12	6.73	21.19	5.53	-1.383	.171
Obsessions	9.42	3.24	10.60	2.85	-1.563	.123
Compulsions	9.69	3.54	10.55	2.80	-1.106	.273
<b>Week 12</b>						
Total	18.36	7.11	17.30	6.15	0.636	.527
Obsessions	9.08	3.50	8.55	3.10	0.638	.526
Compulsions	9.28	3.63	8.75	3.09	0.628	.532

**Table 3. Responders to a 12-Week, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial of Venlafaxine Compared With Clomipramine: Visitwise Analysis**

Visit	Venlafaxine		Clomipramine		$\chi^2$	p Value
	N/Total N	%	N/Total N	%		
Week 4	0/26	0	1/44	2.3	0.599	.439
Week 8	6/26	23.1	6/42	14.3	0.854	.355
Week 12	9/25	36.0	20/40	50.0	1.220	.269

for the clomipramine group). Moreover, improvement was evident for all YBOCS single items (e.g., time occupied by obsessive thoughts, interference) and was not related only to a decrease in the resistance score, indicating that improvement was not secondary to anxiety reduction.

Treatment with either venlafaxine or clomipramine produced statistically significant decreases in YBOCS total scores and obsession subscores from the week 4 visit onward, and the response profiles of the 2 drugs were similar (paired t test for mean YBOCS total score at week 4 vs. baseline:  $t = 3.367$ ,  $df = 25$ ,  $p = .002$  for the venlafaxine group and  $t = 8.760$ ,  $df = 43$ ,  $p < .001$  for the clomipramine group; paired t test for mean YBOCS obsession score at week 4 vs. baseline:  $t = 3.453$ ,  $df = 25$ ,  $p = .002$  for the venlafaxine group and  $t = 8.496$ ,  $df = 43$ ,  $p < .001$  for the clomipramine group). For the YBOCS compulsion subscore, a significant improvement from baseline was evident in the venlafaxine group from week 4 onward (paired t test at week 4 vs. baseline:  $t = 0.503$ ,  $df = 25$ ,  $p = .619$ ; paired t test at week 8 vs. baseline:  $t = 4.162$ ,  $df = 25$ ,  $p < .001$ ), while in the clomipramine group, a significant improvement was evident from week 4 onward (paired t test at week 4 vs. baseline:  $t = 3.916$ ,  $df = 43$ ,  $p < .001$ ). However, when examining by means of the unpaired t test, no differences between the 2 groups

**Table 4. Responders to a 12-Week, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial of Venlafaxine Compared With Clomipramine: Last-Observation-Carried-Forward Analysis**

Visit	Venlafaxine		Clomipramine		$\chi^2$	p Value
	N/Total N	%	N/Total N	%		
Week 4	0/26	0	1/47	2.1	0.561	.454
Week 8	6/26	23.1	6/47	12.8	1.296	.255
Week 12	9/26	34.6	20/47	42.6	0.440	.507

**Table 5. Side Effects Reported by More Than 5% of Patients (UKU Side Effect Rating Scale)**

Side Effect	Venlafaxine (N = 26)		Clomipramine (N = 47)		$\chi^2$	p Value
	N	%	N	%		
Orthostatic dizziness	6	23.1	7	14.9	0.766	.381
Reduced duration of sleep	5	19.2	7	14.9	0.229	.632
Nausea/vomiting	5	19.2	4	8.5	1.780	.182
Sleepiness/sedation	4	15.4	9	19.1	0.162	.687
Reduced salivation	3	11.5	16	34.0	4.403	.036
Constipation	2	7.7	17	36.2	7.051	.008
Asthenia	2	7.7	10	21.3	2.249	.134
No side effects	10	38.5	4	8.5	9.688	.002

at week 4 or 8 were detected in mean YBOCS compulsion subscores (see Table 2).

Table 2 shows mean YBOCS scores across time in the 2 treatment groups. No differences were detected between the 2 study groups in mean YBOCS total scores or obsession and compulsion subscores.

Responder rates ( $\geq 35\%$  improvement in YBOCS score vs. baseline and CGI score  $\leq 2$ ) across time are shown in Tables 3 and 4: no differences were detected at any time using either the visitwise or the LOCF statistical analysis.

### Adverse Experiences

Overall, adverse experiences were reported by 61.5% of patients receiving venlafaxine (16/26) and by 91.5% of those receiving clomipramine (43/47; percentages include patients who dropped out because of adverse events or noncompliance). The most common adverse experiences reported by more than 5% of patients are reported in Table 5.

### DISCUSSION

The aim of the present study was to investigate, in a single-blind manner over a period of 12 weeks, the efficacy and tolerability of venlafaxine versus clomipramine in the treatment of OCD.

Previous reports on the efficacy of venlafaxine in OCD patients showed a response rate of 30% at the end of a 12-week period<sup>4</sup> and a response rate of 37.5% at the end of an 8-week period.<sup>5</sup> These 2 studies, however, do not provide sufficient information: the study by Yaryura-Tobias and Neziroglu,<sup>5</sup> although performed under a

double-blind condition, was biased by the short duration and the lack of definite criteria for treatment response; the study by Rauch and colleagues,<sup>4</sup> which used definite and appropriate response criteria ( $\geq 35\%$  improvement in YBOCS score vs. baseline and CGI score  $\leq 2$ ), was performed in an open-label fashion and included a combination of drug-naïve patients and nonresponders to previous SSRI treatment; moreover, they used doses in a range between 150 and 375 mg/day, while Yaryura-Tobias and Neziroglu<sup>5</sup> suggested that effective venlafaxine doses are at least 225 mg/day.

On the basis of such considerations, we chose to perform a pilot study in a single-blind manner and in drug-naïve patients in order to provide information on the efficacy of venlafaxine in OCD patients; positive results might be considered indicative of the need for a large, double-blind, placebo-controlled study with venlafaxine. We chose clomipramine as the active comparator because of its well-established effectiveness in OCD and its similarity to venlafaxine in the dual action on norepinephrine and serotonin reuptake inhibition.

Overall, patients in both the venlafaxine and the clomipramine groups showed, in our study, a marked and significant decrease in mean YBOCS total scores over the 12-week study period. When mean YBOCS scores were examined at week 12, no differences were found between treatment groups; moreover, response rates at the end of the study were comparable for the venlafaxine and clomipramine groups. These response rates at the end of the 12 weeks (36% and 50% for venlafaxine and clomipramine, respectively, according to the visitwise analysis) are consistent with those generally reported for OCD patients. The difference in response rates between the venlafaxine and the clomipramine groups was smaller (34.6% vs. 42.5%, respectively) when we used the LOCF analysis, which takes into account dropout rates due to intolerance or inefficacy.

Given the equivalent efficacy of venlafaxine and clomipramine in the short-term treatment of OCD, the potential benefit of venlafaxine over clomipramine might be its more favorable safety profile. A higher percentage of patients treated with clomipramine in our study reported at least 1 side effect on the UKU Side Effect Rating Scale (91.5%) as compared with patients taking venlafaxine (61.5%), although the significant differences for more frequent individual side effects were restricted to "reduced salivation" and "constipation" only.

U.S. package labeling for clomipramine recommends a starting dose of 25 mg/day, and the higher starting dose of 50 mg/day employed in our study might have accounted for the higher rate of adverse events and early terminations because of intolerance to side effects that we found in our clomipramine group. However, the Expert Consensus Guideline for the Treatment of OCD<sup>12</sup> considers a starting dose of 50 mg/day to be adequate. Moreover,

50 mg/day has been the starting dose of clomipramine in other comparative studies in OCD.<sup>13,14</sup> Our dropout rate in the clomipramine group is similar to the 13.3% early discontinuation rate in the study by Freeman et al.<sup>13</sup> and lower than the rate of 26% found by Bisslerbe and colleagues.<sup>14</sup> Comparative studies that used a 25-mg/day starting dose<sup>15,16</sup> found similar dropout rates: Zohar and Judge<sup>15</sup> started with 25 mg/day for the first 3 days, maintained 50 mg/day for 14 days, and then allowed upward titration according to study investigators; 17% of patients reported adverse experiences leading to withdrawal from the study. Koran and colleagues,<sup>16</sup> in another double-blind, comparative study, reached 100 mg/day at the end of week 2, starting with 25 mg/day for the first 4 days; 16.7% of patients taking clomipramine dropped out before the end of the study because of treatment-emergent adverse experiences. These data suggest that the starting dose of clomipramine does not play a major role in the tolerability of clomipramine treatment.

In conclusion, our results indicate that venlafaxine might be as efficacious as clomipramine in the acute treatment of drug-naïve patients with OCD, with fewer side effects. Our study, however, should be considered preliminary and only suggestive of a potential antiobsessive property of venlafaxine; only large double-blind and placebo-controlled studies will elucidate the potential efficacy of venlafaxine in the acute treatment of OCD. Given the positive results of our study, such studies are strongly recommended.

*Drug names:* citalopram (Celexa), fluoxetine (Prozac and others), fluvoxamine (Luvox), paroxetine (Paxil), sertraline (Zoloft), venlafaxine (Effexor).

## REFERENCES

1. Zajecka JM, Fawcett J, Guy C. Coexisting major depression and obsessive-compulsive disorder treated with venlafaxine [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:152-153
2. Ananth J, Burgoyne K, Smith M, et al. Venlafaxine for treatment of obsessive-compulsive disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1995;152:1832
3. Grossman R, Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine [letter]. *Am J Psychiatry* 1996;153:576-577
4. Rauch SL, O'Sullivan RL, Jenike MA. Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of ten cases [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:81-83
5. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu FA. Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:653-654
6. Schindler KM, Tortora Pato M. Clomipramine. In: Tortora Pato M, Zohar J, eds. *Current Treatments of Obsessive-Compulsive Disorder*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2001:19-37
7. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)*. New York, NY: Biometric Research, New York State Psychiatric Institute; 1995
8. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, 1: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011
9. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, 2: validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-1016
10. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976:218-222

1. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU Side Effect Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(suppl 334):1-100
2. Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 4):1-72
3. Freeman CPL, Trimble MR, Deakin JFW, et al. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multi-center, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 1994;55:301-305
4. Bisslerbe JC, Lane RM, Flament MF, and the Franco-Belgian OCD Study Group. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1997;12:82-93
5. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996;169:468-474
6. Koran LM, McElroy SL, Davidson JRT, et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:121-129

Reprinted from *The Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 63, No. 11, pp. 1004-1009, 2002.

Subject to all notices and disclaimers contained in main volume.

# Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?

Giuseppe Maina, Umberto Albert, Simona Ziero and Filippo Bogetto

The aim of the present study was to retrospectively review the charts of obsessive-compulsive disorder (OCD) patients who responded to the addition of an antipsychotic to the serotonin reuptake inhibitor (SRI), and who subsequently discontinued the antipsychotic, in order to evaluate whether antipsychotic discontinuation resulted in a relapse of the disorder.

Charts of patients with a principal diagnosis of OCD (DSM-IV) treated with pharmacotherapy were reviewed in order to select patients who: (i) did not respond to a trial with a first-line drug (clomipramine or a selective SRI); (ii) received an antipsychotic at low doses (haloperidol, pimozide, risperidone or olanzapine) in order to potentiate the SRI; (iii) responded to this augmentation strategy; and (iv) discontinued the antipsychotic drug for any reason while continuing the SRI at the same dose. Relapse was defined as a worsening of Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) total score  $\geq 35\%$  with respect to last evaluation before antipsychotic discontinuation or, for patients with a Y-BOCS  $< 16$  at the end of the combination period, as a Y-BOCS total score  $\geq 16$  at any time after antipsychotic discontinuation.

## Introduction

Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) entails serotonin reuptake inhibitors (SRIs, clomipramine; selective SRIs, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) as first-line interventions (The Expert Consensus Guideline for the Treatment of OCD, March *et al.*, 1997). However, many patients with OCD do not benefit from standard treatments with SRIs; this proportion of patients may be estimated as approximately 40% to 50% of all subjects who are initially treated with these agents.

Several options exist in treating resistant patients (intravenous administration should be considered first for drugs such as clomipramine and citalopram which have the i.v. formulation). Two major approaches might be identified: (i) augmentation with cognitive-behavioural treatment (CBT) in the form of exposure and response prevention and/or cognitive restructuring, or with serotonergic or dopaminergic compounds; and (ii) the switch to a second first-line agent.

One of the most studied approaches is dopaminergic augmentation, which consists the addition of a compound

According to our definition of relapse, 15 patients out of 18 (83.3%) relapsed after antipsychotic discontinuation, with a mean worsening of symptoms of  $6.6 \pm 1.7$  points in the Y-BOCS total score. Thirteen patients out of the 15 who relapsed did so by week 8 after discontinuation. Two subjects relapsed at the end of the 1-year study.

Although retrospective, our study provides initial evidence that antipsychotic augmentation has to be maintained for patients who respond to this strategy, because the vast majority of subjects who discontinue the antipsychotic relapse within 2 months. *Int Clin Psychopharmacol* 18:23-28 © 2003 Lippincott Williams & Wilkins.

International Clinical Psychopharmacology 2003, 18:23-28

Keywords: obsessive-compulsive disorder, SRI, antipsychotic, discontinuation

Anxiety and Mood Disorders Unit, University of Turin, Italy, Via Cherasco, Turin, Italy.

Correspondence and requests for reprints to Giuseppe Maina, Anxiety and Mood Disorders Unit, Department of Neuroscience, University of Turin, Via Cherasco 11-10126 Torino, Italy Tel: +39 011 633 5425; fax: +39 011 673 473; e-mail: giuseppemaina@hotmail.com

acting on the dopaminergic system to the ongoing SRI. Good results have been obtained when this augmentation was made with a low-dose typical neuroleptic (haloperidol, for which a double-blind study exists, and pimozide) (Delgado *et al.*, 1990; McDougle *et al.*, 1990, 1994).

Given the side-effect profile of typical antipsychotics, researchers have also tried atypical ones as augmentation drugs. Risperidone, olanzapine and, more recently, quetiapine at low doses were shown to be effective in a series of open-label reports (Jacobsen, 1995; McDougle *et al.*, 1995; Ravizza *et al.*, 1996; Saxena *et al.*, 1996; Stein *et al.*, 1997; Weiss *et al.*, 1999; Bogetto *et al.*, 2000; Koran *et al.*, 2000; Pfanner *et al.*, 2000; Francobandiera *et al.*, 2001; Atmaca *et al.*, 2002; Mohr *et al.*, 2002). A recent double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in 36 patients who failed to respond to 12 weeks of treatment with an SRI confirmed the efficacy of this treatment strategy: risperidone was significantly better than placebo beginning at week 5 and continuing at week 6 (end of the study) (McDougle *et al.*, 2000). Another double-blind study involved the addition of olanzapine or placebo to the ongoing SRI therapy: 46% of subjects who received olanzapine responded to this

augmentation strategy compared to none in the placebo group (Bystritsky *et al.*, 2001; Hollander *et al.*, 2002). All of the studies evaluating the addition of an antipsychotic in resistant OCD lasted 6–8 weeks; only one study followed up patients for 12 weeks (Bogetto *et al.*, 2000). We are unaware of any study that has followed patients for a longer period of time.

A question that remains unresolved to date is how long should a clinician maintain the antipsychotic augmentation in patients who responded to this strategy. In other words, is an antipsychotic at low doses only necessary in order to elicit a response or is it also necessary in order to maintain it? Another way of looking at the same problem is to examine whether the discontinuation of the antipsychotic in patients who responded to this strategy is associated with a worsening of obsessive–compulsive symptoms.

The aim of the present study was to evaluate retrospectively whether antipsychotic discontinuation resulted in a relapse of OCD in patients who responded to this augmentation strategy.

## Methods

Charts of patients with a principal diagnosis of OCD treated with pharmacotherapy at the Anxiety and Mood Disorders Unit of the University of Turin were reviewed in order to select patients who: (i) did not respond to a trial with a first-line drug (clomipramine or selective SRI); (ii) received an antipsychotic drug at low doses in order to potentiate the SRI; (iii) responded to this augmentation strategy; and (iv) discontinued the antipsychotic drug for any reason while continuing the SRI at the same dose.

Patients with a present or previous diagnosis of schizophrenia or other psychotic disorders, an organic brain syndrome or other cognitive disorders were excluded.

### Treatment resistance

OCD patients (DSM-IV diagnosis, confirmed by means of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders–SCID) with a baseline Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (Y-BOCS) score greater or equal to 16 must have been treated with one of the following drugs: clomipramine, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine or sertraline. The SRI should have been administered in monotherapy for at least 8 weeks at the following minimal doses: clomipramine 100 mg, citalopram, 20 mg, fluoxetine 40 mg, fluvoxamine 100 mg, paroxetine 40 mg, sertraline 50 mg. Fixed-dose studies have been performed for citalopram, fluoxetine, paroxetine and sertraline, indicating these doses as the minimal effective doses (doses that significantly differed from placebo) (Montgomery *et al.*, 1993; Wheadon *et al.*,

1993; Tollefson *et al.*, 1994; Greist *et al.*, 1995; Montgomery *et al.*, 2001); for clomipramine and fluvoxamine, no reports have been made of dose findings in OCD. We then considered the minimal effective doses indicated by the Expert Consensus Guideline for the Treatment of OCD: 100 mg for both compounds (March *et al.*, 1997).

In order to enter this study, we considered only those patients who were administered at least another Y-BOCS apart from that administered at baseline. Treatment resistance was defined as the failure to achieve a reduction in the Y-BOCS total score greater or equal to 35% at the end of this phase of treatment with respect to baseline.

### Antipsychotic augmentation

Based on a review of the literature, the following antipsychotics were considered appropriate for treating patients not responding to SRIs: haloperidol, pimozide, olanzapine and risperidone. For haloperidol and risperidone, double-blind, placebo-controlled studies exist demonstrating their efficacy in patients with resistant OCD (McDougle *et al.*, 1994, 2000); pimozide and olanzapine have been shown in open-label studies to be effective in reducing obsessive–compulsive symptoms in patients not responding to SRIs. Preliminary results from a double-blind study comparing olanzapine and placebo addition to SRIs were presented at the Fifth International Obsessive–Compulsive Disorder Conference held in Italy in, 2001 (Bystritsky *et al.*, 2001; Hollander *et al.*, 2002).

### Response to antipsychotic augmentation

Response was *a priori* defined as a reduction in Y-BOCS total score  $\geq 35\%$  with respect to baseline (beginning of the trial with SRIs). According to this definition of response, we considered only those patients who had been administered the minimum of a Y-BOCS during the augmentation phase in order to quantify the degree of the response. Patients who responded according to the clinical judgement of the authors, but who did not have a Y-BOCS to confirm the response, were systematically excluded from the study.

### Antipsychotic discontinuation

In the present study, we selected patients who discontinued the antipsychotic for any reason and maintained the SRI at the same dose as before. We deliberately excluded patients who discontinued the antipsychotic and simultaneously tapered down the SRI dose as we aimed to focus our attention on the antipsychotic discontinuation.

Charts selected on the basis of these criteria were reviewed by the authors in order to evaluate: (i) whether antipsychotic discontinuation resulted in a worsening of OCD, and (ii) time to worsening of symptoms for

patients eventually relapsed. Relapse was defined as a worsening of Y-BOCS total score  $\geq 35\%$  with respect to last evaluation before antipsychotic discontinuation or, for patients with a Y-BOCS  $< 16$  at the end of the combination period, as a Y-BOCS total score  $\geq 16$  any time after antipsychotic discontinuation. Patients were followed-up for at least 1 year. We deliberately excluded from the present study patients who were lost to follow-up before that time frame for reasons other than a relapse.

## Results

We selected 18 charts of patients who responded to the antipsychotic augmentation, discontinued the antipsychotic while maintaining the SRI at the same dose and were followed-up for at least 1 year. Demographic and clinical data of these patients are reported in Table 1. Table 2 reports Y-BOCS total scores at baseline ( $t_0$ ), at the end of the treatment with a SRI ( $t_1$ ), before ( $t_2$ ) and after ( $t_3$ ) antipsychotic discontinuation; all patients showed at least a 35% reduction in Y-BOCS total score at  $t_2$  compared to  $t_0$ . Moreover, 10 subjects scored less than 16 at  $t_2$ , which indicates a subclinical OCD.

According to our definition of relapse, 15 patients out of 18 (83.3%) relapsed after antipsychotic discontinuation, with a mean worsening of symptoms of  $6.6 \pm 1.7$  points in the Y-BOCS total score ( $44.6 \pm 4.8\%$ ) with respect to  $t_2$ . Thirteen patients out of the 15 who relapsed did so by week 8 after discontinuation. Two subjects relapsed at the end of the 1-year study.

## Discussion

Treatment resistant patients with OCD account for 40% to 50% of all subjects who are initially treated with a SRI. Current algorithms for the treatment of resistant patients involve two major approaches: (i) augmentation with CBT or with a compound acting on the serotonergic or dopaminergic system, or (ii) the switch to a second first-line agent (Jenike, 1998; McDougle and Walsh, 2001; Albert *et al.*, 2002; Hollander *et al.*, 2002).

This second approach has received little attention from researchers (Pallanti *et al.*, 1999; Marazziti *et al.*, 2001) and no double-blind study has been reported in the literature. Concerning augmentation with CBT, only one study has

Table 1 Characteristics of the sample

Patient	Age (years)	Sex	Age of onset (years)	SRI trial			Antipsychotic			Reason for discontinuation	Relapsed (when)
				Drug	Dose (mg/day)	Duration (weeks)	Drug	Dose (mg/day)	Duration (weeks)		
1	34	M	32	Fluvoxamine	300	12	Risperidone	2	8	Rigidity (P)	Yes, after 4 weeks
2	16	M	14	Fluvoxamine	300	24	Olanzapine	5	24	Weight gain	Yes, after 8 weeks
3	21	M	15	Clomipramine	150	12	Risperidone	1	6	Anxiety (P)	Yes, after 2 weeks
4	61	M	48	Clomipramine	150	8	Pimozide	1	52	Physician decision	Yes, after 50 weeks
5	32	M	25	Fluvoxamine	300	8	Olanzapine	5	4	Weight gain (P)	Yes, after 2 weeks
6	24	F	19	Fluvoxamine	300	12	Pimozide	1	8	Somnolence (P)	No
7	56	F	31	Clomipramine	150	8	Olanzapine	5	76	Physician decision	No
8	46	F	39	Fluvoxamine	300	8	Olanzapine	5	16	Weight gain (P)	Yes, after 2 weeks
9	57	F	20	Clomipramine	150	40	Olanzapine	5	12	Confusion (P)	Yes, after 4 weeks
10	45	F	19	Clomipramine	100	16	Olanzapine	5	16	Physician decision	Yes, after 8 weeks
11	50	F	34	Fluvoxamine	300	12	Risperidone	1	4	Erythema (P)	Yes, after 50 weeks
12	68	F	53	Fluvoxamine	300	8	Risperidone	2	8	Patient decision	Yes, after 4 weeks
13	49	F	25	Paroxetine	60	8	Pimozide	2	36	Patient decision	Yes, after 8 weeks
14	26	F	23	Paroxetine	40	8	Risperidone	2	8	Weight gain (P)	No
15	23	F	23	Fluoxetine	60	36	Risperidone	1	4	Weight gain	Yes, after 4 weeks
16	32	F	29	Paroxetine	60	52	Risperidone	2	12	Weight gain	Yes, after 3 weeks
17	31	M	24	Paroxetine	60	12	Olanzapine	5	12	Patient decision	Yes, after 2 weeks
18	31	F	27	Fluvoxamine	200	24	Olanzapine	5	24	Patient decision	Yes, after 2 weeks

(P), patient decision.

Table 2 Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale total scores

Patient	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>
1	36	28	18	26
2	36	30	21	30
3	34	27	20	27
4	32	28	15	24
5	26	24	15	21
6	33	27	17	15
7	30	28	14	11
8	22	21	12	18
9	18	16	9	16
10	32	23	16	25
11	21	16	12	18
12	31	27	17	23
13	26	24	16	22
14	30	28	16	17
15	28	20	15	22
16	19	16	11	17
17	20	17	13	16
18	27	20	15	19

t<sub>0</sub>, Baseline; t<sub>1</sub>, end of the SRI treatment; t<sub>2</sub>, before antipsychotic discontinuation; t<sub>3</sub>, after antipsychotic discontinuation.

been reported. Simpson *et al.* (1999) used 17 sessions of exposure and response prevention to augment the response in seven patients who remained symptomatic (Y-BOCS  $\geq 16$ ) despite an adequate 12-week trial with an SRI; the authors showed, albeit in an open-label manner, that CBT augmentation might lead to a significant reduction in obsessive-compulsive symptoms.

When CBT is not available, or the clinical picture requires the rapid relief of obsessive-compulsive symptoms, pharmacotherapy augmentation is required. Pharmacotherapy augmentation consists of adding another drug to the ongoing SRI therapy. Several augmenting drugs have been studied, some of them in open-label and others in double-blind conditions. Among compounds tested in double-blind conditions (lithium, buspirone, inositol, pindolol and antipsychotics) (McDougle *et al.*, 1991; Pigott *et al.*, 1991, 1992; Grady *et al.*, 1993; McDougle *et al.*, 1993; Fux *et al.*, 1999; Dannon *et al.*, 2000), only the antipsychotics haloperidol, risperidone and olanzapine have shown to be effective in treating resistant OCD at low doses (McDougle *et al.*, 1994, 2000; Bystritsky *et al.*, 2001), although haloperidol addition was beneficial only in patients with comorbid tic disorder. Approximately 40% to 60% of patients respond to this augmentation strategy; and the response may emerge as early as 3 weeks after the addition of the antipsychotic, and usually not later than 6 weeks after.

There are no reports on the efficacy of antipsychotic augmentation over the long term. Moreover, it remains to be determined whether antipsychotics are necessary in order to maintain the response and what happens to patients who responded to this strategy and discontinue the antipsychotic while maintaining the SRI at the same dose.

The aim of the present study was to review retrospectively the charts of OCD patients who responded to the addition of an antipsychotic to the current SRI, and who subsequently discontinued it, in order to evaluate whether antipsychotic discontinuation resulted in a relapse of the disorder. We deliberately excluded patients with a lifetime comorbid psychotic disorder, in order to ensure that antipsychotic augmentation was effective in specifically treating obsessive-compulsive symptoms.

Eighteen patients were selected; they responded to a combination of SRI (clomipramine, fluvoxamine, paroxetine) and antipsychotic (pimozide, risperidone, olanzapine) as demonstrated by a reduction of the Y-BOCS greater or equal to 35% with respect to baseline, and discontinued the antipsychotic mainly because of their reporting of side-effects. Fifteen patients (83.3%) relapsed, mainly within 2 months of discontinuation (13 patients). Two patients relapsed at the end of the 1-year follow-up period.

The small sample size prevented us from statistically examining the relationship between duration or type of antipsychotic augmentation and relapse rate or time to relapse. Our impression is that no such relationship exists, although it is noteworthy that one of the three patients who did not relapse took olanzapine for 18 months before discontinuing it. This might suggest that a longer duration of the augmentation would have prevented some patients from relapsing after discontinuation, although other subjects in the present study did relapse after 6 months or 1 year of antipsychotic augmentation (patients 2, 4, 13 and 18).

Our retrospective chart review demonstrated that the majority of patients who discontinued the antipsychotic relapsed; this relapse occurred for the most part within the first 2 months from discontinuation. Our report seems to suggest that patients with OCD who are resistant to SRIs, and who respond to the augmentation with low-dose antipsychotics, should be maintained on this combination strategy in order to prevent relapses, even for long periods of time. If a patient discontinues the antipsychotic, the clinician should be aware that the probability of a relapse is higher in the 2 months following discontinuation, after which it subsequently drops down considerably.

Discontinuation symptoms are sometimes compared with relapses in other conditions. Discontinuation symptoms are usually reported to occur during the first week and to subside in the second week. In this study, no relapses occurred in the first 2 weeks and any contribution of discontinuation symptoms to the relapses observed is thought to be minimal.



though the majority of patients relapsed after antipsychotic discontinuation, three subjects did not, suggesting that, for some patients, antipsychotic medication is not necessary to maintain the clinical response. Further studies should be carried out to evaluate this proportion of patients who can safely discontinue the antipsychotic, and possibly to evaluate characteristics of such patients. Another interpretation of these data is that the three patients did not actually respond to antipsychotic augmentation but to SRIs alone, and that antipsychotic withdrawal did not result in a relapse of obsessive-compulsive symptoms. Two of the three subjects who did not relapse had an antipsychotic added to the current SRI after only 8 weeks. It is possible that these subjects could have responded to an SRI alone if a longer period of time had elapsed before antipsychotic augmentation.

The main limitation of our study resides in its retrospective nature. The results should therefore be viewed as preliminary and as suggestive for future investigations. Another bias of the present report is that at least some patients selected (six subjects) received antipsychotic augmentation after only 8 weeks of SRI treatment; according to a proper definition of treatment resistance, these patients could not be classified as resistant to SRIs. However, it is not unusual that patients who do not manifest any signs of response at week 8 might receive an antipsychotic at low dose in order to potentiate the response. Moreover, the majority of patients who received the antipsychotic at week 8 relapsed at the discontinuation of the antipsychotic. This supports our impression that their response could be attributed to the antipsychotic augmentation.

Given the retrospective nature of our study, we do not know whether patients who did not respond to clomipramine 150 mg, paroxetine 40 mg or 60 mg, and fluvoxamine 200 mg would have responded to higher doses of the same drugs. However, in some of these patients, doses could not be titrated upwards due to emerging side-effects.

Although retrospective, our study provides initial evidence that antipsychotic augmentation has to be maintained for patients who responded to this strategy, as the majority of subjects who discontinue the antipsychotic relapse within 2 months.

## References

- Bert U, Bergesio C, Pessina E, Maina G, Bogetto F (2002). Management of treatment resistant obsessive-compulsive disorder: algorithms for pharmacotherapy. *Panminerva Medica* 44:83-91.
- Chen M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O (2002). Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 17:115-119.
- Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S (2000). Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 96:91-98.
- Bystritsky A, Ackerman A, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, Saxena S (2001). Augmentation of SSRI response in refractory OCD using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. Presented at the *Fifth International Obsessive-Compulsive Disorders Conference*, Sardinia, Italy, 29 March to 1 April.
- Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J (2000). Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 10: 165-169.
- Delgado PL, Goodman WK, Price LH, Heninger GR, Chamey DS (1990). Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 157:762-765.
- Francobandiera G (2001). Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 46:356-358.
- Fux M, Benjamin J, Belmaker RH (1999). Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind, cross-over study. *Int J Psychopharmacol* 2: 193-195.
- Grady TA, Pigott TA, L'Eureux F, Hill JL, Bernstein SE, Murphy DL (1993). Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 150:818-821.
- Greist HJ, Chouinard G, DuBoff E, Halarist A, Kim SW, Koran L, et al. (1995). Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52:289-295.
- Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. (2002). Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 63(suppl. 6):20-29.
- Jacobsen FM (1995). Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 56:423-429.
- Jenike MA (1998). Drug treatment of obsessive-compulsive disorders. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, (editors): *Obsessive-Compulsive Disorders. Practical Management*. 3rd edn. St Louis: Mosby; pp. 469-532.
- Koran LM, Ringold AL, Elliott MA (2000). Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 61:514-517.
- Marazziti D, Dell'Osso L, Gemignani A, Ciapparelli A, Presta S, Nasso ED, et al. (2001). Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study. *Int Clin Psychopharmacol* 16:215-219.
- March J, Frances A, Carpenter D, Kahn D (1997). The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 58(Suppl. 4):1-64.
- McDougle CJ, Walsh KH (2001). Treatment of refractory obsessive-compulsive disorder. In: Fineberg N, Marazziti D, Stein DJ (editors): *Obsessive-Compulsive Disorder: A Practical Guide*. London: Martin Dunitz; pp. 135-152.
- McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Chamey DS, Heninger GR, et al. (1990). Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 147:652-654.
- McDougle CJ, Price LH, Goodman WK (1991). A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 11:175-184.
- McDougle, Goodman WK, Leckman JF, Holzer JC, Barr LC, McCante-Karz E, et al. (1993). Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 150:647-649.
- McDougle, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH, et al. (1994). Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 51:302-308.
- McDougle CJ, Fleischman RL, Epperson CN, Wasyluk S, Price LH, et al. (1995). Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 56:526-528.
- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH (2000). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:794-801.
- Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, et al. (1993). A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol* 3:143-152.
- Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM (2001). Citalopram 20 mg, 40 mg, and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 16:75-86.

- Mohr N, Vythilingum B, Emsey RA, Stein DJ (2002). Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 17:37-40.
- Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM (1999). Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 14:101-106.
- Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Cassano GB (2000). Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 297-301.
- Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, Murphy DL (1991). A controlled comparison of adjunctive lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 11:242-248.
- Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bihari K, Bernstein SE, Murphy DL (1992). A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12:11-18.
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G (1996). Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 32:677-682.
- Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR, Jr (1996). Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 57:303-306.
- Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR (1999). Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 60:584-590.
- Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA (1997). Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 58:119-122.
- Tollefson G, Rampey A, Potvin J, Jenike MA, Rush AJ, Domingues RA, et al. (1994). A multi-center investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 51:559-567.
- Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN (1999). Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 60:524-527.
- Wheadon DE, Bushnell WD, Steiner M (1993). A fixed dose comparison of 20, 40 or 60 mg paroxetine to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. In: *Abstracts of Panels and Posters presented at the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*. Nashville, TN: Vanderbilt University.