

Terapie farmacologiche e non del disturbo ossessivo-compulsivo

Current pharmacological and non pharmacological treatments for obsessive compulsive disorder

D. Marazziti, M. Picchetti, S. Baroni, D. Ceresoli, G. Consoli, M. Catena Dell'Osso

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

Summary

Objectives

Although the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) represents one of the most important achievements of psychopharmacology, even with the introduction of selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitors (SSRIs) in clinical practice, about 30% of patients do not respond to standard therapeutic strategies. Herein, a comprehensive and critical review of pharmacological and other treatments commonly used in OCD is presented, with particular attention to resistance and predictors of response.

Methods

The PubMed (1980-2010) database was queried using the following key words: OCD, clomipramine, SSRIs, resistance, predictors of response, CBT, ERP, transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, neurosurgery and ECT.

Results

The 5-HT system is undoubtedly central to the pharmacological treatment of OCD, as demonstrated by the clinical effectiveness of serotonergic modulation. However, as numerous studies have

revealed abnormalities in other neurotransmitter systems, neuropeptides and second messengers, it can be hypothesised that the heterogeneity of pathophysiological mechanisms may underlie the different clinical presentations and responses to treatment. Moreover, the latest developments in the pharmacology of SSRIs have shown that while they share the common property of 5-HT reuptake blockade, with the exception of citalopram and escitalopram, they nonetheless interact with other receptors and systems.

Conclusions

Although the treatment of OCD represents one of the major achievements of psychopharmacology of the last decades, there are still a number of problems that must be resolved in order to integrate this data with improved management of individual patients.

Key words

Obsessive-compulsive disorder • Selective serotonin reuptake inhibitors • Resistance • Predictors of response • Cognitive behavioural therapy • ERP • Transcranial magnetic stimulation • Deep brain stimulation • Neurosurgery • Electroconvulsive treatment

Introduzione

Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) è una patologia caratterizzata dalla presenza di ossessioni e/o compulsioni. L'ossessione è un'idea, un'immagine o un impulso con caratteristiche di persistenza, ricorrenza, incoercibilità che il paziente percepisce come intrusiva e inappropriata, che genera disagio e non scompare nonostante i tentativi di ignorarla o sopprimerla. La compulsione è un comportamento ripetitivo o un atto mentale eseguiti in risposta alle ossessioni, secondo regole precise. Molti di questi comportamenti hanno lo scopo di ridurre e/o neutralizzare l'ansia, o prevenire un evento temuto, risultando spesso eccessivi o irrealistici¹. Nonostante il paziente riconosca che le ossessioni e le compulsioni sono frutto della propria mente, il grado di consapevolezza di malattia è molto variabile, tanto che è stato individuato un sottotipo diagnostico che si definisce "con scarso *insight*".

Ritenuto per molto tempo raro e resistente al trattamento, attualmente viene considerato uno dei più comuni disturbi psichiatrici, con una prevalenza nell'arco della vita compresa tra lo 0,3 a Taiwan e il 5,5 in alcuni paesi occidentali (media 2,5%), e un'importante causa di disabilità a lungo termine sia per il paziente che per i familiari²⁻⁵. Il DOC, tuttavia, rimane ancora un disturbo sottodiagnosticato, non solo dai medici di base, ma anche dagli psichiatri. Uno studio epidemiologico ha evidenziato come l'intervallo di tempo tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi corretta sia in media di 17 anni⁶. I motivi che possono portare al mancato riconoscimento del disturbo sono numerosi: i pazienti tendono a nascondere i sintomi, temendo di apparire "pazzi" e si rivolgono allo specialista solo quando il quadro clinico si complica con la comparsa di ansia e depressione^{7,8}. Molti medici, inoltre, non sono in grado di riconoscere la sintomatologia specifica, con un ritardo nella formulazione della

Corrispondenza

Donatella Marazziti, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italia
• Tel. +39 050 2219768 • Fax +39 050 2219787 • E-mail: dmarazzi@psico.med.unipi.it

diagnosi corretta che porta a conseguenze negative per il paziente in termini sia di sofferenza soggettiva che di cattivo adattamento socio-lavorativo, nonché di costi per la società; tutto questo a fronte dell'ampia disponibilità di farmaci efficaci.

La clomipramina è stata la prima molecola approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento del DOC: uno studio effettuato per 10 settimane ha dimostrato un miglioramento significativo dei sintomi, valutato attraverso la riduzione, compresa tra il 38 e il 44%, del punteggio della *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS), la scala utilizzata più comunemente in questa patologia, rispetto ad un gruppo di controllo trattato con placebo⁹. La clomipramina è un antidepressivo triciclico (TCA) con prevalente attività inibitoria sul *re-uptake* della serotonina (5-HT), che ha dimostrato nel DOC una efficacia maggiore di altri TCA ad azione noradrenergica, quali nortriptilina, amitriptilina, imipramina e desipramina¹⁰⁻¹⁶. Successivamente, l'ipotesi serotoninergica del DOC ha portato ad un ampio uso in questa condizione morbosa degli inibitori selettivi del *re-uptake* della 5-HT (SSRI), quali fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram ed escitalopram.

Il DOC è un disturbo cronico, gravemente invalidante, con sintomi che tendono spesso a ricomparire a distanza di poche settimane dalla sospensione della terapia farmacologica rendendo quindi necessario un trattamento di mantenimento di lunga durata; nelle terapie a lungo termine, pertanto, assume particolare importanza il profilo di tollerabilità del farmaco usato. I principali effetti collaterali della clomipramina sono quelli legati perlopiù all'azione anticolinergica, in particolare, xerostomia, stipsi, vertigini, sedazione, aumento di peso, aumento della frequenza cardiaca in ortostatismo e riduzione della pressione sistolica. Gli SSRI hanno un'efficacia analoga alla clomipramina e un migliore profilo di tollerabilità, anche se possono frequentemente causare astenia, insonnia, nausea, disturbi gastrointestinali e della sfera sessuale (riduzione della libido, impotenza e anorgasmia). Comunque, nel caso della clomipramina, il numero di *drop-out* dovuto agli effetti collaterali, è considerevolmente maggiore (circa il 17%) rispetto a quello che si verifica con gli SSRI (circa il 9%). Tutte le linee guida suggeriscono, pertanto, che gli SSRI dovrebbero essere considerati i farmaci di prima scelta, seguiti dalla clomipramina che andrebbe utilizzata solo nel caso di pazienti intolleranti agli SSRI o che non hanno risposto a questi composti.

Lo scopo di questo articolo è di presentare una *review* ampia e critica sulle strategie terapeutiche, farmacologiche e non, comunemente impiegate nei pazienti affetti da DOC, con una particolare attenzione alla resistenza al trattamento e ai predittori di risposta. Per la nostra ricerca sono stati esaminati gli articoli presenti nel *database* PubMed (1980-2010) utilizzando le seguenti parole chia-

ve: DOC, clomipramina, SSRI, resistenza, predittori di risposta, terapia cognitivo-comportamentale, esposizione e prevenzione della risposta, stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, stimolazione cerebrale profonda, neurochirurgia e terapia elettroconvulsivante.

Trattamento farmacologico

Clomipramina

L'efficacia della clomipramina nel trattamento del DOC è ben documentata dai risultati di numerosi studi effettuati a partire dagli anni '60, quando tale molecola fu introdotta nella pratica clinica¹⁷. Fin dall'inizio fu sottolineata la differenza tra la sua attività antiosessiva e quella antidepressiva e la più lunga latenza di risposta, se utilizzata nel trattamento del DOC, rispetto alla depressione, nonché la sua specificità rispetto ad altri TCA. L'indicazione ufficiale come farmaco antiosessivo è stata ottenuta a metà degli anni '80¹⁸⁻²⁰. L'efficacia della clomipramina è stata validata in un primo studio in doppio-cieco (dosaggio compreso tra 100 e 300 mg/die) effettuato su 263 pazienti²¹. Successivamente, i pazienti che avevano risposto al trattamento (n = 124) furono monitorati per altre 52 settimane, alla fine delle quali risultò che più della metà di coloro che avevano assunto la clomipramina, presentava un significativo miglioramento della sintomatologia. Nel gruppo trattato con clomipramina il tasso di *drop-out*, a causa degli effetti collaterali era del 22,7% e dello 0% nel gruppo che assumeva placebo. La clomipramina ha la stessa efficacia dei nuovi farmaci e in alcuni casi maggiore, come dimostrato in molte meta-analisi²²⁻²⁴, o in studi non sponsorizzati da case farmaceutiche^{25,26}. Inoltre, può essere somministrata anche per via parenterale, fornendo così una valida alternativa nei casi resistenti. Nella pratica clinica la dose più efficace è compresa tra 100 e 300 mg/die, mentre quella minima efficace è di 75 mg/die²⁷.

SSRI

Gli SSRI rappresentano un gruppo di composti con caratteristiche simili, per cui la scelta di una molecola rispetto ad un'altra si basa essenzialmente su scelte personali e su eventuali interazioni farmacologiche. La sertralina, il citalopram ed l'escitalopram sono deboli inibitori del citocromo P450 (CYP), enzima che metabolizza numerosi farmaci: la fluoxetina e la paroxetina sono potenti inibitori del CYP isoenzima 2D6 che metabolizza, tra gli altri, TCA, antipsicotici, antiaritmici e beta-bloccanti. La fluvoxamina, invece, inibisce sia il CYP 1A2 sia il CYP 3A4, enzimi coinvolti nel metabolismo rispettivamente del warfarin, dei TCA, delle benzodiazepine e di alcuni antiaritmici. Nel trattamento del DOC vengono in genere utilizzati dosaggi maggiori rispetto a quelli impiegati per i disturbi

dell'umore, come evidenziato dai primi studi effettuati su questi composti²⁸⁻³¹. Recentemente, anche i lavori più recenti hanno mostrato che in effetti la sertralina e l'escitalopram sono più efficaci nel DOC a dosaggi superiori a quelli usati nella depressione³²⁻³³.

Fluoxetina

La fluoxetina è stata la prima molecola della classe degli SSRI ad essere approvata per il trattamento del DOC. A dosaggi di 40, 60 e 80 mg/die è risultata superiore al placebo, con ottima tollerabilità e un tasso di *drop-out* simile a quello di pazienti che assumevano placebo²⁸⁻³⁴. Tuttavia il miglioramento significativo della sintomatologia si è osservato con i dosaggi di 60 e 80 mg/die. Uno studio condotto su pazienti austriaci ha dimostrato l'efficacia della fluoxetina anche a dosaggi di 40 e 60 mg/die³⁵. In un'unica ricerca a lungo termine non sono state riscontrate differenze tra fluoxetina e placebo³⁶.

Fluvoxamina

La fluvoxamina è stata il primo SSRI ad essere studiato per il trattamento del DOC. In un primo studio sono stati riportati risultati incoraggianti in un gruppo di 42 pazienti già a partire dalla seconda settimana di terapia e un ulteriore miglioramento successivamente³⁷. Un successivo *trial* multicentrico controllato vs placebo, che includeva 160 pazienti monitorati per 10 settimane, ha confermato la superiorità della fluvoxamina rispetto al placebo³⁸. Anche il confronto tra la fluvoxamina e la clomipramina ha portato a risultati analoghi³⁹⁻⁴¹. L'efficacia del trattamento a lungo termine, in termini di riduzione della gravità della sintomatologia, sicurezza e tollerabilità, è stata poi confermata da studi in doppio-cieco⁴²⁻⁴⁴ con dosaggi compresi tra 50 e 300 mg/die. Gli effetti collaterali più comuni della fluvoxamina sono rappresentati da sedazione, astenia e anorgasmia⁴³. In molti casi, dopo pochi giorni dalla sospensione del trattamento, si verifica una recrudescenza della sintomatologia⁴³. La recente formulazione a rilascio prolungato mostra un'efficacia analoga, una rapida azione iniziale (dopo 2 settimane), e una maggiore compliance dato che il trattamento si basa sull'assunzione di una singola dose serale a partire da 100 mg/die⁴⁴⁻⁴⁶.

Sertralina

Il primo studio che ha riguardato la sertralina nel DOC era osservazionale e includeva 81 pazienti seguiti per un periodo di 8 settimane e l'efficacia del composto è stata evidenziata per dosaggi variabili da 50 a 200 mg/die⁴⁷. Successivamente è stata dimostrata la superiorità della sertralina rispetto al placebo⁴⁸⁻⁴⁹. La risposta al farmaco non sembra correlata con la strategia di incremento del dosaggio iniziale, mentre gli effetti collaterali, in particolare, diarrea, nausea e mal di testa, sembrano ridursi nel

corso di un trattamento prolungato che non determina significative alterazioni degli esami di laboratorio, dei parametri vitali o dell'elettrocardiogramma⁴⁸⁻⁵⁰⁻⁵¹. Un rapido incremento del dosaggio correla con un più rapido miglioramento della sintomatologia⁵². La sertralina risulta superiore al placebo anche nel prevenire l'interruzione del trattamento dovuto ad una risposta parziale o ad una riacutizzazione sintomatologica, e nel mantenere il miglioramento clinico⁵³. Inoltre, mostra la stessa efficacia della fluoxetina, con una risposta più rapida⁵⁴.

Paroxetina

I risultati di uno studio controllato vs placebo con tre diversi dosaggi (20, 40 e 60 mg/die) hanno sottolineato una significativa efficacia dei due dosaggi più alti, dopo 12 settimane di trattamento⁵⁵, e una superiorità rispetto al placebo, come evidenziato in un ampio studio multicentrico⁵⁶. I dati relativi ai trattamenti di lunga durata sono scarsi. Hollander et al.³¹ hanno dimostrato l'efficacia della paroxetina sia in fase acuta che nel lungo termine ad un dosaggio di 40-60 mg/die, nonché la sua sicurezza e la capacità di prevenire le ricadute: la paroxetina è risultata efficace in acuto mentre nel lungo termine (2 anni) appare sicura e in grado di ridurre il rischio di ricadute.

Citalopram

Inizialmente un solo *case report* ha suggerito l'efficacia potenziale del citalopram come farmaco antiossessivo⁵⁷. Al dosaggio di 40 mg/die è stato poi valutato in 18 pazienti affetti da DOC resistenti al trattamento, ed è stata rilevata una buona risposta nell'80% di casi con scarsi effetti collaterali⁵⁸. Studi successivi hanno confermato questi dati e la superiorità del composto rispetto al placebo³⁰. Il citalopram è un composto interessante perché può essere somministrato per via endovenosa (40-80 mg/die) e in questa formulazione è risultato particolarmente efficace nei pazienti che non rispondono alla somministrazione dello stesso per via orale⁵⁹.

Escitalopram

L'escitalopram è l'ultimo SSRI, in ordine di tempo, a essere stato introdotto nella pratica clinica. Come evidenziato dai dati di uno studio a tre bracci condotto su 466 pazienti ossessivi, è risultato superiore al placebo e, rispetto alla paroxetina, ha mostrato una risposta più rapida, un tasso di remissione più alto e una migliore tollerabilità⁶⁰. Il rischio di ricaduta è significativamente inferiore rispetto al placebo⁶¹. Inoltre, da uno studio prospettico di 16 settimane emerge che l'escitalopram è ben tollerato³³.

Altri farmaci

La venlafaxina è un farmaco che appartiene alla classe degli inibitori del *re-uptake* della 5-HT e della nora-

drenalina (SNRI) insieme alla duloxetina. Non esistono molti studi che la riguardano, anche se sono positivi: ad esempio, risulta che abbia un'efficacia analoga alla paroxetina, soprattutto nel trattamento di pazienti ossessivi resistenti^{62,63}.

La mirtazapina è un antidepressivo tetraciclico con un meccanismo di azione di tipo specifico sul sistema noradrenergico e serotoninergico (NaSSA). L'azione del farmaco si esercita attraverso il blocco sia degli auto- sia degli eterorecettori centrali di tipo α_2 -adrenergico, che di quelli serotoninergici del tipo 5-HT₂ e 5-HT₃. La sua efficacia è risultata superiore a quella del placebo⁶⁴ con una maggiore rapidità nell'indurre una risposta⁶⁵.

Esistono, inoltre, dati incoraggianti, anche se spesso non controllati, né replicabili, relativi alla fenelzina, un inibitore delle monoamminoossidasi (MAO)⁶⁶, all'inositolo, modulatore di secondi messaggeri⁶⁷, ai modulatori del glutammato, come la cicloserina, un agonista glutammatergico⁶⁸, al riluzolo, un agente antilutammatergico^{69,70}, e alla morfina⁷¹.

Sono stati inoltre pubblicati dati preliminari relativi alla possibile efficacia del topiramato, un antiepilettico con proprietà glutammatergiche. Dati recenti ottenuti mediante neuroimaging hanno evidenziato un'elevata concentrazione di glutammato in bambini affetti da DOC. Il trattamento con SSRI determina una riduzione della sintomatologia che si accompagna anche ad una riduzione della concentrazione del glutammato a livello del nucleo caudato. Sedici pazienti con DOC resistente sono stati trattati con SSRI e topiramato per 14 settimane e circa il 70% ha mostrato un miglioramento della sintomatologia valutata mediante la Global Impression-Severity (CGI-S) e la Global Impression-Improvement (CGI-I)⁸².

DOC resistente

Nonostante i farmaci serotoninergici rappresentino una strategia efficace nel trattamento farmacologico dei pazienti con DOC, una percentuale di questi, compresa tra il 40 e il 60%, mostra scarsa o nessuna risposta, e solo pochi vanno incontro a una remissione completa⁷². Molto spesso, inoltre, persistono sintomi residui³⁷. Per tali motivi sono state proposte diverse strategie terapeutiche di potenziamento che includono l'uso di farmaci standard a dosaggi elevati o vie di somministrazione alternative, l'associazione di più farmaci o l'utilizzo di nuovi farmaci⁷³⁻⁷⁵. Il razionale che sottende queste strategie si basa sul potenziamento, diretto o indiretto, delle funzionalità del sistema serotoninergico, mediante l'associazione di SSRI o clomipramina e triptofano, litio, buspirone. Al momento non abbiamo a disposizione dati che indichino una reale un'efficacia del triptofano⁷⁶. Poco incoraggianti sono anche i risultati di una terapia combinata con litio o buspirone. Esistono anche dati relativi all'efficacia nel DOC resistente

dell'associazione di clomipramina e fluoxetina in pazienti giovani e adulti^{77,78}, o tra clomipramina e citalopram⁷⁹. È stato poi evidenziato che i pazienti che assumevano paroxetina, ma non fluvoxamina, presentavano una migliore risposta in associazione al pindololo, un beta-bloccante che agisce anche sui recettori presinaptici 5HT1A^{80,81}.

Un'altra strategia di potenziamento convincente è quella che prevede l'associazione tra SSRI o clomipramina e antipsicotici tipici e atipici. Infatti, si ipotizza che nel DOC, oltre il sistema serotoninergico, anche quello dopaminergico svolga un ruolo importante. Questa teoria è sostenuta da numerosi studi che suggeriscono l'esistenza di interazioni anatomiche e funzionali tra i due tipi di neuroni. La 5-HT, infatti, inibisce il rilascio di DA agendo sui recettori 5-HT_{2A}. L'aloiperidolo, ad esempio, associato alla fluvoxamina, è risultato più efficace rispetto alla monoterapia con fluvoxamina⁸³. Più di recente sono stati proposti i neurolettici atipici, che agiscono sia sul sistema dopaminergico che sui recettori 5-HT_{2A}, e presenterebbero meno effetti collaterali di tipo extrapiramidale. I primi studi hanno riguardato il risperidone che si è dimostrato efficace in associazione agli SSRI⁸⁴, non solo se sono presenti tic o un disturbo schizotipico di personalità^{85,86}. I risultati ottenuti con l'olanzapina sono invece controversi: in associazione con paroxetina o fluvoxamina sembra efficace^{87,88}, ma non con fluoxetina⁸⁹. Nei trattamenti prolungati l'olanzapina dimostra la stessa efficacia del risperidone e potrebbe risultare utile sia nei trattamenti a breve che a lunga durata soprattutto nei pazienti affetti da DOC in comorbidità con un disturbo bipolare^{90,91}. L'utilità di una terapia in associazione con quetiapina non è stata ancora chiarita, sebbene venga riportata la sua efficacia in alcuni studi controllati vs placebo⁹²⁻⁹⁵. Sembrano però necessari dosaggi medio-alti (> 150 mg/die)⁹⁶. Sono inoltre disponibili risultati preliminari per l'aripiprazolo, utilizzato in associazione ai farmaci serotoninergici, ad un dosaggio compreso tra 5 e 20 mg/die, che evidenziano un significativo miglioramento della sintomatologia dopo 12 settimane di trattamento⁹⁷.

In conclusione, l'associazione antipsicotici-serotoninergici rappresenta una delle strategie di trattamento nel DOC resistente più studiate e documentate, come dimostrato da numerose meta-analisi^{98,99}.

Potenziamento e accelerazione della risposta

Per ovviare alla latenza di risposta degli SSRI, stimata tra le 8 e le 12 settimane, nei pazienti affetti da DOC sono state utilizzate diverse strategie terapeutiche. Ad esempio, in uno studio in singolo cieco effettuato in 32 pazienti con DOC della durata di 12 settimane, sono state valutate efficacia e tollerabilità di due diverse titolazioni di sertralina: uno rapido, con un dosaggio di 150 mg/die raggiunto al quinto giorno, e uno lento in cui la stessa do-

se veniva assunta dal paziente dopo due settimane. Dopo quattro e sei settimane è stato evidenziato un miglioramento più rapido nel primo gruppo, mentre nelle settimane successive non sono state riscontrate differenze⁵². In uno studio randomizzato in doppio-cieco è stata confrontata la somministrazione di clomipramina per via endovenosa, alla dose di 150 mg/die il primo giorno e di 200 mg/die il secondo giorno, rispetto a quella orale in pazienti con DOC resistente. I risultati ottenuti hanno dimostrato che la prima strategia induceva una risposta più rapida, indipendentemente dalla via di somministrazione¹⁰⁰.

Come già ricordato, l'associazione mirtazapina-citalopram, rispetto alla monoterapia con citalopram, determina una risposta più veloce con minori effetti collaterali, in particolare la nausea, ma una maggiore sedazione⁶⁵.

Predittori di risposta

Attualmente la risposta al trattamento nel DOC non è prevedibile e la scelta di un farmaco rispetto a un altro è puramente empirica; una maggiore conoscenza dei predittori di risposta sarebbe molto utile, così come la distinzione dei pazienti in gruppi maggiormente omogenei al fine di sviluppare strategie terapeutiche più mirate. I dati a nostra disposizione sono controversi a causa della scarsa numerosità dei campioni presi in esame, dell'eterogeneità clinica dei pazienti, o delle diverse definizioni di risposta alla terapia; per cui i vari studi non sono facilmente confrontabili¹⁰¹⁻¹⁰². La risposta alla terapia si definisce come la riduzione almeno del 25% del punteggio della YBOCS con una riduzione media dei sintomi compresa tra il 23 e il 43%.

Emergono, però, delle caratteristiche interessanti, come le differenze di genere, l'età d'esordio, la familiarità, le tipologie di ossessioni e/o compulsioni, la durata e il decorso di malattia e la presenza o assenza di insight, che andranno confermate o meno da ulteriori studi.

Genere

Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra risposta al trattamento e genere, suggerendo il possibile ruolo del sesso femminile come fattore prognostico positivo di risposta agli SSRI⁷²⁻¹⁰³⁻¹⁰⁵, secondo altri Autori, invece, il sesso femminile risponderebbe meglio alla clomipramina¹⁰².

Età d'esordio e familiarità

L'insorgenza tardiva del disturbo rappresenta un fattore predittivo di risposta positiva, mentre l'esordio precoce e il sesso maschile sono considerati fattori negativi¹⁰⁶⁻¹¹². L'esordio precoce è, inoltre, correlato alla familiarità positiva per DOC¹¹³, suggerendo una possibile relazione tra quest'ultima e la risposta al trattamento.

Sottotipi di ossessioni/compulsioni

Ulteriori chiarimenti sulle possibili correlazioni tra pattern di sintomi o dimensioni da un lato, e risposta al trattamento dall'altro, potrebbero condurre ad una maggiore specificità del trattamento permettendo di caratterizzare il tipo di paziente per il quale il trattamento è più adeguato con lo scopo di ridurre la percentuale di insuccessi terapeutici. Sono state proposte alcune classificazioni di pazienti in base alla presenza/assenza di sintomi specifici, con risultati contraddittori; pertanto, tale approccio non può essere considerato al momento di grande utilità¹¹⁴⁻¹¹⁵.

La presenza di compulsioni e di pensiero magico risulterebbe correlata ad una prognosi peggiore rispetto alla forma ossessiva pura¹¹⁶ e, d'altro canto, la prevalenza di ossessioni rispetto ai rituali sembrerebbe predire una buona risposta al trattamento¹¹⁷.

Un altro metodo è stato quello di identificare sintomi correlati tra loro e raggrupparli in dimensioni; in una prima caratterizzazione sono stati identificate 3 dimensioni per il DOC: aggressività/sexualità/religiosità, contaminazione e simmetria/collezionismo; solo quest'ultima risulterebbe correlata alla presenza in comorbidità della sindrome di Tourette e del disturbo cronico da tic e potrebbe beneficiare di terapia neurolettica¹¹⁹.

Successivamente sono state proposte cinque dimensioni diverse, in particolare ordine/simmetria, collezionismo, contaminazione/pulizia, aggressività/controllo e sesso/religione¹¹⁵. La presenza di ossessioni sessuali/religiose sarebbe correlata a una prognosi peggiore¹²⁰, se trattate con SSRI in associazione a terapia cognitivo-comportamentale (CBT)¹¹⁵⁻¹²¹. La dimensione ordine/simmetria non sembra correlata alla risposta terapeutica e quella del collezionismo è associata a una scarsa risposta agli SSRI¹¹⁵. Le ossessioni di contaminazione rappresenterebbero un fattore prognostico negativo, quelle aggressive, sessuali e religiose positivo¹¹⁷. Le ossessioni di simmetria e somatiche risponderebbero agli IMAO¹²², le gravi ossessioni di simmetria associate a rituali di ordine potrebbero rispondere alla cingulotomia¹²³. Pazienti con rituali di controllo e pulizia potrebbero beneficiare di tecniche di esposizione, ma solo raramente pazienti con compulsioni d'ordine, rituali di collezionismo e lentezza ossessiva sono stati inseriti in *trial* di CBT¹²⁴. Alcuni studi suggeriscono che pazienti con rituali di pulizia migliorano con una terapia di esposizione¹²⁵ e peggiorano con gli SSRI¹¹⁰⁻¹²⁶. Le ossessioni somatiche sono in genere maggiormente frequenti nei *non-responder*¹⁰⁶⁻¹²⁷.

In conclusione, il collezionismo e le compulsioni sembrano rappresentare fattori prognostici negativi¹⁰⁶⁻¹¹⁸⁻¹²¹⁻¹²⁸.

Durata e decorso di malattia

Nel DOC con decorso breve o di lunga durata è stata riscontrata una scarsa risposta alla farmacoterapia, men-

tre un decorso intermittente sembra avere una prognosi migliore^{129 130}.

Insight

Un'insight ridotto sembra correlarsi con una risposta alla terapia^{106 131 132}, ma i dati sono contrastanti^{133 134}.

Effetti collaterali

Alcuni studi suggeriscono un'associazione positiva tra risposta terapeutica ed effetti collaterali dei farmaci. In generale, lo stato di attivazione iniziale, piuttosto che la sedazione, è considerato un fattore prognostico positivo. Alcuni effetti collaterali della clomipramina (insonnia, disfunzione erettile, nervosismo) possono indicare una sensibilità del paziente all'azione serotoninergica del farmaco^{9 135}. Inoltre la comparsa precoce di effetti collaterali, quali irritabilità e deficit della sfera sessuale, in particolar modo, il calo della libido dopo somministrazione di fluoxetina o disfunzione erettile in seguito all'assunzione di clomipramina, si associa a una buona risposta ai farmaci¹³⁶.

Trattamenti precedenti

Sono stati individuati tre predittori positivi di risposta al trattamento: l'assenza di trattamenti precedenti, la presenza di una sintomatologia ossessivo-compulsiva lieve e di depressione di media gravità¹¹⁷. Numerosi studi hanno, infatti, evidenziato che pazienti che avevano precedentemente assunto terapie psicofarmacologiche presentavano una ridotta probabilità di rispondere agli SSRI^{11 105 108 110}. Sebbene l'associazione tra trattamenti precedenti e decorso sfavorevole sia ben documentata è difficile stabilire la causa o il meccanismo: si potrebbero prendere in considerazione i meccanismi psicologici quali l'aspettativa negativa del paziente verso un nuovo trattamento farmacologico, la scarsa *compliance* e i meccanismi neurobiologici quali la desensibilizzazione del sistema serotoninergico¹³⁷.

Test di stimolo farmacologici

La clomipramina può essere somministrata a bassi dosaggi (25 mg) per via endovenosa; questo tipo di approccio può essere utile per valutare il *pattern* di risposta rispetto alla somministrazione per os¹³⁸. In uno studio recente sono stati somministrati 25 mg di clomipramina per via endovenosa e si è visto che coloro che presentavano un peggioramento della sintomatologia dopo due ore non miglioravano dopo due settimane di trattamento con clomipramina per os¹³⁸. In seguito all'assunzione di basse dosi di clomipramina per via endovenosa, si verificano alterazioni della produzione dell'ormone della crescita (GH): secondo alcuni autori questa caratteristica permetterebbe di distinguere i *responder*

dai *non-responder* dopo otto settimane di trattamento per os con clomipramina¹³⁹. Hollander et al.¹⁴⁰ hanno descritto per primi nei pazienti che non rispondevano agli SSRI, una risposta attenuata della prolattina e un peggioramento dei sintomi OC dopo stimolazione con meta-clorofenilpiperazina (m-CCP), un agonista parziale 5-HT con alta affinità per i recettori 5-HT_{2C} e con minore affinità per i recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D}. Pazienti precedentemente trattati con sumatriptano, un agonista per il recettore 5-HT_{1D}, mostrano un'esacerbazione dei sintomi nelle prime due settimane e sembrano rispondere meglio alla paroxetina¹⁴¹.

Trattamenti non farmacologici

Psicoterapia del DOC

La tecnica dell'esposizione e prevenzione della risposta (ERP) è considerata il trattamento psicologico più efficace nel DOC. I pazienti vengono esposti a quelle situazioni che normalmente provocano le ossessioni, ma sono obbligati a non mettere in atto rituali compulsivi in risposta a tali stimoli. Le tecniche di esposizione in vivo o tramite immaginazione più usate sono rappresentate dalla desensibilizzazione sistematica, l'intenzione paradossa, la desensibilizzazione d'urto e la saturazione, mentre tra le tecniche di prevenzione della risposta le più usate per interrompere le rimuginazioni e i rituali sono l'arresto del pensiero e l'avversione. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'ERP nel DOC¹⁴²⁻¹⁴⁵: il 70-80% dei pazienti ha mostrato un considerevole miglioramento¹⁴⁶, mentre in altri studi la percentuale di risposta è dell'85,8%¹⁴⁷. Le meta-analisi indicano ampi *effect size* per l'ERP; una meta-analisi, che ha preso in considerazione 24 studi l'ERP ha evidenziato un notevole *effect size* pre- e post-terapia (1,2), con un decorso stabile nelle 18 settimane di follow-up (1,1)¹⁴⁸. Un'ulteriore meta-analisi¹⁴⁹ ha riportato un *effect size* per l'ERP di 0,99, simile a quello riscontrato per gli SSRI o per i trattamenti combinati (ERP con SSRI) (1,07), mentre l'efficacia per tutti e tre i trattamenti è simile. I vantaggi della terapia cognitivo-comportamentale (CBT) nel trattamento del DOC non sono al momento certi. Infatti, alcuni studi dimostrano che la CBT è meno efficace dell'ERP^{150 151}, altri riportano risultati più incoraggianti^{148 152}. Sono stati proposti numerosi modelli cognitivi di DOC: i sintomi del DOC si sviluppano e sono sottesi dall'ansia derivante da un'erronea valutazione dei pensieri intrusivi, ai quali viene attribuita un'importanza eccessiva; inoltre, l'esagerato senso di responsabilità che caratterizza i pazienti con DOC sembra evidenziare la loro tendenza a sovrastimare i pensieri intrusivi e gli impulsi¹⁵³⁻¹⁵⁶. Il primo studio controllato, che ha messo in relazione ERP e CBT eseguito su 71 pazienti, ha evidenziato un'efficacia elevata, anche se non statisticamente

positiva, della CBT con il 57% di remissioni complete e il 75% di miglioramenti significativi¹⁵². In uno studio più recente, i pazienti trattati con entrambe le psicoterapie, ERP più CBT, sono significativamente migliorati rispetto al gruppo di controllo, mentre nel follow-up di tre mesi un'elevata percentuale di pazienti trattati con ERP ha soddisfatto i criteri di guarigione¹⁵¹.

L'associazione di tecniche cognitive e comportamentali risulterebbe vantaggiosa soprattutto in quei pazienti che non hanno risposto alla sola ERP¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Uno studio recente ha confrontato l'efficacia della ERP da sola o in combinazione con la CBT; al termine del trattamento e durante il follow-up un'alta percentuale di pazienti trattati con CBT è migliorata (67% e 76%, rispettivamente), rispetto all'ERP da sola (59% e 58%, rispettivamente)¹⁵⁹. Le tecniche cognitive e comportamentali associate sembrano particolarmente indicate nella terapia delle ossessioni che rispondono meno alla sola ERP¹⁵⁷.

I risultati degli studi che hanno confrontano l'efficacia della psicoterapia (ERP o CBT) e della farmacoterapia con SSRI non sono univoci^{160 161}. Infatti, numerose meta-analisi riportano ampi *effect size* dopo il trattamento e nel *follow-up* per le due strategie terapeutiche, ma tali risultati vengono raggiunti anche quando i trattamenti sono combinati^{149 162 163}. Il confronto di ERP con clomipramina, l'associazione farmaci, ERP e placebo ha prodotto risultati interessanti¹⁶⁰. L'associazione ERP e clomipramina provoca una riduzione del punteggio della Y-BOCS del 58%, significativamente maggiore rispetto a quella ottenuta con il placebo (11%), con la clomipramina da sola (31%), o con l'ERP da sola (55%). Le compulsioni sembrano rispondere bene all'ERP, ma non agli SSRI¹⁶⁴; dato che gli SSRI sono efficaci solo nel 50% dei pazienti con DOC, la CBT potrebbe rappresentare il miglior trattamento disponibile per il DOC in termini di effetti a breve e a lungo termine. Non è certo un caso che le linee guida dell'American Psychiatric Association per il trattamento del DOC raccomandino la CBT come primo intervento nella maggior parte dei casi.

Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva

I dati riguardanti la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (TMSr) sono limitati, controversi e non facilmente confrontabili, poiché sono state prese in considerazione aree cerebrali o parametri di stimolazione eterogenei. Alcuni studi in doppio-cieco con TMSr simulata come controllo non hanno evidenziato nessun miglioramento della sintomatologia né dopo stimolazione della corteccia prefrontale dorso-laterale sinistra^{165 166}, né dopo applicazioni sulla corteccia prefrontale destra¹⁶⁷. Tuttavia, dato che la TMSr è una tecnica non invasiva e ben tollerata dai pazienti, probabilmente nei prossimi anni potrebbe essere utilizzata più ampiamente, soprattutto nei casi resistenti.

Stimolazione cerebrale profonda

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è una tecnica invasiva, sebbene non ai livelli della neurochirurgia, che consiste nel posizionare elettrodi in specifiche regioni cerebrali, che vengono stimulate attraverso l'impiego continuo di una corrente elettrica di bassa intensità. Usata piuttosto frequentemente per trattare casi resistenti alle terapie farmacologiche del morbo di Parkinson, delle distonie e della cefalea a grappolo, la DBS è stata recentemente impiegata anche nel DOC. In questo caso la DBS viene eseguita attraverso la stimolazione, all'intensità di 4 volt, del nucleo accumbens ed ha come bersaglio la porzione caudale di tale nucleo. I dati sono tuttavia insufficienti, anche se interessanti^{168 170-172}.

Neurochirurgia

Le tecniche neurochirurgiche utilizzate nel DOC prevedono la capsulotomia anteriore bilaterale¹⁷⁴, la cingulectomia^{175 176}, la lobotomia¹⁷⁷, o la trattotomia subcaudata¹⁷⁸. In ogni caso, la neurochirurgia dovrebbe essere limitata solo ai pazienti con DOC gravissimo, che non rispondono ad altri trattamenti, dato che provoca gravi effetti collaterali, tra cui gravi episodi depressivi con ideazione di morte fino a tentativi di suicidio¹⁷³.

Terapia elettroconvulsivante

La terapia elettroconvulsivante (ECT) sembra avere una certa efficacia in alcuni pazienti resistenti, soprattutto se c'è comorbidità con depressione, ma la maggior parte degli studi non sono controllati^{179 181}.

Conclusioni

Sebbene il trattamento dei pazienti affetti da DOC rappresenti uno dei più grandi successi della psicofarmacologia degli ultimi decenni del secolo scorso, un terzo dei pazienti non presenta miglioramenti con le strategie del primo livello terapeutico, vale a dire SSRI o clomipramina (Tab. I). Questo significa che questi farmaci sono efficaci solo su alcuni sintomi (o dimensioni). Ciò è dovuto principalmente alle conoscenze ancora incomplete sui meccanismi che sottendono la fisiopatologia e l'eziologia del disturbo. Le nostre possibilità d'intervento, pertanto, sono a tutt'oggi limitate a un parziale livello fisiopatologico. Il sistema serotoninergico svolge un ruolo fondamentale nella fisiopatologia del DOC ed è il principale bersaglio della terapia farmacologica, ma senza dubbio non è l'unico neurotrasmettitore coinvolto, come dimostrato da molti dati che hanno evidenziato alterazioni a carico di altri sistemi, quali il noradrenergico e il dopaminergico, i neuropeptidi come l'ossitocina, o il possibile ruolo svolto dal sistema immunitario^{182 183} e dai secondi messaggeri¹⁸⁴. Si può ipotizzare che tale eteroge-

TABELLA I.

Algoritmo della terapia del DOC¹⁸⁷. *OCD treatment algorithm*¹⁸⁷.

Diagnosi di DOC

SSRI

Fluoxetina fino a 80 mg/die, fluvoxamina fino a 300 mg/die, sertralina fino a 200 mg/die, paroxetina fino a 60 mg/die, citalopram fino ad 80 mg/die, escitalopram fino a 40 mg/die, per almeno 24 settimane.

Se inefficace

Sostituzione con un secondo SSRI a dose adeguata per un periodo di almeno 24 settimane

Se inefficace

Sostituzione con un terzo SSRI a dose adeguata per un periodo di almeno 24 settimane

Se inefficace

Sostituzione con clomipramina per os (fino a 300 mg/die) per un periodo di almeno 24 settimane

Se inefficace

Associazione tra un SSRI e clomipramina

Se inefficace

Associazione di due SSRI o di un SSRI+ venlafaxina

Se inefficace

Somministrazione di clomipramina o citalopram e.v.

Se inefficace

- | | |
|--|--|
| a) se resiste ad almeno 2 SSRI o c'è panico | Passare ad un IMAO |
| b) se sono presenti tic o disturbo di personalità di tipo schizotipico o schizoide | Aggiungere un neurolettico (aloperidolo, pinmozide o risperidone) |
| c) se è presente ansia marcata | Aggiungere buspirone o venlafaxina |
| d) se è presente depressione/disturbo bipolare | Aggiungere litio, carbamazepina, valproato, gabapentin o topiramato |
| e) se non ci sono sintomi specifici | Aggiungere litio, carbamazepina, valproato, gabapentin o venlafaxina |
| f) se è presente rischio suicidario | Considerare ECT |

Se inefficace

Considerare CBT, TMS e cingulotomia

neità di meccanismi fisiopatologici potrebbe sottendere l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e, forse, della risposta al trattamento.

Le ultime scoperte sulla farmacologia degli SSRI hanno in effetti evidenziato che questi farmaci, sebbene condividano la proprietà comune di inibizione del *re-uptake* della 5-HT, interagiscono con altri recettori e sistemi (Fig. 1). Sertralina e citalopram sembrano abbastanza efficaci nel DOC resistente agli altri SSRI^{52,58}, ma servono studi ulteriori per spiegare le diverse risposte cliniche o la specificità degli SSRI sui sintomi bersaglio.

I limiti del modello serotoninergico nel trattamento farmacologico del DOC sono evidenti anche nelle strategie di potenziamento che si basano, infatti, su osservazioni cliniche sporadiche e/o poco replicate^{79,185}. Studi clinici non controllati hanno proposto l'uso del buspirone, dei sali di litio o del triptofano, ma i risultati sono negativi. Occorrono, quindi, nuove strategie alternative, non correlate al sistema serotoninergico, che devono essere ancora sviluppate. Gli unici dati attualmente disponibili e convincenti sono quelli relativi all'aloiperidolo, alla pimozide, al risperidone e ad alcune tecniche psicologiche, in particolare la CBT e l'ERP, mentre sono ancora pochi quelli relativi all'impiego dei nuovi antipsicotici. Gli stessi limiti sopramenzionati valgono anche per la TMSr o la DBS, anche se le potenzialità della TMSr, una tecnica incruenta, meriterebbero studi ulteriori in doppio-cieco.

Ugualmente, andrebbe approfondita la possibile efficacia di quelli che vengono definiti dosaggi altissimi degli SSRI nel DOC resistente, proposti di recente (ad esempio: 120 mg/die di citalopram, 60 mg/die di escitalopram, 120 mg/die di fluoxetina, 450 mg/die di fluvoxamina, 100 mg/die di paroxetina, 400 mg/die di sertralina)¹⁸⁶.

Il DOC richiede un trattamento farmacologico a lungo termine e le attuali linee guida raccomandano un periodo di terapia di almeno due mesi per valutare il grado di risposta di un composto, di conseguenza per periodi più brevi di trattamento, i risultati devono essere interpretati con cautela. Nei pazienti che assumono la terapia per un periodo di tempo adeguato è importante valutare il tipo e l'entità degli effetti collaterali, al fine di migliorare la *compliance* e i risultati terapeutici. Gli SSRI, se somministrati per brevi periodi, sono meglio tollerati rispetto alla clomipramina nel lungo termine, ma provocano effetti collaterali invalidanti come le disfunzioni sessuali, per tale motivo si sta ripensando all'utilizzo della clomipramina nei pazienti resistenti e non solo¹⁸⁷.

In conclusione, per quanto il trattamento del DOC rappresenta uno dei più importanti successi della psichiatria negli ultimi anni, restano ancora da risolvere diversi problemi e in particolare l'integrazione delle più recenti scoperte scientifiche con la pratica clinica per favorire una migliore e più personalizzata gestione del disturbo.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 2 Karno M, Golding JM, Sorenson SB, et al. *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:1094-9.
- 3 Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.
- 4 Hollander E, Stein D. *Obsessive-compulsive disorder*. Oxford: Oxford Press 1999.
- 5 Merikangas KR. *Clinical Features of Anxiety Disorders*. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2004, pp. 1104-26.
- 6 Hollander E, Weilgus-Kornwasser J. *Counting the cost- the psychosocial and economic burden of OCD*. Focus on OCD 1997;5:3-5.
- 7 Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. *Obsessive-compulsive disorder*. Lancet 2009;374:491-9.
- 8 Fullana MA, Mataix-Cols D, Caspi A, et al. *Obsessions and compulsions in the community: prevalence, interference, help-seeking, developmental stability, and co-occurring psychiatric conditions*. Am J Psychiatry 2009;166:329-36.
- 9 The Clomipramine Collaborative Study Group. *Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:730-8.
- 10 Montgomery SA. *Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder*. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, et al., editors. *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. Chichester: Wiley & Sons 1994, pp. 215-26.
- 11 Greist JH, Jefferson JV, 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.
- 12 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.
- 13 Finiberg N. *Refining treatment approaches in obsessive-compulsive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 1996;11:13-22.
- 14 Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, et al. *Multicenter double blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:76-82.
- 15 Zohar J, Chopra M, Sasson Y, et al. *Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond*. World J Biol Psychiatry 2000;1:92-100.
- 16 Lydiard RB, Brawman-Mintzer O, Ballenger JC. *Recent developments in the psychopharmacology of anxiety disorders*. J Consult Clin Psychol 1996;64:660-8.

- 17 Lopez-Ibor JJ, Fernandez-Cordobe E. *La monclomipramina en-enfermos resistentes a otros tratamiantos*. Acta Luso-Espan Neurol Psiquiatria 1967;26:119-47.
- 18 Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, et al. *Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a double blind controlled study*. Arch Gen Psych 1985;42:977-83.
- 19 Mavissakalian M, Turner SM, Michelson L, et al. *Tricyclic antidepressant in obsessive-compulsive disorder. Antiobsessional or antidepressant agents?* Am J Psychiatry 1985;142:301-6.
- 20 Murphy DL, Siever LJ, Insel TR. *Therapeutic response to tricyclic antidepressants and related drugs in non affective disorder patient population*. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 1985;9:3-13.
- 21 Katz RJ, De Veugh-Geiss J, Landau P. *Clomipramine in obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 1990;28:401-14.
- 22 Song F, Freemantle N, Sheldon TA, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability*. Br Med J 1993;306:683-7.
- 23 Mitchell J, Greenberg J, Finch K, et al. *Effectiveness and economic impact of antidepressant medication: a review*. Am J Manag Care 1997;3:323-30.
- 24 Anderson IM. *Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability*. J Affect Disord 2000;58:19-36.
- 25 Danish University Antidepressant Group (DUAG). *Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study*. Psychopharmacol 1986;90:131-8.
- 26 Danish University Antidepressant Group (DUAG). *Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study*. J Affect Disord 1990;18:289-99.
- 27 Montgomery SA, Mc Auley R, Montgomery DB, et al. *Plasma concentration of clomipramine and desmethylclomipramine and clinical response in depressed patients*. Postgrad Med J 1980;56:130-3.
- 28 Tollefson GD, Rampey AH, Pottvin JH, et al. *A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:559-67.
- 29 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.
- 30 Montgomery SA, Kasper S, Stein D, et al. *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;16:75-86.
- 31 Hollander E, Allen A, Steiner M, et al. *Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine*. J Clin Psychiatry 2003;64:1113-21.
- 32 Ninan PT, Koran LM, Kiev A, et al. *High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial*. J Clin Psychiatry 2006;67:15-22.
- 33 Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y. *High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2008;23:49-53.
- 34 Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, et al. *A double-blind placebo-controlled of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group*. Eur Neuropsychopharmacol 1993;3:143-52.
- 35 Zitterl W, Meszaros K, Hornik K, et al. *Efficacy of fluoxetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder*. Wien Clin Wochenschr 1999;111:439-42.
- 36 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.
- 37 Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. *Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:36-44.
- 38 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;11:21-9.
- 39 Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Ruchle H, et al. *Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study*. Br J Psychiatry Suppl 1998;35:71-8.
- 40 Milanfranchi A, Ravagli S, Lensi P, et al. *A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 1997;12:131-6.
- 41 Mundo E, Rouillon F, Figuera ML, et al. *Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine*. Hum Psychopharmacol 2001;16:461-8.
- 42 Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, et al. *Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment in obsessive-compulsive disorder: one-year followup*. Psychiatry Res 1993;49:63-75.
- 43 Mallya GK, White K, Wateraux C, et al. *Short and long-term treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine*. Ann Clin Psychiatry 1992;4:77-80.
- 44 Hollander E, Koran LM, Goodman WK, et al. *A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 2003;64:640-7.
- 45 Ordacgi L, Mendlowicz MV, Fontenelle LF. *Management of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine extended release*. Neuropsychiatr Dis Treat 2009;5:301-8.
- 46 Owen RT. *Controlled-release fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder and social phobia*. Drugs Today (Barc) 2008;44:887-93.
- 47 Chouinard G, Goodman W, Greist J, et al. *Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serot-*

- onin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:279-84.
- 48 Kronig MH, Apter J, Asnis G, et al. *Placebo-cocontrolled, multi-centre study of sertraline study for obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:172-6.
- 49 Jenike MA, Baer L, Summergrad P, et al. *Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo*. *Am J Psychiatry* 1990;147:923-8.
- 50 Rasmussen SA, Baer L, Shera D. *Previous SRI treatment and efficacy of sertraline for OCD: Combined analysis of 4 multicenter trials*. *Biol Psychiatry* 1997;42(Suppl 1):S26.
- 51 Greist J, 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;52:289-95.
- 52 Bogetto F, Albert U, Maina G. *Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder: efficacy and tolerability of a rapid titration regimen*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:181-6.
- 53 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.
- 54 Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y, et al. *Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-months study*. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:148-54.
- 55 Weadon D, Bushnell WD, Steiner M. *A fixed dose comparison of 20, 40, or 60 mg of paroxetine to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Annual Meeting. Puerto Rico: The American College of Neuropsychopharmacology 1993.
- 56 Zohar J, Judge R. *Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. *Br J Psychiatry* 1996;169:468-74.
- 57 White K, Keck PE Jr, Lipinski J. *Serotonin-uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a case report*. *Compr Psychiatry* 1986;27:211-4.
- 58 Marazziti D, Dell'Osso L, Gemignani A, et al. *Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study*. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:215-9.
- 59 Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. *Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:796-801.
- 60 Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, et al. *Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study*. *Curr Med Res Opin* 2007;23:701-11.
- 61 Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, et al. *Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:430-9.
- 62 Marazziti D. *Venlafaxine treatment of obsessive-compulsive disorder: case reports*. *CNS Spectr* 2003;8:421-2.
- 63 Denys D, van der Wee N, van Megen H, et al. *A double-blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:568-75.
- 64 Koran LM, Gamel NN, Choung HW, et al. *Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:515-20.
- 65 Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. *Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1394-9.
- 66 Vallejo J, Olivares J, Marcos T, et al. *Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial*. *Br J Psychiatry* 1992;161:665-70.
- 67 Fux M, Levine J, Aviv A, et al. *Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder*. *Am J Psychiatry* 1996;153:1219-21.
- 68 Storch EA, Merlo LJ, Bengtson M, et al. *D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:230-7.
- 69 Coric V, Taskiran S, Pittenger C, et al. *Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial*. *Biol Psychiatry* 2005;58:424-8.
- 70 Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. *An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:761-7.
- 71 Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, et al. *Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:353-9.
- 72 McDougle CJ, Goodman WK, Lechman JF, et al. *The psychopharmacology of obsessive-compulsive disorder: implications for treatment and pathogenesis*. *Psychiatry Clin North Am* 1993;16:749-66.
- 73 Marazziti D, Catena M, Pallanti S. *Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder*. *Psychiatry Annals* 2006;36:454-62.
- 74 Marazziti D, Mungai F, Vivarelli L, et al. *Critical issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder*. *Clin Neuropsychiatry* 2004;1:59-64.
- 75 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – First revision*. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248-312.
- 76 Mattes J. *A pilot study of combined trazodone and tryptophan in obsessive-compulsive disorder*. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:170-3.
- 77 Simeon JC, Thatte S, Wiggins D. *Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination*. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:285-90.
- 78 Browne M, Horn E, Jones TT. *The benefits of Clomipramine-fluoxetine combination in obsessive-compulsive disorder*. *Can J Psychiatry* 1993;38:242-3.

- ⁷⁹ Marazziti D, Golia F, Consoli G, et al. *Effectiveness of long-term augmentation with citalopram to clomipramine in treatment-resistant OCD patients*. CNS Spectr 2008;13:971-6.
- ⁸⁰ Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, et al. *Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2000;10:165-9.
- ⁸¹ 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.
- ⁸² Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, et al. *Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a retrospective, open-label case series*. Depress Anxiety 2006;23:1-5.
- ⁸³ McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. *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.
- ⁸⁴ Saxena S, Wang D, Bystritsky A, et al. *Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 1996;57:303-6.
- ⁸⁵ McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, et al. *A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:794-801.
- ⁸⁶ Hollander E, Rossi NB, Sood E, et al. *Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study*. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:397-401.
- ⁸⁷ D'Amico G, Cedro C, Muscatello MR, et al. *Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:619-23.
- ⁸⁸ Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, et al. *Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial*. Psychiatry Res 2000;96:91-8.
- ⁸⁹ Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, et al. *A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 2004;55:553-5.
- ⁹⁰ Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, et al. *Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study*. J Psychopharmacol 2005;19:392-4.
- ⁹¹ Maina G, Pessina E, Albert U, et al. *8-week, single-blind, randomized trial comparing risperidone versus olanzapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18:364-72.
- ⁹² Atmacha M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. *Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study*. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:115-9.
- ⁹³ Denys D, De Geus F, Van Megen HJ, et al. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors*. J Clin Psychiatry 2004;65:1040-8.
- ⁹⁴ Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. *Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study*. Int Clin Psychopharmacol 2005;20:223-6.
- ⁹⁵ Mohr N, Vythilingum B, Emsley RA, et al. *Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:37-40.
- ⁹⁶ Sevincok L, Topuz A. *Lack of efficacy of low doses of quetiapine addition in refractory obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2003;23:448-50.
- ⁹⁷ Pessina E, Albert U, Bogetto F, et al. *Aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a 12-week open-label preliminary study*. Int Clin Psychopharmacol 2009;24:265-9.
- ⁹⁸ Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al. *A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. Mol Psychiatry 2006;11:622-32.
- ⁹⁹ Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. *Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials*. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17:79-93.
- ¹⁰⁰ Koran LM, Aboujaoude E, Ward H, et al. *Pulse-loaded intravenous clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2006;26:79-83.
- ¹⁰¹ Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, et al. *Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the art treatment*. J Clin Psychiatry 2002;63:20-9.
- ¹⁰² Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. *Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions*. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5:181-91.
- ¹⁰³ Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, et al. *Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: is gender a predictive variable?* Biol Psychiatry 1999;45:290-4.
- ¹⁰⁴ Steiner M, Gergel IP, Wheadon DE. *Predictors of Response to Paroxetine Therapy in OCD*. Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York 1996.
- ¹⁰⁵ Stein DJ, Montgomery SA, Kasper S, et al. *Predictors of response to pharmacotherapy with citalopram in obsessive-compulsive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2001;16:357-61.
- ¹⁰⁶ Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, et al. *Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2001;21:488-92.
- ¹⁰⁷ Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, et al. *Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine*. J Clin Psychopharmacol 1994;14:247-54.
- ¹⁰⁸ Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. *Clinical character-*

- istics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:185-92.
- ¹⁰⁹ Steketee G, Eisen J, Dyck I, et al. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1999;27:229-38.
- ¹¹⁰ Ravizza L, Barzega G, Bellino S, et al. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:368-73.
- ¹¹¹ Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. Use of receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis to evaluate predictors of response to clomipramine therapy. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:157-65.
- ¹¹² Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1899-903.
- ¹¹³ Ronchi P, Abbruzzese M, Erzegovesi S, et al. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in an Italian population. *Eur Psychiatry* 1992;7:53-9.
- ¹¹⁴ Leckman JF, Grice DE, Boardman J, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-7.
- ¹¹⁵ Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, et al. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1409-16.
- ¹¹⁶ Angst J. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, et al, editors. *Current Insights in Obsessive Compulsive Disorder*. New York: John Wiley & Sons Inc 1994, pp. 93-104.
- ¹¹⁷ Denys D, Burger H, van Meegen H, et al. A score for predicting response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:315-22.
- ¹¹⁸ Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, et al. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:564-76.
- ¹¹⁹ Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55:18-23.
- ¹²⁰ Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, et al. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 2001;62:535-40.
- ¹²¹ Black DW, Monahan P, Gable J, et al. Hoarding and treatment response in 38 nondepressed subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:420-5.
- ¹²² Jenike MA, Baer L, Minichello WE, et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1261-4.
- ¹²³ Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:384-92.
- ¹²⁴ Ball SG, Baer L, Otto MW. Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder in behavioral treatment studies: a quantitative review. *Behav Res Ther* 1996;34:47-51.
- ¹²⁵ Buchanan AW, Ko SM, Marks IM. What predicts improvement and compliance during the behavioral treatment of obsessive compulsive disorder? *Anxiety* 1996;2:22-7.
- ¹²⁶ Alarcon RD, Libb JW, Spittler D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:210-3.
- ¹²⁷ Phillips KA. Body dysmorphic disorder: clinical aspects and treatment strategies. *Bull Menninger Clin* 1998;62:33-48.
- ¹²⁸ Winsberg ME, Cassic KS, Koran LM. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1999;60:591-7.
- ¹²⁹ Zitterl W, Lenz G, Mayrhofer A, et al. Obsessive-compulsive disorder: course and interaction with depression: a review of the literature. *Psychopathology* 1990;23:73-80.
- ¹³⁰ Skoog G, Skoog J. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:131-2.
- ¹³¹ Catapano F, Sperandeo R, Perris F, et al. Insight and resistance in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology* 2001;34:62-8.
- ¹³² Ravi KV, Samar R, Reddy YCJ, et al. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2004;19:202-8.
- ¹³³ Eisen JL, Rasmussen SA, Phillips KA, et al. Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2001;42:494-7.
- ¹³⁴ Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T, et al. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry* 2002;43:150-7.
- ¹³⁵ Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, et al. Relationship between early side effects and therapeutic effects of clomipramine therapy in OCD. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:324-8.
- ¹³⁶ Ackerman DL, Greenland SMS, Bystritsky A. Side effects as predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:459-65.
- ¹³⁷ Post RM, Weiss SR. Sensitization and kindling phenomena in mood, anxiety, and obsessive-compulsive disorders: the role of serotonergic mechanisms in illness progression. *Biol Psychiatry* 1998;44:193-206.
- ¹³⁸ Mundo E, Bellodi L, Smeraldi E. Effects of acute intravenous clomipramine on obsessive-compulsive symptoms and response to chronic treatment. *Biol Psychiatry* 1995;38:525-31.
- ¹³⁹ Sallee FR, Koran LM, Pallanti S, et al. Intravenous clomipramine challenge in obsessive-compulsive disorder: predicting response to oral therapy at eight weeks. *Biol Psychiatry* 1998;44:220-7.
- ¹⁴⁰ Hollander E, Cohen LJ, DeCaria C, et al. Timing of neuroendocrine responses and effect of m-CPP and fenfluramine plasma levels in OCD. *Biol Psychiatry* 1993;15:407-13.
- ¹⁴¹ Koran LM, Pallanti S, Quercioli L. *Sumatriptan, 5-HT(1D)*

- receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:169-72.
- ¹⁴² Marks IM, Hodgson R, Rachman S. *Treatment of chronic obsessive-compulsive neurosis by in vivo exposure*. *Br Journ Psych* 1975;127:349-64.
- ¹⁴³ Foa EB, Steketee G, Milby JB. *Differential effects of exposure and response prevention in obsessive-compulsive washers*. *J Consult Clin Psychol* 1980;48:71-9.
- ¹⁴⁴ Foa EB, Steketee G, Grayson JB, et al. *Deliberate exposure and blocking of obsessive-compulsive rituals: immediate and long-term effects*. *Behav Ther* 1984;15:450-72.
- ¹⁴⁵ Castle DJ, Deale A, Marks IM, et al. *Obsessive-compulsive disorder: prediction of outcome from behavioural psychotherapy*. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:393-8.
- ¹⁴⁶ Perse T. *Obsessive-compulsive disorder: a treatment review*. *J Clin Psychiatry* 1988;49:48-55.
- ¹⁴⁷ Steketee G, Cleere L. *Obsessional-compulsive disorder*. In: Bellak AS, Hersen M, Kazdin EA, editors. *International handbook of behavior modification and therapy*. New York: Plenum Press 1990, p. 307-32.
- ¹⁴⁸ Abramowitz JS. *Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review*. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:44-52.
- ¹⁴⁹ Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. *Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis*. *Psychopharmacol* 1998;136:205-16.
- ¹⁵⁰ Emmelkamp PMG, Visser S, Hoekstra RJ. *Cognitive therapy vs exposure in vivo in the treatment of obsessive compulsive disorder*. *Cogn Ther Res* 1988;12:103-14.
- ¹⁵¹ McLean PD, Whittal ML, Thordarson DS, et al. *Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder*. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:205-14.
- ¹⁵² 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;33:379-90.
- ¹⁵³ Beck AT. *Cognitive therapy and emotional disorders*. International Meriden, NY: University Press 1976.
- ¹⁵⁴ Reed GF. *Obsessive-compulsive disorder: a cognitive/structural approach*. *Can Psychol* 1983;24:169-80.
- ¹⁵⁵ Salkovskis PM. *Obsessional-compulsive problems: a cognitive behavioral analysis*. *Behav Res Ther* 1985;23:571-83.
- ¹⁵⁶ Creamer M. *Cognitive interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. *Behav Change* 1987;4:20-7.
- ¹⁵⁷ Freeston MH, Ladouceur R, Gagnon F, et al. *Cognitive-behavioral treatment of obsessive thoughts: a controlled study*. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:405-13.
- ¹⁵⁸ Cordioli AV, Heldt E, Bochi DB. *Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial*. *Psychother Psychosom* 2003;72:211-6.
- ¹⁵⁹ Whittal ML, Thordarson DS, McLean PD. *Treatment of obsessive-compulsive disorder: cognitive behavior therapy vs exposure and response prevention*. *Behav Res Ther* 2005;43:1559-76.
- ¹⁶⁰ Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. *Am J Psychiatry* 2005;162:151-61.
- ¹⁶¹ van Oppen P, van Balkom AJ, de Haan E, et al. *Cognitive therapy and exposure in vivo alone and in combination with fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a 5-year follow-up*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1415-22.
- ¹⁶² Christensen H, Hadzi P, Andrews G, et al. *Behavior therapy and tricyclic medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a quantitative review*. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:701-11.
- ¹⁶³ van Balkom AJLM, van Oppen P, Wermeulen AWA, et al. *Meta-analysis of the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: a comparison of antidepressant, behavior and cognitive therapy*. *Clin Psychol Rev* 1994;14:359-81.
- ¹⁶⁴ Starcevic V, Brakoulias V. *Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder: are they relevant for treatment?* *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:651-61.
- ¹⁶⁵ Prasko J, Paskova B, Zalesky R, et al. *The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study*. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:327-32.
- ¹⁶⁶ Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, et al. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation*. *Psychol Med* 2007;37:1645-9.
- ¹⁶⁷ Alonso P, Pujol J, Cardoner N, et al. *Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study*. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143-5.
- ¹⁶⁸ Anderson D, Ahmed A. *Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report*. *J Neurosurg* 2003;98:1104-8.
- ¹⁶⁹ Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, et al. *Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases*. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:275-82.
- ¹⁷⁰ Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, et al. *Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder*. *Neurosurgery* 2003;52:1263-74.
- ¹⁷¹ Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, et al. *Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report*. *J Neurosurg* 2004;101:682-6.
- ¹⁷² Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. *The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders*. *J Chem Neuroanat* 2003;26:293-9.
- ¹⁷³ Yaryura-Tobias JA, Stevens KP, Perez-Rivera R, et al. *Negative outcome after neurosurgery for refractory obsessive-compulsive spectrum disorder*. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:197-203.

- ¹⁷⁴ Oliver B, Gascon J, Aparicio A, et al. *Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders*. Stereotact Funct Neurosurg 2003;81:90-5.
- ¹⁷⁵ Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, et al. *Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 2002;159:269-75.
- ¹⁷⁶ Kim CH, Chang JW, Koo MS, et al. *Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder*. Acta Psychiatr Scand 2003;107:283-90.
- ¹⁷⁷ Montoya A, Weiss AP, Price BH, et al. *Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease*. Neurosurgery 2002;50:1043-52.
- ¹⁷⁸ Woerdeman PA, Willems PW, Noordmans HJ, et al. *Frameless stereotactic subcaudate tractotomy for intractable obsessive-compulsive disorder*. Acta Neurochir (Wien) 2006;148:633-7.
- ¹⁷⁹ Maletzky B, McFarland B, Burt A. *Refractory obsessive compulsive disorder and ECT*. Convulsive Ther 1994;10:34-42.
- ¹⁸⁰ Lavin MR, Halligan P. *ECT for obsessive-compulsive disorder and schizophrenia*. Am J Psychiatry 1996;153:1652-3.
- ¹⁸¹ Thomas SG, Kellner CH. *Remission of major depression and obsessive-compulsive disorder after a single unilateral ECT*. J ECT 2003;19:50-1.
- ¹⁸² Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, et al. *Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever*. Am J Psychiatry 1997;154:1630-1.
- ¹⁸³ Marazziti D, Presta S, Pfanner C, et al. *Immunological alterations in adult obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 1999;46:810-4.
- ¹⁸⁴ Marazziti D, Perez J, Cassano GB. *Is obsessive-compulsive disorder caused by a second-messenger imbalance?* CNS Spectr 2001;6:206-9.
- ¹⁸⁵ McDougle CJ. *Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation*. J Clin Psychiatry 1997;58:11-17.
- ¹⁸⁶ Pampaloni I, Sivakumaran T, Hawley C, et al. *High-dose selective serotonin reuptake inhibitors in OCD: a systematic retrospective case notes survey*. J Psychopharmacol 2010;24:1439-45.
- ¹⁸⁷ Marazziti D, editor. *Farmacoterapia clinica*. IV edizione. Roma: Giovanni Fioriti Editore 2011.