

Gli inibitori del reuptake della serotonina nel Disturbo Ossessivo-Compulsivo: antidepressivi o antiossessivi?

Gestione clinica

Giuseppe Maina¹, Enrico Pessina¹, Andrea Aguglia¹, Filippo Bogetto¹

Abstract

The recommended pharmacological agents for the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) are serotonin reuptake inhibitors (SRI), used also as antidepressant drugs. Nevertheless, the therapeutic profile of SRIs shows a lot of differences in OCD and in depression, as demonstrated in the trials here described. From a pharmacological point of view, antidepressant effect can be obtained with every monoamine reuptake inhibitor, whereas a predominant serotonin reuptake inhibition is required to result in an antiobsessive effect; moreover, adding pindolol to SSRI therapy, generate opposite effects on SSRI response latency. From a clinical point of view, the trials have highlighted differences in the following fields: response rate, therapeutic dose, response latency, response curve.

Taken together, these findings suggest that SRIs have two different clinical properties, antiobsessional effect and antidepressant effect, that could be due to different mechanisms of actions: further studies have to be performed the better to understand the pathophysiology of OCD.

Keywords: *clomipramine, SSRIs, antidepressant, Obsessive-Compulsive Disorder Serotonin reuptake inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder: antidepressant or antiobsessional agents? CMI 2009; 3(1): 15-26*

INTRODUZIONE

L'individuazione e il progressivo utilizzo di farmaci attivi nel trattamento del Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) risalgono agli anni '80 [1,2]. Infatti, in tale periodo, venne pubblicato il primo studio randomizzato e controllato con placebo sull'impiego di clomipramina nel trattamento del DOC. Studi successivi confermarono l'utilità della clomipramina nel DOC e, a partire dagli anni '90, anche quella di una nuova categoria di farmaci: gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) [3-6].

Tutti i farmaci impiegati nel trattamento del DOC sono stati inizialmente commercializzati per il trattamento dei disturbi depressivi e sono comunemente

indicati come antidepressivi; nelle prime osservazioni sull'impiego dei farmaci antidepressivi nella terapia del DOC era stato evidenziato da alcuni Autori un analogo andamento della risposta farmacologica nei confronti sia dei sintomi ossessivi, sia di quelli depressivi. Era stato supposto che l'efficacia della terapia con antidepressivi nel DOC fosse da attribuirsi a un'azione specifica sull'umore [7]. Questa prima interpretazione ha trovato, tuttavia, una smentita in una serie di evidenze ormai dimostrate nella terapia antiossessiva.

Il profilo terapeutico degli inibitori del reuptake della serotonina (*Serotonin Reuptake Inhibitors*, SRI) nel DOC differisce, infatti, da quello della depressione in alcuni aspetti importanti che verranno di seguito analizzati. Presi nel loro insieme, questi ri-

¹ Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Corresponding author
Dott. Enrico Pessina
Via Cherasco 11
10126 Torino
Tel: 011-6335425
Fax: 011-673473
enricopessina@hotmail.com

scontri suggeriscono che **gli SRI hanno due differenti proprietà cliniche: un effetto antiossessivo e un effetto antidepressivo che verosimilmente sono da attribuirsi a due diversi meccanismi d'azione.**

Le maggiori evidenze, da cui emerge che l'effetto antiossessivo e l'effetto antidepressivo sono distinguibili, sono sia di tipo farmacologico che di tipo clinico.

DIFFERENZE TRA EFFETTO ANTIOSSESSIVO E ANTIDEPRESSIVO DEGLI SRI

Differenze farmacologiche

Da un punto di vista farmacologico si rilevano i seguenti aspetti:

Efficacia

Tutti gli inibitori del reuptake delle monoamine hanno un'efficacia antidepressiva, ma solo quelli con una preminente attività serotoninergica hanno anche un'efficacia antiossessiva. Ciononostante la loro potenza antiossessiva non è direttamente correlata alla loro selettività serotoninergica.

I primi studi sull'impiego della clomipramina nella nevrosi ossessiva apparvero nel 1967 e furono poi confermati da studi successivi tra gli anni '70 e gli anni '80 [1,2,8-

11]. Dirimente per la comprensione della farmacologia dei principi antiossessivi (si può quasi parlare di "dissezione farmacologica") fu la serie di studi condotti da Thorén e collaboratori [1,2]. Questo Autore compì il primo studio randomizzato controllato con placebo con l'impiego di nortriptilina e clomipramina; di questi due agenti solo la clomipramina (farmaco triciclico con maggiore affinità di tipo serotoninergico) risultava più efficace del placebo nel ridurre la sintomatologia ossessiva, mentre la nortriptilina, la cui azione è prevalentemente sbilanciata a favore della noradrenalina, manifestava un'efficacia non solo inferiore alla clomipramina, ma non significativamente differente dal placebo. In seguito a questi primi studi, numerosi altri Autori hanno progressivamente validato l'utilità di vari farmaci per il trattamento del DOC, e tutti hanno dimostrato come la condizione imprescindibile per l'attività antiossessiva sia quella di avere un'attività prevalentemente serotoninergica. Questo vale per tutti gli agenti inibitori selettivi del reuptake della serotonina, incluso l'ultimo introdotto sul mercato: l'escitalopram, che ha visto confermata la sua azione antiossessiva in alcuni recenti trial [3-6,12-14]. Una serie di studi sul trattamento del DOC [15-17] hanno messo in evidenza l'utilità a elevati dosaggi della venlafaxina, un inibitore del reuptake della serotonina e della noradre-

Farmaco	Classe terapeutica
Bupropione	Antidepressivo atipico; inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina (NDRI)
Buspirone	Agonista parziale selettivo dei recettori serotoninergici 5HT _{1A}
Citalopram	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)
Clomipramina	Antidepressivo triciclico
Desipramina	Antidepressivo triciclico
Escitalopram	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)
Fluoxetina	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)
Fluvoxamina	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)
Hypericum perforatum	Antidepressivo fitoterapico
Inositolo	Derivato vitaminico
Mirtazapina	Antidepressivo atipico; antagonista dei recettori adrenergici α_2 presinaptici; blocco dei recettori 5HT ₂ e 5HT ₃
Nortriptilina	Antidepressivo triciclico
Paroxetina	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)
Pindololo	Beta-bloccante di prima generazione non selettivo con attività simpaticomimetica intrinseca
Sertralina	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)
Tramadol	Analgesico oppioide, agonista dei recettori μ ; inibisce la ricaptazione di serotonina e noradrenalina
Trazodone	Antidepressivo eterociclico; inibitore della ricaptazione della serotonina con attività antiadrenergica (recettori α) e antistaminica (recettori H ₁)
Venlafaxina	Inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI)

Tabella I

Farmaci citati nel testo e loro classe terapeutica

nalina (SNRI). Un'indiretta conferma della fondamentale importanza del meccanismo legato alla serotonina per il trattamento del DOC deriverebbe, inoltre, dal fatto che altri agenti farmacologici (tra cui il buspirone, il tramadolo o l'inositolo), testati in monoterapia e che hanno dimostrato preliminarmente una qualche efficacia antiossessiva, sono accomunati da un'attività di tipo serotoninergico [18-20]. Una controprova proviene, invece, da studi condotti con agenti farmacologici totalmente privi di azione serotoninergica. Un esempio può essere fornito dal bupropione, farmaco antidepressivo recentemente approvato in Italia e caratterizzato da un'azione farmacologica di blocco della ricaptazione di noradrenalina e dopamina. Nel 2005 uno studio ha sperimentato tale principio attivo in aperto su 12 pazienti ossessivo-compulsivi (a dosaggio compreso tra 150 e 300 mg/die) non evidenziando una significativa diminuzione del punteggio medio alla *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS) al termine delle 8 settimane di osservazione [21].

Accertato il ruolo della serotonina nell'attività antiossessiva, va segnalato come tale ruolo abbia ancora dei punti oscuri da chiarire. **La selettività recettoriale per la serotonina, ad esempio, non è un criterio di maggiore efficacia:** alcuni studi metanalitici indicherebbero, infatti, un lieve vantaggio della clomipramina rispetto agli SSRI nel trattare il DOC (non considerando ovviamente le problematiche legate alla tollerabilità di tale farmaco) [22-24]; un meccanismo meno selettivo si accompagnerebbe a un maggiore (o quanto meno non inferiore) effetto terapeutico. Se si rimane nell'ambito degli SSRI, si può osservare un analogo fenomeno: non sono molti gli studi che operano un confronto diretto tra gli SSRI, ma in uno studio di Mundo e collaboratori, sono stati posti a confronto diretto paroxetina, fluvoxamina e citalopram nel trattamento dei sintomi ossessivo-compulsivi non evidenziando differenze significative tra i vari composti (laddove il profilo di selettività recettoriale del citalopram è sicuramente maggiore rispetto a quello degli altri due composti) [25]. Un'ulteriore conferma proviene dai dati disponibili sull'ultimo SSRI introdotto sul mercato: l'escitalopram, la cui attività recettoriale è esclusivamente indirizzata all'inibizione selettiva del *reuptake* della serotonina. In uno studio condotto da Stein e collaboratori nel 2007 [14], tale principio attivo è stato messo a confronto con placebo

e paroxetina nel trattamento di un campione di pazienti affetti da Disturbo Ossessivo-Compulsivo. Alla fine dello studio, entrambi i farmaci sono risultati di efficacia comparabile nel determinare un miglioramento nella sintomatologia ossessivo-compulsiva, fatto salvo un lieve vantaggio dell'escitalopram in termini di tempi di latenza nel manifestarsi della risposta e di tollerabilità.

Si può poi osservare che l'attività antiossessiva non è direttamente correlata nemmeno alla potenza dell'inibizione del *reuptake* della serotonina. Se consideriamo le costanti di inibizione (K_i) per la ricaptazione della serotonina, si vede come la costante più bassa, e quindi l'efficacia nell'inibizione più alta, tra i vari farmaci impiegati nel trattamento del DOC sia quella della paroxetina. Eppure proprio questo farmaco, tra i vari antiossessivi, è quello che necessita dei dosaggi più alti per esplicare la sua attività (come verrà illustrato in seguito) [26]. **L'attività serotoninergica è quindi un requisito necessario per l'esplicazione dell'attività antiossessiva degli SRI, ma verosimilmente non giustifica completamente la loro azione farmacologica nei confronti di questo disturbo.**

Fisiopatologia

Nonostante l'indiscutibile effetto terapeutico benefico degli SRI, **gli studi neurobiologici non hanno condotto a un coerente modello fisiopatologico della disfunzione serotoninergica nel DOC.** Ad esempio rimangono aperti molti dubbi sul perché alcuni farmaci ad azione serotoninergica abbiano dimostrato, almeno preliminarmente, un'azione terapeutica nei confronti del DOC mentre altri agenti (i.e. il trazodone, l'*Hypericum perforatum*, la mirtazapina) con un'attività serotoninergica abbiano fallito [27-29]. Ulteriore punto che necessita una migliore comprensione è il coinvolgimento di altri sistemi neurotrasmettitoriali nel trattamento del DOC e quindi, verosimilmente anche nella sua fisiopatologia; primo tra tutti quello della dopamina, come dimostra l'efficacia terapeutica dell'aggiunta di un antipsicotico atipico a basso dosaggio nei confronti di pazienti che non rispondono alla semplice terapia con serotoninergici [30,31].

Potenziamento con pindololo

Il potenziamento con pindololo della terapia serotoninergica presenta effetti diversi sui sintomi ossessivi e su quelli depressivi.

L'attivazione degli autorecettori 5-HT_{1A} è stata proposta come uno dei possibili meccanismi nel ritardato manifestarsi dell'effetto terapeutico degli SSRI. Pertanto, la somministrazione addizionale di un antagonista autorecettoriale dei medesimi dovrebbe determinare la prevenzione del *feedback* negativo del *firing* neuronale e quindi accelerare l'azione degli SSRI [32]. Il pindololo è un β -bloccante atipico con un'addizionale azione di antagonismo presinaptico sui recettori 5-HT_{1A}. Numerosi riscontri suggeriscono fortemente che tale principio attivo possa ridurre la latenza di risposta agli SSRI nei pazienti affetti da disturbi depressivi. In effetti, in alcuni studi condotti su pazienti depressi, l'aggiunta di pindololo (al dosaggio di 2,5 mg x 3/die) ha determinato una riduzione nel tempo di latenza di risposta [33,34], anche se non tutti gli Autori concordano su tali osservazioni [35-37]. Invece mancano dati di efficacia certa del pindololo nell'ottenere una risposta nella terapia della depressione resistente agli antidepressivi. Il pindololo è stato testato anche **in pazienti ossessivi** in aggiunta a fluvoxamina in uno studio di Mundo e collaboratori nel 1998 per cercare di accorciare i tempi di risposta della terapia antiossessiva [38]; tuttavia, in questo studio, tale farmaco **non ha dato risultati positivi**. L'aggiunta di pindololo, sempre al dosaggio di 2,5 mg x 3/die, si è rilevata **utile invece nel potenziamento della terapia di un campione di pazienti ossessivi che non avevano risposto a un adeguato trial farmacologico con paroxetina** [39].

Differenze cliniche

Da un punto di vista clinico il profilo terapeutico degli SRI nel DOC differisce da quello nella depressione per i seguenti punti:

Tassi di risposta

L'efficacia della clomipramina e degli SSRI nella terapia del DOC viene misurata valutando la percentuale dei soggetti considerati responsivi al trattamento in un dato campione di pazienti. Per *responder* si intende, in genere, un soggetto che risulti *much improved* o *very much improved* alla *Clinical Global Impression Scale* (CGI) rispetto alla condizione di pretrattamento e che presenti una riduzione del punteggio totale alla Y-BOCS pari o superiore al 35%, anche se, in alcuni studi clinici, viene accettato come valore discriminante una diminuzione del 25%. Dai dati emergenti dei trial controllati,

la percentuale di soggetti considerati responsivi alla terapia farmacologica si può stimare globalmente attorno al 50-60%. **Il grado di risposta del DOC agli SRI è, dunque, più basso di quello che si raggiunge nel trattamento della depressione, dove i tassi di risposta sono generalmente compresi tra il 60 e il 70% negli studi randomizzati controllati** [40].

Non solo la risposta all'agente farmacologico differenzia il DOC dalla depressione maggiore, ma anche quella al placebo; **nell'Episodio Depressivo Maggiore, la risposta al placebo è attestata intorno al 20-30% dei casi considerati [41], mentre la risposta del Disturbo Ossessivo-Compulsivo al placebo è caratteristicamente descritta come molto più bassa**. In un primo studio condotto da Mavissakalian e collaboratori nel 1990 [42], 30 pazienti affetti da DOC sono stati sottoposti a un trattamento con placebo per 12 settimane e, in tal caso, la risposta al placebo era risultata praticamente assente. Uno studio più recente [43] ha posto a confronto la risposta al placebo in tre popolazioni di pazienti affetti da differenti disturbi d'ansia (fobia sociale, disturbo di panico e DOC): soltanto il 10% dei pazienti ossessivo-compulsivi manifestava una risposta al placebo e tale tasso di risposta era significativamente inferiore a quello degli altri due disturbi d'ansia. In aggiunta, quando dallo studio in questione sono stati esclusi i pazienti più gravi appartenenti alle tre classi diagnostiche per eliminare eventuali fattori di confondimento precedenti al trattamento, i pazienti affetti da DOC continuavano a esprimere una risposta al placebo significativamente più bassa in confronto agli individui con altri disturbi. Un ulteriore studio [44] condotto nel 2005, ha valutato la risposta al placebo in vari disturbi psichiatrici analizzando i dati disponibili presso il database della *Food and Drug Administration*; nello studio, oltre al DOC, erano considerati i seguenti disturbi: Disturbo Post-Traumatico da Stress, Disturbo d'Ansia Generalizzato, Disturbo di Panico, Depressione e Psicosi. Considerando la percentuale media di cambiamento della sintomatologia in risposta al placebo, per il DOC si rilevava una percentuale di miglioramento di circa il 10% e solo il gruppo delle psicosi presentava un minor tasso di risposta al placebo.

Dose terapeutica

Le più aggiornate linee guida **per il trattamento del Disturbo Ossessivo-Compulsi-**

vo indicano come efficaci i dosaggi medi o elevati degli agenti serotoninergici [45,46]. Tali indicazioni trovano origine dai risultati dei trial clinici effettuati a dosaggio fisso con questi farmaci, da cui si evince che, in effetti, l'efficacia antiossessiva degli SSRI si manifesta a dosaggi elevati di farmaco. Ad esempio la fluoxetina dimostra un'efficacia antiossessiva sia a 40 che a 60 mg/die, mentre a 20 mg/die risulta molto ridotta; non solo, ma il dosaggio di 60 mg/die si è dimostrato più efficace dei 40 mg/die nel trattare i sintomi ossessivo-compulsivi [47-49]. Discorsi analoghi valgono anche per altri SSRI quali il citalopram, la sertralina e pure per l'ultimo inserito sul mercato, l'escitalopram [13,14,23,50]. Per i principi farmacologici privi di studi a dose fissa (fluvoxamina e clomipramina), le dosi medie risultate efficaci sono, in generale, superiori (tra 150 e 300 mg/die per la fluvoxamina e tra 150 e 250 mg/die per la clomipramina) a quelle abitualmente impiegate per il trattamento della Depressione Maggiore [3-5,51]. Un caso particolare è rappresentato dalla paroxetina: si osserva come il dosaggio più basso (20 mg/die) non sia significativamente più efficace del placebo nel determinare la risposta antiossessiva, che si manifesta invece a partire da 40 mg/die [26]; non solo, nella depressione anche i dosaggi più bassi sono efficaci nel trattamento. Ad esempio, per quanto riguarda l'uso dei triciclici, una metanalisi effettuata da Furukawa e collaboratori [52] ha dimostrato che non solo l'uso dei triciclici a basso dosaggio è efficace nel trattare la Depressione Maggiore, ma l'uso di alti dosaggi non risulterebbe in un vantaggio terapeutico maggiore. Per quanto riguarda gli SSRI, analogamente i dosaggi indicati come i minimi efficaci per il trattamento della depressione sono sempre inferiori a quelli che risultano utili nel trattamento del DOC; infatti, prendendo l'esempio della paroxetina, che si è visto essere inefficace nel DOC a dosaggi inferiori a 40 mg/die [26], vi sono dati in letteratura che dimostrano come lo stesso principio attivo, nella Depressione Maggiore, possa dimostrarsi efficace già al dosaggio di soli 12,5 mg/die, quindi al di sotto della soglia normalmente indicata di 20 mg/die [53]. **Gli SRI, dunque, necessitano di un dosaggio più elevato rispetto al trattamento della depressione per agire come antiossessivi in fase acuta.**

Sempre per quanto riguarda i dosaggi, un'ulteriore differenza segna la divisione tra trattamento antiossessivo e trattamento

antidepressivo: è dato ormai recepito e confermato dalle linee guida che, **sia nel caso del disturbo depressivo che del DOC, sia opportuna la prosecuzione di un trattamento nella cosiddetta fase di mantenimento dopo aver ottenuto una risposta nel corso del trattamento di fase acuta (APA, NICE) [45,46].** Riguardo al DOC, le linee guida della scuola americana consigliano di mantenere lo stesso dosaggio utilizzato per ottenere la risposta durante la fase acuta, mentre altri Autori ritengono possibile una riduzione delle dosi fino alla metà della fase di attacco; la validità di quest'ultima ipotesi trova fondamento scientifico nei risultati di diversi studi che hanno valutato la possibilità di ridurre il dosaggio nel lungo termine. In un primo studio [54], condotto in aperto da Pato e collaboratori, sono stati studiati 10 pazienti in trattamento con clomipramina al dosaggio di 270 ± 20 mg/die per determinare la dose minima necessaria per mantenere il beneficio terapeutico; una riduzione graduale del dosaggio fino a raggiungere il 40% della fase di attacco non si accompagnava a un cambiamento significativo nelle condizioni cliniche. In uno studio in aperto condotto presso il nostro centro [55], per un periodo di due anni è stato confrontato il mantenimento effettuato con i dosaggi della terapia di attacco (clomipramina 150 mg/die; fluoxetina 40 mg/die, fluvoxamina 300 mg/die) rispetto al dimezzamento di tali dosaggi e non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi, in termini di ricadute, per nessuno dei farmaci considerati. Un altro studio ha messo a confronto differenti strategie di mantenimento in pazienti che avevano risposto a una terapia in acuto a 160 mg/die di clomipramina o a 260 mg/die di fluvoxamina: i pazienti *responder* erano stati randomizzati per entrare in tre possibili bracci di continuazione (valutati in doppio cieco). In uno non si effettuava la riduzione dei dosaggi, in uno la riduzione del dosaggio variava dal 33 al 40% e in uno dal 60 al 66% della fase di attacco; la durata complessiva era di 102 giorni. Lo studio ha dimostrato la mancanza di significative differenze nella proporzione cumulativa dei soggetti i cui sintomi peggioravano nel corso del periodo di osservazione [56]. Nonostante alcuni dati contrastanti provenienti da altri Autori [49,57], si può però concludere che la maggior parte dei dati disponibili confermano che la **terapia di continuazione del DOC possa essere fatta anche impiegando dosaggi ridotti del farmaco antiossessivo fino**

alla metà della dose di attacco. Studi analoghi effettuati nei confronti della terapia di mantenimento della depressione maggiore hanno dato indicazioni differenti. Sia per i triciclici [58] che per gli SSRI [59] il dimezzamento della dose di attacco comporterebbe un aumento delle ricadute significativo rispetto a chi, al contrario, prosegue con il pieno dosaggio della terapia.

Latenza di risposta

I tempi di latenza terapeutica dei farmaci antisessivi, clomipramina e SSRI, sono relativamente elevati. **Se nel trattamento dei sintomi depressivi il tempo medio di latenza con gli stessi farmaci è di 2-3 settimane [60], nel DOC sono necessari da uno a 3 mesi per ottenere una risposta.** Infatti, benché si possa verificare un miglioramento apprezzabile già entro 3-4 settimane, in molti casi esso non risulta significativo fino a 6-10 settimane [61]. I primi segni di miglioramento non corrispondono alla scomparsa di determinate ossessioni o compulsioni, ma consistono in una progressiva riduzione di intensità della spinta a metterle in atto o in un aumento della capacità di resistere ai sintomi. In alcuni casi è possibile che i pazienti manifestino un miglioramento significativo solo a partire dalla dodicesima settimana di terapia [62,63]. La possibilità di trovare strategie che permettano una riduzione della latenza di risposta, è un campo attivo della ricerca farmacologica del DOC; in tal senso, è stato sperimentato il già citato pindololo. Altri tentativi sono stati operati con l'uso di dosaggi più elevati di farmaco [47,50], con una rapida titolazione [30], con l'impiego di formulazioni alternative (la fluvoxamina a rilascio prolungato) [26] e con l'aggiunta di altri farmaci (la mirtazapina) [64].

Curva di risposta

La risposta dei sintomi depressivi alla terapia farmacologica è piuttosto rapida una volta superato il tempo di latenza [65]; infatti, nell'arco di circa un mese si raggiunge lo *steady state*, che si mantiene costante nei mesi, inclusa la fase di mantenimento. Viceversa il miglioramento nel DOC si verifica secondo una cinetica lineare, lenta e progressiva; proprio la natura di tale miglioramento rende spesso necessari interventi di tipo psico-educazionale nei confronti del paziente allo scopo di evidenziare i progressi che egli stesso non riesce a cogliere e pur tuttavia presenti, così come per garantire l'adesione del paziente stesso

al trattamento. **A differenza di quanto avviene nel trattamento a lungo termine della depressione, inoltre, il miglioramento dei sintomi ossessivi prosegue anche nella fase della terapia di mantenimento:** in genere il trattamento di fase acuta comporta una riduzione nelle ossessioni e nelle compulsioni, ma non una completa scomparsa dei sintomi. Pertanto, numerosi studi hanno preso in considerazione se un trattamento prolungato possa determinare un ulteriore miglioramento di tali sintomi.

In uno studio condotto nel 2001 [66], sono stati confrontati i punteggi alla Y-BOCS ottenuti dopo la fase acuta di trattamento a 12 settimane e quelli dopo un periodo di trattamento a lungo termine con SRI (durata media del periodo di osservazione $2,5 \pm 1,2$ anni). Nel primo caso solo il 40% dei pazienti ha ottenuto un punteggio Y-BOCS < 16 (quindi al di sotto della rilevanza clinica), e l'8% è sceso al di sotto dei 7 punti. Nel secondo caso, invece, il 58% dei pazienti ha avuto un punteggio inferiore a 16 punti, e il 30% < 7 punti. Katz e collaboratori [67], in uno studio su pazienti DOC che avevano risposto in acuto alla clomipramina, hanno osservato che l'efficacia della clomipramina proseguiva nel tempo (lo studio di continuazione durava un anno). Tollefson e collaboratori [49] hanno riportato un continuo e costante miglioramento nel tempo di 76 pazienti ossessivi *responder* a 13 settimane di trattamento con diverse dosi di fluoxetina e che erano stati trattati per altre 24 settimane alla stessa dose: i pazienti hanno avuto un ulteriore miglioramento nel tempo. In termini di riduzione dei sintomi, l'efficacia della paroxetina è stata valutata da Hollander e collaboratori [26]: i *responder*, con trattamento in acuto di 12 settimane, hanno beneficiato di un'ulteriore riduzione dei punteggi della Y-BOCS nei 6 mesi di terapia di mantenimento (diminuendo i punteggi medi della scala da 19,8 alla fine della fase di trattamento acuto a 14,6 dopo i sei mesi di continuazione). Nel corso della fase di mantenimento in doppio cieco di paroxetina *versus* placebo, i pazienti trattati con paroxetina ottenevano un ulteriore lieve miglioramento dei punteggi medi della Y-BOCS. Altri dati sul continuo miglioramento nel trattamento a lungo termine con sertralina, provengono dallo studio di Koran e collaboratori [68] in cui, nel prosieguo della terapia nel periodo di continuazione (di oltre un anno), si è assistito a un progressivo miglioramento anche della qualità di

Effetto antidepressivo	Effetto antiossessivo
Ottenuto con tutti gli inibitori del reuptake delle monoamine	Ottenuto solo con gli inibitori del <i>reuptake</i> delle monoamine con prevalente attività serotoninergica
	↑ selettività per serotonina non corrisponde a ↑ efficacia
	↑ potenza non corrisponde a ↑ efficacia
	Non tutti farmaci con azione serotoninergica funzionano contro DOC
SSRI + pindololo: ↓ tempo di latenza di risposta a SSRI	SSRI + pindololo: non varia tempo di latenza di risposta a SSRI
SSRI + pindololo in pazienti resistenti a antidepressivi: mancano dati di efficacia certa	SSRI + pindololo in pazienti resistenti a SSRI: efficace
60-70% di <i>responder</i> a antidepressivi	% molto inferiori di <i>responder</i> a SRI
20-30% di <i>responder</i> a placebo	10% di <i>responder</i> a placebo
Fase acuta: efficacia già a bassi dosaggi di SRI	Fase acuta: dosaggi medi o elevati di SRI
Fase di mantenimento: stesso dosaggio fase acuta	Fase di mantenimento: 50% dosaggio fase acuta
Tempi di latenza dei farmaci: 2-3 settimane	Tempi di latenza dei farmaci: 1-3 mesi
Risposte rapide: dopo un mese steady state costante per tutta la fase di mantenimento	Risposte lineari, lente e progressive, che continuano nella fase di mantenimento (opportuno proseguire le cure per un anno)
Avviene se bassi livelli metabolici nell'amigdala e alti nella corteccia prefrontale e nel giro del cingolo anteriore	Avviene se alto metabolismo nel nucleo caudato di destra
Presenza di entrambi i sintomi non condiziona la risposta alla terapia	
Presenza di entrambi i sintomi: SRI li migliora tutti e due, ma ≠ tempi di onset nella terapia farmacologica e ≠ profili di curva	

vita dei pazienti (misurata con un apposito strumento: il *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*). Il citalopram è stato valutato nel lungo termine in un trial in aperto a dose variabile condotto in una popolazione di DOC adolescenti [69]; i pazienti sono migliorati in termini di punteggi della Y-BOCS durante l'intero periodo di follow-up (due anni), benché una riduzione statisticamente significativa fosse evidente dalla decima settimana fino a un anno di trattamento, mentre il miglioramento durante il secondo anno, seppur presente, non raggiungeva la significatività statistica.

Le proprietà antiossessive e antidepressive sono clinicamente separate

Ecco alcune osservazioni riguardanti la compresenza di sintomi depressivi e sintomi ossessivo-compulsivi:

- gli SRI sono utili anche per i pazienti DOC che non sono clinicamente depressi; nelle prime osservazioni sull'utilizzo dei farmaci antidepressivi nella terapia del DOC, alcuni Autori avevano evidenziato un analogo andamento della risposta farmacologica nei confronti dei sintomi ossessivi e depressivi.

vi. Dunque, si era supposto che l'efficacia della terapia con antidepressivi del DOC fosse da attribuirsi a un'aspecifica azione su sintomi quali l'umore disforico, l'ansia o i sintomi depressivi [7]. In seguito, tali preliminari osservazioni sono state smentite da una serie di studi dove si è evidenziato che la presenza di sintomi depressivi non è la *conditio sine qua non* per la risposta dei sintomi antiossessivi; **la presenza di sintomi depressivi o di comorbidità con Depressione Maggiore non rappresenta, secondo i più recenti dati di letteratura, l'essere predittore di risposta alla terapia antiossessiva né in senso positivo né in senso negativo** [70,71];

- **gli antidepressivi senza prominente attività serotoninergica possono ridurre i sintomi depressivi nel DOC, ma non agiscono specificatamente sulla sintomatologia ossessivo-compulsiva.** Sono presenti in letteratura almeno due studi che lo dimostrano: Goodman e collaboratori hanno condotto uno studio di comparazione dell'efficacia della fluvoxamina nei confronti della desipramina (triciclico ad azione prevalentemente noradrenergica), includendo nello studio pazienti

Tabella II

Tabella riassuntiva delle differenze tra effetto antidepressivo ed effetto antiossessivo

DOC = Disturbo Ossessivo-Compulsivo;

SRI = Serotonin Reuptake Inhibitors

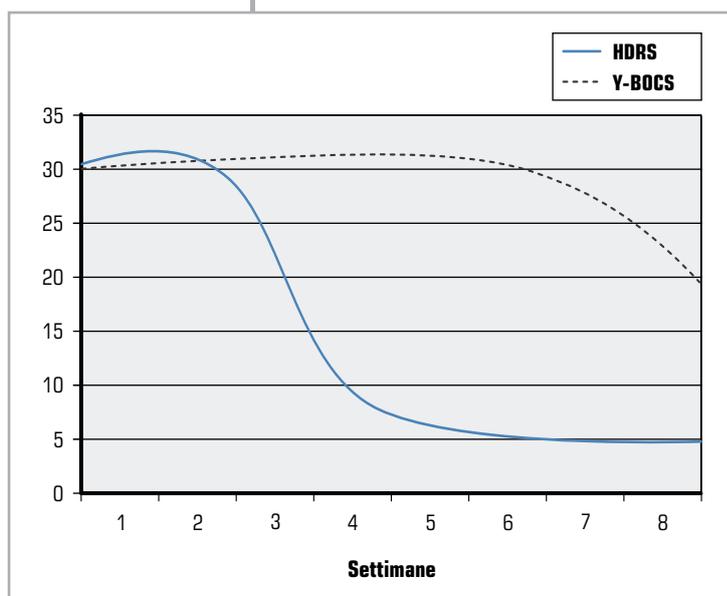


Figura 1
Tempi e curva di risposta di 15 pazienti ossessivo-compulsivi con depressione in comorbidità. Differenze tra sintomi ossessivi e sintomi depressivi

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale;
Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

ossessivo-compulsivi che potevano avere una comorbidità per Depressione Maggiore, purché questa fosse considerata “secondaria” al DOC. Ambedue i farmaci determinavano una riduzione dei sintomi depressivi, ma solo la fluvoxamina si dimostrava efficace nel trattare la sintomatologia ossessivo-compulsiva (da notare comunque che la fluvoxamina determinava un abbassamento maggiore anche della sintomatologia depressiva) [72]. Più recentemente, Hoehn-Saric e collaboratori [73] hanno condotto uno studio affine comparando l'efficacia della sertralina e della desipramina nel trattamento di pazienti affetti da DOC e Depressione Maggiore in comorbidità attuale; i risultati di questo studio sono in accordo con il precedente per cui la desipramina riduce la sintomatologia depressiva, ma non quella ossessiva (e inoltre meno efficacemente della terapia con sertralina);

- **in pazienti con DOC in comorbidità con depressione, il trattamento con SRI produce un significativo miglioramento di entrambi i cluster sintomatologici ma**

con tempi differenti nell'onset della terapia farmacologia e con profili di curva differenti (Figura 1).

Studi di neuroimaging

I dati di osservazione clinica, che fanno presupporre un differente meccanismo d'azione dello stesso farmaco per disturbi differenti, trovano una conferma ulteriore in studi di *brain imaging* condotti su pazienti con Depressione Maggiore e con DOC. In due recenti lavori [74,75] i ricercatori hanno sottoposto campioni di pazienti affetti da Depressione Maggiore o DOC a una tomografia a emissione di positroni (PET) prima di sottoporli a trattamento con paroxetina, allo scopo di identificare eventuali predittori di risposta nel metabolismo cerebrale; lo studio ha evidenziato che un alto metabolismo di glucosio nel nucleo caudato di destra è predittore di risposta dei sintomi ossessivo-compulsivi nei pazienti con DOC, mentre più bassi livelli metabolici nell'amigdala e più alti nella corteccia prefrontale e nel giro del cingolo anteriore portano a un miglioramento della sintomatologia per i pazienti depressi.

CONCLUSIONI

Gli SRI sono efficaci agenti antiossessivi e rappresentano la medicazione di prima linea nel DOC. Il profilo terapeutico degli inibitori del reuptake della serotonina nel DOC differisce da quello della depressione in alcuni importanti aspetti: nella dimensione dell'effetto farmacologico, ma soprattutto nella specificità del profilo di risposta. Presi nel loro insieme questi riscontri suggeriscono che gli inibitori del reuptake della serotonina hanno due differenti proprietà cliniche: effetto antiossessivo ed effetto antidepressivo, che verosimilmente sono da attribuirsi a due meccanismi d'azione differenti. Ulteriori studi sono necessari per comprendere più a fondo la fisiopatologia del Disturbo Ossessivo-Compulsivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Thorén P, Asberg M, Cronholm B, Jörnstedt L, Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1281-5
2. Thorén P, Asberg M, Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1289-94

3. Pato MT, Zohar J. Clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Pato MT, Zohar J (a cura di). *Current treatments of obsessive-compulsive disorder*. Washington: American Psychiatric Press, 1991
4. Saiz Ruiz J, Lopez-Ibor JJ Jr, Cottreaux J. Double blind comparison of fluoxetine and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2: 4-5
5. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 36-44
6. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 279-84
7. den Boer JA. Psychopharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder and depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 17-9
8. Fernández Córdoba E, López-Ibor Aliño J. Use of monochlorimipramine in psychiatric patients who are resistant to other therapies. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1967; 26: 119-47
9. Van Renynghe de Voxvrie GV. Use of anafranil (G 34586) in obsessive neuroses. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1968; 68: 787-92
10. Lopez-Ibor JJ. Intravenous perfusion of monochlorimipramine: technique and results. In: Cerletti A, Bove FJ (a cura di). *The present status of psychotropic drugs*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1969
11. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Schwartz CE, Carey RJ Jr. Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 530-2
12. Khan MN, Hotiana UA, Ahmad S. Escitalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo control trial. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19: 58-63
13. Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 430-9
14. Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 701-11
15. Albert U, Aguglia E, 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* 2002; 63: 1004-9
16. Denys D, van der Wee N, van Megen HJ, Westenberg HG. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 568-75
17. Denys D, van Megen HJ, van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 37-43
18. 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: 127-9
19. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1219-21
20. Carey PD, Warwick J, Harvey BH, Stein DJ, Seedat S. Single photon emission computed tomography (SPECT) in obsessive-compulsive disorder before and after treatment with inositol. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 125-34
21. Vulink NC, Denys D, Westenberg HG. Bupropion for patients with obsessive-compulsive disorder: an open-label, fixed-dose study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 228-30
22. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 11-8
23. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53-60
24. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 309-17
25. 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: 267-71
26. Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT, Yang H 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

27. Pigott TA, LHeureux F, Rubenstein CS, Bernstein SE, Hill JL, Murphy DL. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 156-62
28. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH, Aboujaoude EN. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 515-20
29. Kobak KA, Taylor LV, Bystritsky A, Kohlenberg CJ, Greist JH, Tucker P et al. St John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 299-304
30. 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
31. Maina G, Pessina E, Albert U, Bogetto F. 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
32. Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 262
33. Artigas F, Pérez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 248-51
34. Pérez V, Puiigdemont D, Gilaberte I, Alvarez E, Artigas F. Augmentation of fluoxetine's antidepressant action by pindolol: analysis of clinical, pharmacokinetic, and methodologic factors. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 36-45
35. Berman RM, Darnell AM, Miller HL, Anand A, Charney DS. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 37-43
36. Perry EB, Berman RM, Sanacora G, Anand A, Lynch-Colonese K, Charney DS. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 238-43
37. Geretsegger C, Bitterlich W, Stelzig R, Stuppaeck C, Bondy B, Aichhorn W. Paroxetine with pindolol augmentation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in depressed in-patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 141-6
38. 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
39. 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
40. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1217-27
41. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-7
42. Mavissakalian MR, Jones B, Olson S. Absence of placebo response in obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 268-70
43. Huppert JD, Schultz LT, Foa EB, Barlow DH, Davidson JR, Gorman JM et al. Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1485-7
44. Khan A, Kolts RL, Rapaport MH, Krishnan KR, Brodhead AE, Browns WA. Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 743-9
45. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington: American Psychiatric Association, 2007
46. National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. National Clinical Practice Guideline, Number 31. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2006.
47. Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: discussion 77-78

48. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J et al. 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* 1993; 3: 143-52
49. Tollefson GD, Rampey AH Jr, Potvin JH, 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
50. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard 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: 75-86
51. Perse TL, Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, Dar R. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1543-8
52. Furukawa T, McGuire H, Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003197
53. Trivedi MH, Pigotti TA, Perera P, Dillingham KE, Carfagno ML, Pitts CD. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1356-64
54. Pato MT, Hill JL, Murphy DL. A clomipramine dosage reduction study in the course of long-term treatment of obsessive-compulsive disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 211-4
55. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 167-73
56. Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L, Smeraldi E. Long-term pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 4-10
57. Romano S, Goodman W, Tamura R, Gonzales J. Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 46-52
58. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993; 27: 139-45
59. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 229-32
60. Posternak MA, Zimmerman M. Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 705-7
61. Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluszynski S et al. Fluoxetine Pediatric OCD Study Team. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 773-9
62. Zohar J, Insel TR. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 1987; 13: 193-202
63. Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 667-87
64. 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
65. Mavissakalian M, Turner SM, Michelson L, Jacob R. Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder: antiobsessional or antidepressant agents? II. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 572-6
66. Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P 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
67. Katz RJ, DeVeugh-Geiss J, Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 401-14
68. Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 88-95
69. Thomsen PH, Ebbesen C, Persson C. Long-term experience with citalopram in the treatment of adolescent OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 895-902

70. Tükel R, Bozkurt O, Polat A, Genç A, Atli H. Clinical predictors of response to pharmacotherapy with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 404-9
71. Catapano F, Perris F, Masella M, Rossano F, Cigliano M, Magliano L et al. Obsessive-compulsive disorder: a 3-year prospective follow-up study of patients treated with serotonin reuptake inhibitors OCD follow-up study. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 502-10
72. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Palumbo J, Krystal JH, Nagy LM et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 577-85
73. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B 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
74. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 250-61
75. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 522-32