

**Consensus Conference**  
**Linee guida per la Terapia dei Disturbi d'Ansia**

**Roma, 27-28 aprile 2001**

## MEMBRI DELLA CONSENSUS CONFERENCE

Amato Amati	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Catanzaro «Magna Graecia»</i>
Filippo Bogetto	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Torino</i>
Massimo Casacchia	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università de L'Aquila</i>
Giovanni B. Cassano	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Pisa</i>
Mario Maj	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Napoli SUN</i>
Giovanni Muscettola	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Napoli «Federico II»</i>
Paolo Pancheri	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università «La Sapienza» di Roma</i>
Gian Franco Placidi	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Pisa</i>
Luigi Ravizza	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Torino</i>

## COORDINATORE

Paolo Pancheri	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Roma «La Sapienza»</i>
----------------	--

## SEGRETERIA SCIENTIFICA

Massimo Biondi	<i>3<sup>a</sup> Clinica Psichiatrica, Università di Roma «La Sapienza»</i>
----------------	---

*La presente Consensus Conference è basata sulla normativa giuridica e deontologica in vigore alla data dell'incontro.*

*Hanno collaborato alla stesura del draft: Dott. Massimo Biondi, Dott. Roberto Brugnoli, Dott. Roberto Delle Chiaie*

## Presentazione

*Come è ormai consuetudine annuale, anche nel 2001 la SOPSI ha organizzato una Consensus Conference per mettere a punto le Linee Guida Terapeutiche su di un argomento di particolare importanza ed attualità.*

*Il C.D. della SOPSI ha ritenuto che i tempi fossero maturi per dare ai colleghi psichiatri delle Linee Guida sulla Terapia dei Disturbi d'Ansia. I Disturbi d'Ansia sono andati infatti assumendo un'importanza sempre maggiore sia dal punto di vista psicopatologico che dal punto di vista epidemiologico. Le richieste di aiuto psichiatrico per disturbi dello spettro d'ansia sono andate aumentando nei Servizi Psichiatrici Pubblici, vi è stato un crescente interesse nei sistemi nosografici internazionali per un sempre più preciso inquadramento categoriale dei singoli disturbi, ma soprattutto si è verificato negli ultimi anni un netto cambiamento nell'approccio terapeutico. D'altra parte le Linee Guida per il trattamento sono ancora relativamente carenti anche nella letteratura internazionale.*

*Nella messa a punto di queste Linee Guida, i partecipanti alla Consensus Conference hanno seguito alcune direttive, in parte analoghe a quelle di precedenti Consensus Conferences della SOPSI, in parte nuove. Ed hanno operato alcune scelte.*

*Il lavoro di preparazione del draft usato come base per la discussione ha richiesto alcuni mesi di lavoro da parte del gruppo incaricato della sua messa a punto. È stata consultata tutta la letteratura disponibile, in particolare le reviews più recenti e i lavori più estensivi di meta-analisi. Sono state anche considerate le Linee Guida internazionali finora pubblicate (e in particolare quelle dell'APA).*

*Come già avvenuto per le precedenti Linee Guida sulla Farmacoterapia della schizofrenia sono stati inseriti, per ogni disturbo, degli algoritmi per semplificare e facilitare le decisioni del clinico. Per ogni disturbo è stato messo a punto più di un algoritmo per adattare l'intervento terapeutico alla variabilità del quadro sintomatologico. È inteso che gli algoritmi qui presentati non hanno l'intenzione di essere rigide regole di comportamento terapeutico ma semplici suggerimenti, suscettibili di modifiche e miglioramenti sulla base dell'esperienza.*

*Una decisione importante, presa dai membri della Consensus, è stata quella di limitare il numero dei disturbi d'ansia trattati nelle Linee Guida. Pur utilizzando la traccia nosografica del DSM-IV si è deciso di non trattare la terapia del DOC in quanto, per comune e diffuso consenso, esso è un disturbo che va classificato a parte. Non è stata trattata la terapia delle fobie singole in quanto è stato ritenuto un disturbo di minore importanza rispetto agli altri disturbi d'ansia la cui trattazione avrebbe eccessivamente appesantito queste Linee Guida. Non sono stati neppure trattati i Disturbi d'Ansia indotti da Sostanze e quelli indotti da Condizioni Mediche Generali in quanto la loro terapia è prevalentemente sintomatica e in genere non pone problemi particolari per il clinico, al di là della terapia di base.*

*L'oggetto di queste Linee Guida è stato dunque il gruppo di disturbi d'ansia «primari» e di maggiore gravità: il Disturbo di Panico, il Disturbo da Ansia Generalizzato, la Fobia Sociale e il Disturbo Post-Traumatico da Stress.*

*Una importante decisione, in queste Linee Guida, è stata quella di trattare in modo globale la terapia, inserendo sia la farmacoterapia che la psicoterapia di ogni disturbo. Questa decisione ha comportato alcune difficoltà. I disturbi d'ansia, tra tutti i disturbi psichiatrici, sono probabilmente quelli dove entrambi i tipi di trattamento hanno dimostrato, in studi separati, di avere equivalente efficacia. Per alcuni disturbi sembra dimostrata una superiorità della psicoterapia, per altri la farmacoterapia. Gli studi di confronto diretto dei due tipi di intervento sono scarsi e in ogni caso le metodologie non sono confrontabili.*

*Il gruppo di lavoro e i membri della Consensus Conference hanno tentato, in queste Linee Guida, di dare un panorama obiettivo e basato sui dati dei limiti e dei vantaggi di ciascun tipo di intervento.*

*Data la complessità del compito che la Consensus Conference ha voluto affrontare, i suoi partecipanti sono ben consapevoli dei limiti e delle manchevolezze del lavoro effettuato. Tuttavia, come è avvenuto per le precedenti Linee Guida, anche queste verranno sottoposte al vaglio e alla critica del maggior numero possibile di colleghi per poterle perfezionare sempre di più e renderle un utile strumento di lavoro.*

## Il Disturbo di Panico (DAP)

Il Disturbo di Panico (DAP) anche nell'ultima versione del DSM-IV-TR (*Text Revision*) è inserito nella categoria dei disturbi d'ansia. In conseguenza delle sue caratteristiche cliniche, della sua peculiare sintomatologia, del substrato biologico accertato e della risposta ai trattamenti farmacologici occupa un ruolo di particolare rilievo nell'ambito dei disturbi d'ansia.

Nel capitolo del DSM-IV-TR dedicata al disturbo di panico sono presenti 3 diagnosi strettamente legate fra loro. Il *Disturbo da attacchi di panico con Agorafobia* che costituisce la variante clinica più frequente; il *Disturbo di panico senza agorafobia* che costituisce probabilmente una diagnosi molto precoce realizzata prima dello sviluppo dell'agorafobia; l'*Agorafobia senza storia di attacchi di panico* che costituisce una diagnosi oltremodo controversa e rifiutata da molti.

La prevalenza nel corso della vita del DAP si attesta intorno ad un valore oscillante fra l'1,6 e il 2,5%. Studi recenti che includono anche il disturbo di panico sottosoglia o subsindromico, spingono a considerare estremamente sottostimati questi valori di prevalenza. La prevalenza di genere prevede un rapporto F:M di 2:1.

Il DAP si presenta con elevata frequenza in comorbidità con altri disturbi d'ansia, con disturbi dell'umore e con abuso di sostanze. I risultati ottenuti nell'ambito di studi epidemiologici riferiscono percentuali di comorbidità con depressione nel 50-60%, con disturbo bipolare nel 20-25%, con fobia sociale nel 20-30%, con DOC nel 10-15%, con abuso (sostanze, alcol o farmaci) nel 20%.

Il DAP costituisce un quadro clinico spesso caratterizzato da un andamento cronico, recidivante e remittente. Studi di follow-up a lungo termine riportano che il 30% del campione risulta guarito, il 50% è ancora parzialmente sintomatico e il 20% ha andamento stazionario.

### Considerazioni generali

Prima di addentrarci nella trattazione analitica dei trattamenti farmacologici e psicoterapeutici del DAP, appare opportuno descrivere quella che dovrebbe essere l'impostazione del progetto terapeutico che tenga conto delle numerose variabili e dei numerosi errori che spesso ruotano intorno alla gestione clinica del disturbo di panico.

Il ritardo nella diagnosi, nella presa in carico del paziente e la procrastinazione dell'intervento, l'uso di farmaci non adatti, somministrati per brevi periodi e spesso sottodosati, l'accanimento farmacologico, l'atteggiamento superficiale nei confronti della scelta degli interventi psicologici, la scarsa abitudine a collaborare con altre figure professionali, costituiscono alcuni degli errori legati all'intervento medico.

Altri errori sono solitamente legati alla relazione medico-paziente e si basano sulla scarsa abitudine a informare il paziente riguardo alla reale entità del problema, ai tempi attesi per un miglioramento, all'incidenza degli effetti collaterali dei farmaci e alla loro frequente transitorietà. Anche nei confronti dei familiari si compiono spesso errori sia quando vengono tagliati rigidamente fuori dalla relazione e non vengono informati che ci si trova di fronte ad un disturbo e non ad una improvvisa fragilità caratteriale del congiunto, sia quando si permette un'intrusione nella relazione medico-paziente destinata, quasi sempre, a rallentare il processo di guarigione.

È inoltre importante ribadire che la gestione del DAP non prevede sempre e comunque una scelta fra l'approccio farmacologico e quello psicologico, al contrario molti pazienti risentono positivamente di un intervento meno strutturato ma egualmente importante che viene normalmente definito «supporto». In questo concetto sono contemplate una serie di variabili che vanno da

un atteggiamento direttivo da parte dello psichiatra, dall'incremento del numero delle visite, da forme di rassicurazione e riorganizzazione cognitiva nei confronti del paziente. Altri aspetti del «supporto» sono costituiti da colloqui con i familiari miranti a *spiegare* il disturbo e a evitare la realizzazione di circoli viziosi fatti di incomprensione e colpevolizzazione.

## Farmacoterapia

La letteratura riguardante il trattamento farmacologico del DAP si basa soprattutto sui risultati di studi clinici che dimostrano l'efficacia delle molecole sulla componente maggiormente disadattativa del disturbo costituita dagli attacchi di panico. Minori dati vengono riferiti a proposito dell'efficacia del trattamento farmacologico dell'ansia anticipatoria, degli evitamenti e dell'agorafobia.

Quasi tutti gli studi riguardano trattamenti a breve termine, intorno alle 8-12 settimane, tagliando fuori una parte estremamente importante della realtà clinica del DAP.

Esistono al momento solo pochi lavori che hanno avuto un'estensione della terapia per periodi (8-12 mesi) più vicini ad un decorso naturalistico del disturbo.

Nonostante queste critiche metodologiche, l'efficacia di molte classi farmacologiche nel trattamento del DAP (sulle crisi di panico e come effetto trascinarsi spesso sull'agorafobia secondaria) è accertata da più di 30 anni.

Quasi tutte le molecole a riconosciuta efficacia nel trattamento del DAP appartengono al gruppo degli antidepressivi. La scelta all'interno del gruppo deve avvenire in relazione ad alcune variabili cliniche:

- elevato indice terapeutico (rapporto fra efficacia terapeutica e effetti secondari e collaterali);
- precedenti risposte positive agli stessi farmaci;
- presenza di comorbidità longitudinale e trasversale;
- condizioni mediche di base.

Qui di seguito saranno descritte in successione le caratteristiche cliniche e i dati della ricerca delle classi farmacologiche normalmente usate per il trattamento del DAP e le strategie più idonee a seconda delle varianti cliniche del disturbo.

### INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Al momento sono disponibili in Italia 5 molecole appartenenti alla classe farmacologica degli SSRI. Di queste soltanto 3 (paroxetina, sertralina e citalopram) hanno ottenuto in scheda tecnica l'indicazione specifica al trattamento del DAP. Nonostante la fluoxetina e la fluvoxamina non abbiano l'autorizzazione ministeriale al trattamento del DAP, anche nel loro caso esistono dati riguardo alla loro efficacia.

Per alcune come paroxetina e sertralina esistono studi con casistiche molto numerose, per altre come citalopram, fluvoxamina e fluoxetina gli studi sono meno numerosi o i dati fanno riferimento prevalentemente a casistiche ottenute da studi realizzati in aperto. Per la paroxetina (che ha in scheda tecnica l'indicazione al trattamento del DAP a lungo termine) e per citalopram, fluoxetina e fluvoxamina esistono anche alcuni dati che fanno riferimento a periodi di trattamento (36 settimane) piuttosto lunghi durante i quali i risultati ottenuti nel breve periodo vengono confermati anche nel medio termine sia per quanto riguarda le crisi di panico che per quanto riguarda gli evitamenti agorafobici. Paroxetina ha inoltre indicazione per la prevenzione di recidive.

Una meta-analisi realizzata negli Stati Uniti su 27 studi che avevano visti coinvolti 2348 pazienti affetti da DAP e trattati con tutti gli SSRI a quel momento disponibili (tutti tranne il citalopram) ha evidenziato che il miglioramento clinico era più marcato o almeno sovrapponibile a quello ottenuto nei pazienti trattati con imipramina o alprazolam. Per tutti gli SSRI è oramai accettata unanimemente l'indicazione relativa ad una lenta titolazione del farmaco per evitare una brusca attivazione del sistema serotoninergico.

Appare confermata l'impressione clinica relativa alla loro efficacia a dosaggi inferiori a quelli normalmente usati nel trattamento nella depressione.

Tutti gli SSRI sembrano avere una reale efficacia nel trattamento a breve termine degli attacchi di panico. Minore efficacia sembrano avere nel trattamento dell'agorafobia. Per alcuni (paroxetina e parzialmente fluvoxamina) iniziano a comparire studi sul trattamento a medio-lungo termine del disturbo. Il vantaggioso indice terapeutico degli SSRI li fa preferire in prima battuta ai triciclici o agli Inibitori delle Monoaminoossidasi (IMAO).

#### TRICICLICI (TCA)

A cavallo fra gli anni '60 e '70 e recentemente all'inizio degli anni '90, almeno 25 studi controllati hanno evidenziato l'efficacia dei triciclici imipramina e clorimipramina nel trattamento del DAP e delle sue complicanze.

L'efficacia di imipramina e clorimipramina è documentata nel trattamento degli attacchi di panico. Minore è la loro efficacia sulle condotte di evitamento e sull'agorafobia primaria.

Il dosaggio dell'imipramina e della clorimipramina è in genere inferiore a quello normalmente usato per il trattamento della Depressione maggiore e del Disturbo ossessivo compulsivo. Anche per quanto riguarda il trattamento con tali triciclici è consigliabile una titolazione lenta al fine di evitare fenomeni indesiderati responsabili di *drop-out* iniziali.

Questi triciclici sembrano avere una sicura attività terapeutica nel controllo degli attacchi di panico. L'alta percentuale di effetti collaterali appare, però, responsabile di un numero di *drop-out* superiore a quello normalmente ottenuto con gli SSRI. La risposta clinica alla stessa molecola in caso di ricaduta appare più lenta. La clorimipramina è l'unica molecola della classe dei triciclici ad avere avuto l'autorizzazione in scheda tecnica al trattamento del DAP.

#### BENZODIAZEPINE (BDZ)

Mentre l'efficacia delle BDZ nel controllo degli attacchi di panico e nella gestione dell'ansia anticipatoria appare confermata da ampia letteratura, non si può dire altrettanto per quanto riguarda le condotte di evitamento e l'agorafobia conclamata.

Fra tutte le BDZ presenti sul mercato italiano, soltanto l'Alprazolam all'inizio degli anni '90 ha ottenuto in scheda tecnica l'indicazione ufficiale al trattamento del DAP. In realtà numerosi studi controllati hanno dimostrato che anche altre BDZ (lorazepam, clonazepam, bromazepam, diazepam ecc.) se usate a dosaggi equivalenti mostravano un'attività antipatico sovrapponibile.

Il dosaggio relativamente alto di alprazolam che ha dimostrato efficacia nella terapia del DAP implica solitamente un certo grado di sedazione che non è facilmente sopportato da tutti i pazienti. Si raccomanda pertanto una graduale titolazione. Anche dosaggi inferiori possono tuttavia mostrare un'efficacia terapeutica.

Per le note problematiche relative al rischio di abuso e di dipendenza nonché per gli effetti sulle funzioni cognitive, le BDZ vengono considerate delle molecole utilizzabili solo nelle prime settimane di trattamento o in situazioni nelle quali sia sconsigliato da patologia in comorbidità o da problematiche di tipo somatico l'uso di altre classi farmacologiche.

Le BDZ rivestono un ruolo importante per il controllo a breve termine degli attacchi di panico e dell'ansia anticipatoria. La scarsa o nulla efficacia sulle condotte di evitamento e sull'agorafobia e sui disturbi eventualmente presenti in comorbidità ne fanno una classe farmacologica non opportuna nel trattamento a medio-lungo termine del disturbo. Il rischio di abuso e dipendenza orienta ad un uso limitato nel tempo.

#### INIBITORI DELLE MONOAMINOSSIDASI (IMAO)

Nelle moderne linee guida al trattamento del DAP, gli IMAO irreversibili sono considerati delle molecole di terza scelta in conside-

razione dell'assenza di studi controllati che ne confermino l'efficacia e soprattutto della loro scarsa maneggevolezza e dei sovrastimati rischi di reazioni avverse legate a interazioni alimentari e/o farmacologiche.

Esistono, al contrario, molti studi in aperto nei quali l'efficacia di fenelzina (non in commercio in Italia) e tranilcipromina è stata ampiamente dimostrata. Esiste inoltre impressione clinica che gli IMAO sarebbero maggiormente selettivi sugli evitamenti agorafobici rispetto ai triciclici e agli SSRI. Nell'esperienza clinica gli IMAO irreversibili mostrano efficacia nel controllo degli attacchi di panico, dell'ansia anticipatoria e forse anche degli evitamenti agorafobici. Queste molecole sono quasi del tutto prive di effetti secondari e collaterali mentre risentono delle problematiche relative alle interazioni alimentari e farmacologiche.

Scarsi sono i dati in letteratura sull'efficacia degli IMAO reversibili nel trattamento del DAP.

## Fasi del trattamento

Lo schema di trattamento farmacologico del DAP può essere distinto in fasi successive:

- *la fase iniziale*, della durata di 2-3 mesi è caratterizzata da personalizzazione e continuo aggiustamento della terapia. Questa fase comprende normalmente 2 momenti successivi: gli interventi prioritari volti a gestire gli aspetti più urgenti del quadro clinico e l'impostazione definitiva della terapia che tenga anche conto del temperamento di base del paziente e di eventuali altri disturbi presenti in comorbidità;
- *la fase di consolidamento* deve durare almeno ulteriori 8-12 mesi. Durante tale periodo si assiste normalmente alla riduzione dell'ansia anticipatoria e, come effetto trascinato, dell'agorafobia. La terapia, a fronte di un buon compenso clinico, deve essere assunta a dosaggio pieno;

- *la fase di mantenimento* costituisce un periodo delicato che non deve durare meno di ulteriori 8-10 mesi. Durante tale periodo, in relazione alla risposta del paziente, si può operare una riduzione progressiva della dose fino alla sospensione del trattamento.

Appare evidente come nei casi di DAP rispondente ai trattamenti farmacologici, la cura debba durare almeno 18-24 mesi, a causa di un alto rischio di recidiva.

In alcuni casi se lo schema terapeutico descritto non consente di garantire i risultati sperati si consiglia di rivedere sistematicamente le molecole, i dosaggi, i protocolli di trattamento allungando il periodo di trattamento. Esistono elevate percentuali di pazienti che riferiscono recidive importanti ai primi tentativi di diminuzione per i quali è necessario assumere il trattamento a dosaggio pieno per anni.

Alla luce dei dati di letteratura e delle considerazioni di tipo clinico si ritiene che nella scelta della molecola antipánico debba essere privilegiata, a parità di efficacia, la tollerabilità. Questa realtà clinica è legata alla necessità di trattamenti prolungati nel tempo (anni).

## La scelta del trattamento

### 1. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DAP AD ESORDIO RECENTE CARATTERIZZATO DA CRISI DI PANICO FREQUENTI, ANSIA ANTICIPATORIA ELEVATA, SCARSI EVITAMENTI E RIDOTTA AGORAFOBIA (ALGORITMO 1)

La terapia farmacologica di un quadro clinico del genere prevede normalmente l'uso contemporaneo di 2 molecole antipánico. La prima è usata per il controllo rapido comportamentale (terapia associata), la seconda per l'impostazione della terapia a medio-lungo termine (terapia di base).

In questo caso è opportuno somministrare benzodiazepine ad alta potenza (HPB) (alprazolam, clonazepam) per il controllo rapido (ore, giorni) dell'ansia e dell'agitazione in

contemporanea ad un SSRI destinato a svolgere la sua attività nel corso delle settimane. Una volta ottenuto il controllo dell'ansia e dell'agitazione è possibile scalare e sospendere la somministrazione di HPB e continuare il trattamento con il singolo SSRI. Se la risposta terapeutica appare adeguata il paziente può seguire lo schema precedentemente descritto (algoritmo mantenimento) e continuare il trattamento per i tempi previsti.

Nel caso di scarsa o nulla risposta al trattamento dopo un periodo di circa 2 mesi è consigliabile il cambio di molecola. Le indicazioni della letteratura prevedono a questo punto la sostituzione di un SSRI con un TCA eventualmente associato ad una HPB nel caso permangano elevata ansia e agitazione. Nel caso di una riduzione/scomparsa dei sintomi le BDZ possono essere lentamente sospese e il paziente può seguire lo schema previsto nell'algoritmo mantenimento.

In caso di scarsa o nulla risposta al trattamento dopo un ulteriore periodo di 2 mesi è consigliabile un altro cambio di molecola. L'ultima opzione è costituita dagli IMAO che debbono essere usati con le opportune cautele per il rischio di interazioni alimentari e farmacologiche. In caso di ansia elevata e agitazione gli IMAO possono essere associati a HPB. Nel caso di remissione dei sintomi le HPB possono essere gradualmente sospese e il paziente può seguire lo schema di mantenimento previsto nell'algoritmo.

## **2. TERAPIA DEL DAP CARATTERIZZATO DA SCARSE CRISI DI PANICO, SCARSA ANSIA ANTICIPATORIA, EVITAMENTI GENERALIZZATI, AGORAFOBIA MEDIO-GRAVE**

La terapia farmacologica di questo quadro clinico prevede maggiori difficoltà rispetto al precedente. L'esordio può prevedere la somministrazione di un SSRI per periodi più lunghi rispetto al caso di un DAP ad esordio recente; se la risposta terapeutica appare adeguata il paziente può seguire lo schema terapeutico di mantenimento dell'algoritmo per i tempi previsti.

Nel caso di risposta inadeguata è consigliabile sostituire l'SSRI con un TCA.

Nel caso di risposta insufficiente è possibile la somministrazione di più classi farmacologiche in contemporanea (TCA, SSRI, HPB). In caso di favorevole risposta terapeutica è consigliabile passare poi alla riduzione/sospensione delle HPB e del TCA e continuare il trattamento per i tempi previsti dal mantenimento con SSRI.

## **3. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DAP IN COMORBIDITÀ CON DISTURBI DELL'UMORE (ALGORITMO 2)**

La terapia farmacologica del DAP in comorbidity con disturbi bipolari presenta alcune difficoltà legate al rischio di induzione di viraggi maniacali di tipo iatrogeno.

Nel caso di pazienti con storia accertata di ipomania, cicli rapidi o disturbo bipolare, e attualmente in compenso, è bene usare come prima scelta SSRI sempre in associazione con stabilizzatori dell'umore e HPB. In questi casi l'uso di TCA o IMAO è ad alto rischio di induzione di viraggio maniacale. In caso di risposta positiva il paziente può seguire lo schema di mantenimento previsto nell'algoritmo.

Nel caso di pazienti con storia accertata di depressione unipolare lo schema di trattamento può seguire quello standard che prevede l'eventuale uso successivo di SSRI, TCA e IMAO. In caso di risposta positiva ad uno dei trattamenti il paziente può seguire lo schema di mantenimento previsto nell'algoritmo.

In caso di risposta scarsa o nulla è possibile associare un TCA ad un SSRI; alla comparsa di risposta favorevole è possibile ridurre o sospendere il TCA nell'arco di alcuni mesi e continuare il trattamento secondo gli schemi del mantenimento con SSRI.

## **4. TERAPIA DEL DAP IN COMORBIDITÀ CON ALTRI DISTURBI D'ANSIA E DISTURBO OSSESSIVO**

La terapia del DAP in comorbidity con altri disturbi d'ansia non riveste una particolare difficoltà in quanto le molecole antidepressive normalmente adoperate nel DAP svolgono un'importante ruolo anche nel trattamento di quasi tutti gli altri disturbi d'ansia del DSM-IV.

Nel caso di comorbidità DAP-DAG (Disturbo d'ansia generalizzato) lo schema terapeutico prevede l'uso successivo di SSRI, TCA, Venlafaxina e IMAO. In caso di risposta positiva ad uno dei trattamenti il paziente può seguire lo schema di mantenimento previsto nell'algoritmo altrimenti deve passare alla molecola successiva. In ogni fase del trattamento è possibile l'uso di BDZ per brevi periodi.

Nel caso di comorbidità DAP-FS (Fobia sociale) lo schema terapeutico prevede l'uso in prima battuta di SSRI; in caso di risposta positiva il paziente può seguire lo schema previsto nell'algoritmo mantenimento. In caso di scarsa o nulla risposta il paziente può passare ad un trattamento con IMAO (reversibili e irreversibili).

Nel caso di comorbidità DAP-DPTS (Disturbo post-traumatico da stress) lo schema prevede l'uso successivo di SSRI associati con stabilizzatori dell'umore, TCA associati a stabilizzatori, IMAO. In caso di risposta positiva ad uno dei trattamenti il paziente può seguire lo schema di mantenimento previsto nell'algoritmo altrimenti deve passare alla molecola successiva.

Nel caso di comorbidità DAP-DOC (Disturbo ossessivo-compulsivo) lo schema terapeutico prevede l'uso in prima battuta di SSRI; in caso di risposta positiva il paziente può seguire lo schema di mantenimento previsto nell'algoritmo. In caso di scarsa o nulla risposta il paziente può passare ad un trattamento con clorimipramina (clomi). In caso di scarsa risposta terapeutica è possibile l'associazione di SSRI e clorimipramina. Alla comparsa di effetti terapeutici è possibile scalare/sospendere il TCA e continuare il trattamento con SSRI per i tempi previsti dal mantenimento.

## Psicoterapia

Diversi approcci con metodologie diverse sono stati applicati al trattamento del DAP, con diverse percentuali riferite di successi.

*Terapia comportamentale.* L'approccio comportamentale si basa sull'esposizione guidata, progressiva del paziente ai sintomi del panico nei contesti di manifestazione degli attacchi, con conseguente desensibilizzazione sistematica. Esistono studi che ne hanno mostrato l'efficacia, soprattutto nei confronti dell'agorafobia.

*Terapia cognitiva e cognitiva-comportamentale (TCC).* Rappresentano un'evoluzione della precedente. In questo approccio l'intervento è basato sulla ristrutturazione cognitiva delle convinzioni, in particolare riguardo le proprie sensazioni somatiche, come ad esempio la loro interpretazione catastrofica. A partire dagli anni '80 sono comparsi i primi studi controllati in cui le TCC venivano messe a confronto con psicoterapie di sostegno, tecniche di rilassamento, liste d'attesa. I risultati di alcuni studi riferiscono dell'efficacia di queste tecniche su tutti i domini del DAP (crisi di panico, ansia anticipatoria, evitamenti, agorafobia) in percentuali vicine al 70% dei pazienti trattati. Studi recenti riferiscono percentuali di successo molto elevate (80-90%) dopo trattamenti tradizionali della durata di 12-16 settimane confermati anche nel follow-up a 6 mesi e 1 anno. Uno studio relativo ad un follow-up di 7 anni dopo trattamento ad orientamento cognitivo riferisce una percentuale del 67% di pazienti liberi da sintomi.

*Intervento psicoeducazionale.* L'intervento psicoeducazionale non può essere definito come un trattamento psicoterapeutico ma costituisce un fattore collaterale importante che può potenziare sia l'azione delle psicoterapie che l'intervento farmacologico. Consiste della informazione al paziente circa la natura dei sintomi del panico, della loro corretta decodifica, delle risorse disponibili per la cura. Lo stile dell'intervento è solitamente di tipo didattico.

Anche se non sembra possibile stabilire una gerarchia di intervento nell'ambito delle tecniche psicoterapeutiche è possibile ipo-

tizzare che nei quadri clinici caratterizzati da marcato evitamento e/o agorafobia possa risultare più indicata una tecnica di esposizione tradizionale; al contrario nei quadri clinici caratterizzati da prevalente sintomatologia acuta sembrerebbe più indicata una tecnica cognitiva.

Per i trattamenti psicoterapeutici del DAP, i follow-up a lungo termine variano da 6 mesi a 8 anni. Gli studi che hanno un follow-up di almeno 12 mesi riportano risultati molto favorevoli in taluni casi vicini al 90% di pazienti liberi da sintomi.

Le critiche metodologiche portate a questi risultati ruotano intorno al fatto che spesso le informazioni relative allo stato dei pazienti sono raccolte telefonicamente da studenti o paramedici attraverso brevi interviste strutturate che non sono in grado di indagare in maniera esaustiva il decorso del disturbo. Un altro problema metodologico riguarda la selezione dei pazienti (in genere vengono inseriti in psicoterapia pazienti meno gravi).

L'esame attento di uno degli studi precedentemente citato ha infatti evidenziato che in realtà la percentuale di pazienti realmente libera da sintomi del panico era pari al 50% e in realtà solo il 21% era libera da sintomi e aveva raggiunto un alto livello di funzionamento (libero da crisi di panico, ansia anticipatoria, sintomi fobici).

Va anche rilevato che alcuni studi hanno mostrato che la terapia farmacologica e la psicoterapia associata hanno dato risultati superiori di singoli trattamenti.

I dati di letteratura confermano l'efficacia delle TCC nel trattamento delle varie componenti del disturbo di panico. I risultati nel breve termine e nel lungo termine sembrano essere sovrapponibili a quelli ottenuti con terapie farmacologiche. Inoltre la psicoterapia sembra più efficace nella terapia dell'agorafobia.

È però importante ricordare che esistono situazioni in cui la proposta di una psicoterapia può risultare difficile se non addirittura impossibile. Fra le variabili va ipotiz-

zata la scarsa disponibilità del paziente ad un intervento psicoterapeutico, l'assenza di terapeuti preparati, la lunghezza delle liste d'attesa, la distanza dalla propria abitazione (problema vitale per un fobico), il costo della terapia.

## Strategie generali di trattamento

La terapia farmacologica è sempre più utilizzata per ragioni inerenti alla disponibilità di personale, di strutture, di costi e di richieste da parte dei pazienti. È bene sottolineare che l'intervento farmacologico effettuato dallo psichiatra ha, in genere, importanti connotazioni «psicoterapeutiche». Un trattamento con farmaci va sempre inserito in un progetto sequenziale di contatti frequenti con il paziente dove il medico, al di là del controllo dell'efficacia della terapia farmacologica, mette in atto un programma basato su interventi di rinforzo positivo e di rassicurazione che contribuiscono in modo rilevante al potenziamento del farmaco soprattutto per quanto riguarda gli evitamenti agorafobici.

Va ricordato infatti che i farmaci attualmente utilizzati con successo per il blocco delle crisi di panico, hanno un'efficacia relativa sull'agorafobia. Quando realizzabile (disponibilità del paziente al trattamento, disponibilità di terapeuti, disponibilità economica, brevità delle liste d'attesa) nelle condizioni agorafobiche resistenti al trattamento, un intervento psicoterapeutico assume carattere di priorità. È comunque in genere opportuno che il trattamento psicoterapeutico sia associato ad una farmacoterapia. Ciò favorisce l'intervento psicoterapeutico riducendo i tempi di trattamento e le recidive.

Negli ultimi anni i ricercatori hanno sistematicamente esaminato la possibilità che il trattamento integrato fra terapie farmacologiche e TCC potesse dare risultati più incoraggianti di quelli ottenuti con le tecniche usate singolarmente. Esistono oramai alcuni lavori che hanno dimostrato la maggiore ef-

ficacia della terapia integrata (triciclico o SSRI e TCC) nel trattamento a breve termine del DAP. Uno studio recente ha dimostrato la maggiore efficacia al follow-up di una terapia integrata rispetto a un trattamento esclusivamente farmacologico.

Esistono alcuni studi che imputano alle BDZ (assunte nell'ambito di un approccio integrato) la responsabilità del fallimento di

tecniche psicoterapeutiche basate sull'esposizione ai sintomi ansiosi.

È impressione piuttosto diffusa che quando motivazioni particolari non ostacolano tale condotta, l'associazione di farmacoterapia e psicoterapia ad orientamento cognitivo costituisca il protocollo terapeutico più idoneo nel trattamento a breve e lungo termine del DAP.

## Il Disturbo d'ansia generalizzata (GAD)

Il trattamento del GAD si basa su terapie farmacologiche e non farmacologiche. Esse possono essere integrate tra di loro, a seconda dei casi. Allo stato attuale delle conoscenze, non sono disponibili, o solo in misura molto limitata, studi sistematici controllati, randomizzati di confronto, che permettano di stabilire specifiche evidenze di efficacia e criteri di scelta univoci. I punti trattati di seguito rappresentano pertanto una base di indirizzi sui quali impostare uno specifico progetto terapeutico adatto ai singoli diversi casi.

La categoria diagnostica del Disturbo d'ansia generalizzata (GAD), com'è noto, è nata nel 1980 con il DSM-III. La diagnosi di GAD eredita, se così si può dire, una larga parte del territorio della «nevrosi d'ansia», stabilita da Freud alla fine del secolo scorso, dopo averla distinta dalla neurastenia. La prima definizione del GAD del DSM-III rappresentava la conseguenza sul piano nosografico della separazione patogenetico-clinica tra ansia generalizzata, ansia episodica ad attacchi acuti (il disturbo di panico, DAP) e ansie circoscritte e specifiche (le diverse forme di fobie).

La ultima versione TR (*Text Revision*) del DSM-IV nel 2000, che ha aggiornato e integrato il manuale con i dati delle ricerche dal 1992 al 1999, ha confermato le caratteristiche principali dei criteri diagnostici.

Il GAD è un disturbo che pesa sull'assistenza sanitaria e impegna considerevolmente i clinici, per vari motivi. La *prevalenza lifetime* secondo DSM-III-R e DSM-IV può essere stimata intorno al 5%, quella a 12 mesi intorno al 3%, con lieve maggiore presenza femminile. Nel GAD è frequente la coesistenza di sintomi depressivi, anche se non si raggiungono i criteri per soddisfare la diagnosi di Depressione maggiore. Essi sono valutati in un range dal 17% al 65%, così come sono spesso importanti i sintomi fisici, in particolare gastrointestinali e dolori

senza base organica. Questa è peraltro la ragione per cui questi malati vengono soprattutto all'osservazione del medico generale o di altri specialisti, piuttosto che dello psichiatra. La prevalenza di disturbi GAD sottosoglia (inteso come presenza di sintomi che non soddisfano i pieni criteri DSM) è stata stimata in ambiti specialistici non psichiatrici di medicina di primo contatto fino al 30% dei contatti.

### Considerazioni generali

Esistono inoltre alcuni problemi ancora aperti che vanno considerati nella prospettiva della scelta del progetto terapeutico. L'attendibilità diagnostica del GAD continua a cercare miglioramenti. È progredita la delimitazione verso la norma e verso il DAP, ma non verso l'area depressiva. La comorbidità resta sempre molto elevata, sia trasversale che lifetime, e questo solleva spesso problemi di scelta del migliore progetto terapeutico.

È stato sollevato il problema che il GAD descriva, più che un disturbo di asse I, una vulnerabilità o un tratto di carattere, questione che rimane aperta con la futura possibilità di codifica in asse II come personalità ansiosa. Il GAD potrebbe essere riconcettualizzato come esagerazione di una normale disposizione di personalità, definibile come «*temperamento generale ansioso*». Alcune difficoltà nella definizione del progetto terapeutico possono essere ricondotte a questo aspetto di probabile «sindrome di asse II» piuttosto che di condizione di asse I.

Infine, v'è il problema dei disturbi sottosoglia, che per il GAD sembra maggiore che per altri disturbi d'ansia, in particolare nella medicina di primo contatto.

Dal punto di vista clinico, è molto utile ricorrere all'approccio diagnostico secondo dimensioni psicopatologiche, piuttosto che basarsi solo sull'approccio categoriale, che resta utile a fini descrittivo-statistici. Ai fini

delle scelte terapeutiche con l'approccio dimensionale si può distinguere, all'interno di casi che rispettano la stessa diagnosi formale di categoria GAD, casi con prevalente componente dimensionale di sintomi di ansia somatica, casi con importante ruolo di sintomi dell'area depressiva, casi con marcata e maggiore prevalenza della dimensione ansia psichica «pura». Tale distinzione è spesso indispensabile per un migliore approccio terapeutico.

Il GAD, come e forse più di altri disturbi, richiede un attento inquadramento diagnostico e la formulazione di un progetto terapeutico individualizzato.

L'impostazione del progetto terapeutico prevede, in linea di massima, l'informazione sulla malattia al paziente, la scelta tra opzione farmacologica, psicoterapica e la loro integrazione, il loro rapporto con le aspettative del malato, la prevedibile durata del trattamento, la tipologia della relazione terapeutica medico-paziente, le modalità di valutazione dell'efficacia e degli esiti a distanza di vari intervalli di tempo. Di queste saranno trattate nei paragrafi successivi solo quelle tecnicamente più specifiche per il GAD.

## Farmacoterapia

Il GAD è una patologia spesso a lungo decorso, della durata maggiore di 6 mesi in una larga parte dei casi, con sintomi che tipicamente scompaiono e riaffiorano. Sono frequenti remissioni della sintomatologia acuta e esacerbazioni. La durata media di malattia del GAD è di 4,5 anni, con il 40% dei pazienti che riporta una durata maggiore di 5 anni, e di 8,5 anni nei casi «attivi». Circa 4 pazienti su 10 restano sintomatici dopo 5 anni. Il 50% dei pazienti dopo un trattamento farmacologico acuto ha un ritorno dei sintomi entro 1 anno dalla sospensione con necessità di riprendere il trattamento stesso. La necessità di riconoscere e trattare il GAD è sostenuta dall'evidenza che esso può com-

portare nel tempo uno stato di protratta sofferenza soggettiva e una significativa compromissione della qualità di vita.

Tali caratteristiche del GAD permettono di comprendere sia l'importanza che le difficoltà del suo trattamento. È possibile distinguere due principali tipi di intervento: trattamento del GAD episodico o acuto o della esacerbazione, e il trattamento di mantenimento e/o del GAD intermittente. Tra questi due tipi sono comuni nella clinica quadri tra essi intermedi che richiedono l'attenta valutazione di progetti terapeutici articolati nel tempo.

I farmaci per i quali esiste in letteratura la maggiore evidenza sono benzodiazepine, imipramina, SSRI, venlafaxina, buspirone e alcuni antidepressivi triciclici.

### BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine hanno un'ampia evidenza di efficacia sia in studi aperti che controllati per il trattamento del GAD. Esse vanno impiegate nella terapia di attacco, in attesa che il farmaco SSRI sviluppi la sua azione (circa 2-3 settimane). Le BDZ differiscono grandemente tra loro per lipofilia, velocità di assorbimento intestinale, velocità di eliminazione (emivita), metaboliti attivi e tipo di metabolizzazione epatica (mediante coniugazione o ossidazione). Nel GAD sono preferibili BDZ a medio-bassa velocità di eliminazione (emivita medio-lunga) e produzione controllata di metaboliti attivi, come il diazepam e clordemetildiazepam, per garantire una copertura costante. Nel soggetto oltre i 60 anni o con funzionalità epatica compromessa è preferibile l'impiego di BDZ con medio-alta velocità di eliminazione, scarsità di metaboliti attivi e metabolizzazione con coniugazione epatica, come ad esempio il lorazepam. In questo ultimo caso i dosaggi vanno ridotti.

L'ampia giustificazione delle BDZ nel trattamento del GAD è dovuto alla loro rapidità di azione, alla loro bassa tossicità, e alla loro tolleranza, con un relativamente ampio indice terapeutico. È stato tuttavia dimo-

to da numerosi lavori che le BDZ tendono con facilità ad indurre fenomeni di abitudini (anche se non di tolleranza) e ad essere assunte per lunghi periodi di tempo al di fuori di ogni necessità terapeutica. Inoltre la brusca sospensione delle BDZ può indurre sia fenomeni di rimbalzo che un ritorno dello stato d'ansia precedente.

#### ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Esistono alcuni studi controllati che hanno dimostrato l'efficacia di alcuni triciclici e in particolare della imipramina nel GAD. L'imipramina si è dimostrata superiore al placebo ed equivalente alle BDZ di confronto. I TCA (imipramina) hanno un tempo di latenza maggiore delle BDZ e comportano la comparsa di effetti indesiderati per il paziente.

#### SSRI

Numerosi studi aperti e controllati hanno dimostrato l'efficacia degli SSRI nel trattamento del GAD. Tra gli SSRI solo la paroxetina è stata oggetto di studi controllati che hanno portato alla sua autorizzazione in scheda tecnica per il GAD da parte della *Food and Drug Administration* statunitense.

#### VENLAFAXINA

La venlafaxina ha dimostrato in 5 studi controllati la sua efficacia nella terapia del GAD ed ha avuto recentemente la sua autorizzazione in scheda tecnica per il trattamento a lungo termine dell'ansia.

#### BUSPIRONE

Numerosi studi controllati hanno dimostrato la sua efficacia nel trattamento del GAD sia verso placebo che verso BDZ ed ha in scheda tecnica indicazione specifica per la cura di questo disturbo.

#### ALTRI FARMACI

Altri farmaci oggetto di studi controllati ma che sono di minore utilizzazione clinica sono clomipramina, trazodone e in aperto, nefazodone, mirtazapina, fluvoxamina, idrosazina.

## Scelta del trattamento farmacologico

Data l'ampia disponibilità di farmaci per il trattamento dell'ansia, le strategie di trattamento possono variare in funzione della storia del disturbo e delle condizioni cliniche attuali.

Oggi la tendenza tra i clinici è di una sempre minore utilizzazione delle BDZ se non come terapia sintomatica e collaterale dando la preferenza a SSRI e venlafaxina. Va tenuto presente che l'azione di questi farmaci sul GAD non è immediata ma ha un tempo di latenza simile a quella della loro azione antidepressiva. Essi permettono tuttavia una terapia più stabile e più efficace a lungo termine. Il vantaggio dei farmaci antidepressivi è che essi presumibilmente agiscono sui meccanismi patogenetici del disturbo. È inoltre impressione clinica che dopo un adeguato periodo di trattamento e una loro sospensione graduale le ricadute siano molto meno frequenti. In particolare la terapia con SSRI e con venlafaxina ha un elevato livello di tollerabilità da parte dei pazienti e questo favorisce l'assunzione del farmaco alle dosi prescritte per tutto il tempo necessario ad una remissione sintomatologica.

#### 1. GAD «EPISODICO» ACUTO O SUBACUTO (ALGORITMO 3)

Il quadro clinico si presenta quale esordio recente di GAD o di esacerbazione di sintomi dopo un prolungato periodo senza sintomi di ansia generalizzata rilevanti.

La terapia di scelta è basata in primo luogo sull'impiego di paroxetina, venlafaxina o imipramina, per i quali esiste in letteratura allo stato attuale la più consistente evidenza di efficacia in studi controllati a breve termine. Per altri SSRI è ragionevole ritenere che si possa avere un'analogha dimostrazione.

Questi farmaci hanno dimostrata azione terapeutica principalmente sulla componente di ansia psichica del GAD. L'Algoritmo 3 mostra una possibile sequenza: una prima possibilità è utilizzare un SSRI; una seconda opzione è utilizzare venlafaxina, in parti-

colare a rilascio prolungato o come terza opzione, imipramina. La posizione di imipramina come terza scelta è dovuta alla frequenza di effetti collaterali documentati in letteratura, in particolare cardiovascolari quali tachicardia, legati all'azione anticolinergica. Essi possono ridurre la tollerabilità del trattamento per il paziente rispetto agli altri 2 farmaci segnalati. Una quarta opzione è l'impiego di buspirone, IMAO o altri TCA.

Si ritiene che l'azione terapeutica di queste molecole si effettui mediante potenziamento della neurotrasmissione serotonergica e, nel caso di venlafaxina e imipramina, anche noradrenergica. Secondo recenti studi la terapia con tali molecole permetterebbe un trattamento «patogenetico», ovvero con intervento sui meccanismi alla base del GAD, piuttosto che solo sintomatico, come le benzodiazepine.

L'efficacia degli SSRI, della venlafaxina e dell'imipramina nel GAD si instaura a partire dalla 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> settimana di trattamento. Dato questo inizio lento di azione è molto utile somministrare benzodiazepine in questa prima fase, che verranno poi gradualmente ridotte (Algoritmo 3).

A distanza di circa 20-30 giorni dall'inizio, se il farmaco SSRI mostra la sua efficacia, la dose della benzodiazepina può essere lentamente e progressivamente ridotta, fino ad essere sospesa nella maggior parte dei casi. Il trattamento con benzodiazepine può essere proseguito se il farmaco principale non ha mostrato efficacia e si tenta la sua sostituzione.

La letteratura statunitense riporta una documentazione molto ampia e soddisfacente anche riguardo il buspirone, che tuttavia in Italia è finora molto poco usato e per il quale quale vi è pertanto esperienza ridotta. La sua azione nel GAD sarebbe dovuta all'azione di agonista parziale del recettore pre e post-sinaptico 5HT<sub>1A</sub>. Vari studi ne hanno dimostrato l'efficacia in terapie di mantenimento per mesi. La sua efficacia è minore delle benzodiazepine sulla componente

somatica dell'ansia, mentre è più efficace di esse sulla componente psichica dell'ansia. Tale azione tuttavia si manifesta solo dopo 2-3 settimane dall'inizio del trattamento con buspirone.

Per quanto riguarda la durata del trattamento con SSRI, venlafaxina o imipramina, va tenuto presente che il 50% dei pazienti dopo un trattamento farmacologico acuto ha un ritorno dei sintomi entro 1 anno dalla sospensione con necessità di riprendere il trattamento stesso o soddisfa ancora i criteri per questa diagnosi all'intervista strutturata. Nel corso di trials farmacologici al follow-up a 5 anni una remissione piena è stata rilevata solo nel 18% dei soggetti trattati. Questo sottolinea come in molti casi il trattamento debba prevedere il problema della gestione del malato nel tempo.

È opinione diffusa tra molti clinici che il trattamento con SSRI o altri agenti AD possa essere continuato per un periodo tra i 6 e i 12 mesi, talvolta superiore, con variabilità a seconda dei casi clinici, della tollerabilità ed efficacia del farmaco, della pregressa storia clinica del malato.

Non si hanno attualmente studi che valutino l'efficacia di lungo termine degli SSRI o altri agenti AD nel GAD. Pertanto, non si hanno dati precisi di evidenza circa la durata consigliabile di trattamento, di tollerabilità o possibili effetti secondari a lungo termine. In linea di massima la dose di mantenimento può essere uguale alla dose terapeutica iniziale. Nel caso di dosi iniziali elevate, raggiunto un miglioramento clinico soddisfacente, può essere valutata una loro riduzione.

L'impiego di beta-bloccanti, a bassa dose, può essere utile in limitati casi di sintomi ansiosi somatici con marcata iperattivazione adrenergica, dove l'azione delle benzodiazepine non sia sufficiente o esistano problemi per impiegarle (ad esempio per evitare compromissioni della vigilanza in soggetti che svolgono attività a rischio).

La sospensione degli SSRI, o di altri farmaci come venlafaxina o imipramina, va con-

dotta gradualmente nell'arco di varie settimane per minimizzare l'eventuale comparsa di fenomeni da sospensione.

## 2. ANSIA GENERALE CRONICA (BASE TEMPERAMENTALE)

Il quadro clinico di questo paziente si presenta quale GAD «cronico», ovvero con presenza di sintomi di ansia generalizzata continui o subcontinui da mesi o anni. La storia pregressa evidenzia una probabile base «temperamentale» per l'ansia, suggerendo che il paziente soffra di una «personalità ansiosa». Spesso il paziente utilizza da tempo, di frequente con modalità autosomministrata, benzodiazepine.

La prima scelta di trattamento può basarsi su paroxetina o altro SSRI, con associata una benzodiazepina per trattamento a breve termine. Se l'efficacia e la tollerabilità sono buone, il trattamento va proseguito e mantenuto per molti mesi. Se efficacia o tollerabilità non sono adeguate, una seconda opzione può essere la venlafaxina a rilascio prolungato. Una terza opzione è l'imipramina. Ulteriori opzioni, documentate nella letteratura con studi non sistematici, possono essere gli IMAO ed altri triciclici come la clorimipramina ad azione noradrenergico-serotonergica.

L'impiego del buspirone, documentato nella letteratura statunitense, manca di analogo esperienza in Italia.

Per quanto riguarda la durata del trattamento, va valutato caso per caso se, data la lunga storia clinica di remissioni e riaccensioni della sintomatologia GAD, la frequente pregressa storia di uso prolungato di benzodiazepine, sia opportuno un trattamento con SSRI protratto oltre 12 mesi.

Per le dimensioni psicopatologiche, nell'ambito dei disturbi depressivi è stato suggerito che esistano risposte terapeutiche diverse agli AD a seconda della personalità premorbosa, preferendo ad esempio molecole pro-serotonergiche in soggetti con tratti ossessivi, oppure con presenza di impulsività e aggressività. È da ritenere verosimile

che tali dati possano essere altrettanto validi anche nell'ambito dei disturbi d'ansia.

Per quanto riguarda le benzodiazepine, è consigliabile impiegarle nella fase di attacco del trattamento, per un periodo di alcune settimane e raggiunta l'efficacia del SSRI, ridurre gradualmente la dose fino alla sospensione.

È bene evitare la loro somministrazione cronica ma nei casi in cui è necessario è preferibile programmare il loro impiego fin dall'inizio per un tempo delimitato, ad esempio di 4-6 mesi. In linea di massima è preferibile non effettuare nel GAD trattamento continuato con BDZ ma interromperlo periodicamente. Una volta raggiunto lo *steady state* dopo le prime somministrazioni, e tenendo conto dell'azione di eventuali metaboliti attivi, è opportuno proseguire la terapia con la dose minima efficace. Al termine della durata prevista di terapia, la riduzione dei dosaggi dev'essere graduale.

Le benzodiazepine sono secondo vari autori particolarmente efficaci sulla componente somatica dell'ansia. Esse sono particolarmente gradite al paziente per questo effetto e per la loro rapidità di azione.

## 3. COMORBIDITÀ, CONDIZIONI ASSOCIATE E INDIRIZZI TERAPEUTICI

Il GAD ha alto tasso di comorbidità sia trasversale che longitudinale, riportata in alcuni studi fino al 90% nell'arco della vita. Esse sono di vario tipo.

*Comorbidità con Disturbi dell'umore.* La presenza di comorbidità con depressione, che oscillerebbe dal 34 al 46%, richiede un'attenzione terapeutica più specifica per tale componente, che può in vari casi assumere ruolo prioritario. Dal punto di vista psicofarmacologico, può essere richiesto l'impiego di dosi superiori di farmaco (ad esempio paroxetina, venlafaxina, imipramina) rispetto a quelle abituali. Può essere preferita la scelta di antidepressivi con azione prevalentemente noradrenergica (NA). Nei casi di resistenza, andranno attuate le opzio-

ni specifiche a riguardo (v. linee guida sulla terapia psicofarmacologica dei Disturbi dell'umore).

Una condizione associata di tipo «stato misto», effettuata una attenta diagnosi differenziale tra ansia tipica del GAD e «attivazione» da stato misto, può richiedere sul piano psicofarmacologico l'impiego di AD meno attivanti o a bassa dose associati a regolatori dell'umore (carbamazepina o valproato).

*Comorbidità con Disturbi d'ansia.* Alta è anche la comorbidità con disturbi d'ansia, valutabile tra circa il 40 e il 60% dei casi, con tassi del 25% per la Fobia sociale e del 21% per la Fobia semplice, del 30-60% dei casi del DAP. È stato suggerito che il GAD a esordio precoce possa essere un fattore che sensibilizza e favorisce la manifestazione di altri disturbi d'ansia, in particolare Disturbo di panico e Fobia sociale. La variabilità osservata nei diversi studi dipende da differenze intrinseche ai campioni studiati quali età, tipo di pazienti afferenti ai centri, durata di malattia, trattamenti intercorrenti, fattori culturali, strumenti di valutazione impiegati. Sebbene il trattamento psicofarmacologico nella maggior parte dei casi possa trattare entrambi i disturbi, il Disturbo d'ansia in comorbidità spesso richiede trattamenti associati specifici, come ad esempio terapia comportamentale per ansia sociale, per evitamento fobico, terapia cognitiva per il panico-agorafobia, ecc.

*Comorbidità con Disturbi da uso di sostanze e somatoformi.* Sebbene a più bassa frequenza rispetto ai precedenti, vi è comorbidità con altri disturbi come quelli da uso di sostanze (abuso di alcol, sedativi) o dell'area somatoforme. In tali casi, diviene prioritario l'impiego di trattamenti specifici contro l'abuso di sostanze, come l'alcol, a fianco del trattamento del GAD. Va in questi casi evitato l'uso di BDZ e considerate le eventuali interferenze farmacologiche.

*Comorbidità con Disturbi di personalità.* La comorbidità con disturbi di personalità, in particolare con disturbi del cluster C (personalità evitante e ossessiva), è frequente, secondo alcuni studi pari al 50% dei casi, anche se esistono dati controversi. L'esistenza di tratti preesistenti di tipo ossessivo suggerisce l'impiego di agenti pro-serotonergici.

#### 4. DISTINZIONE TRA ANSIA GENERALIZZATA PRIMARIA E SECONDARIA

È stata inoltre introdotta la distinzione tra GAD primario e secondario, per distinguere il rapporto tra GAD e altri disturbi, quali ad esempio disturbi depressivi, disturbi d'ansia, disturbi da sostanze, condizioni mediche.

È importante riconoscere quale condizione è primaria (la depressione o il GAD, il Disturbo d'ansia o il GAD) perché il trattamento psicofarmacologico o psicoterapeutico andrà mirato preferibilmente su tale disturbo primario.

È pertanto utile identificare mediante un'anamnesi precisa la *sequenza temporale di comparsa dei sintomi* e dei rispettivi quadri di sofferenza.

Lungi dall'essere un problema minore, un'accurata indagine sulla sequenza temporale di comparsa dei sintomi può essere utile per la scelta delle priorità e per una più valida integrazione del tipo di trattamento. Ad esempio, se un quadro di ansia sociale si instaura su un GAD, il trattamento del Disturbo d'ansia sociale sarà meglio mirato sul GAD che non sulla FS. Ancora, se un DAP segue un GAD o una condizione di ansia cronica «temperamentale», è probabile che una psicoterapia sequenziale alla farmacoterapia dia risultati migliori nel tempo rispetto ad una sola condizione di terapia farmacologica, giustificando costo e impegno della terapia associata.

Sebbene non esistano specifici studi di evidenza, è opinione condivisa di vari clinici che l'impiego di benzodiazepine a lungo termine possa essere più «accettata» in una prospettiva di bilancio tra rischi e benefici in soggetti

con ansia cronica ad espressione somatica, e meno accettata se l'impiego di benzodiazepine a lungo termine consegue ad un trattamento inefficace di un episodio di GAD.

## Psicoterapia

*Premessa.* Sempre e comunque è opportuno nel caso del GAD associare un supporto non farmacologico al paziente. In alcuni casi il supporto psicoterapeutico è di prima scelta e può essere considerato esclusivo. Nella maggior parte dei casi è opportuna una terapia psicofarmacologica associata parallela o sequenziale.

*Psicoterapia cognitiva e comportamentale.* Il trattamento più studiato e per il quale esiste evidenza di efficacia, anche mediante studi controllati randomizzati (RCT), è la terapia cognitiva-comportamentale, risultata superiore alla sola terapia del comportamento. L'evoluzione storica delle TCC per il GAD è iniziata con le tecniche di rilassamento per il trattamento dei sintomi somatici dell'ansia, si è sviluppata su tecniche centrate sulla connessione tra modalità di pensiero e reazioni emozionali e somatiche, sulle modalità di pensiero tipiche del GAD come modalità apprese e modificabili con opportune esperienze, e su diverse altre tecniche specifiche (quali ad esempio l'intervento specifico sulla modalità di *worry* tipica del GAD). Terapie cognitive e comportamentali intendono la cura come riduzione o scomparsa dei sintomi d'ansia, ripresa delle abilità sociali e del funzionamento psicologico interpersonale. Sono basate sull'apprendimento e tecnicamente lavorano puntando a modificare attivamente lo stile di pensiero e il comportamento, ritenendo che cambiamenti a questo livello permettano un migliore adattamento alle circostanze attuali. Lavorano sui problemi attuali («qui ed ora») e, al massimo, negli interventi cognitivi integrano aspetti della conoscenza di sé e della vita emozionale, come ad esempio nel GAD le moda-

lità di relazione con le figure significative di attaccamento.

La durata di una psicoterapia cognitivo-comportamentale individuale varia, in genere, tra 6 mesi e 2 anni, con frequenza iniziale di una seduta a settimana.

*Psicoterapie psicodinamiche.* Le *psicoterapie psicodinamiche* hanno obiettivi, com'è noto, più ampi e articolati, basati sulla ricostruzione della storia personale, il riconoscimento di dimensioni conflittuali inconscie, dei rapporti con le figure significative passate e attuali, individuando il filo narrativo di se stessi. Attuano questo integrando aspetti consci e inconsci, all'interno della relazione-chiave con la figura del terapeuta. La possibilità di psicoterapie psicodinamiche brevi, della selezione dei pazienti e delle indicazioni cliniche per esse è suggerita da vari anni ed esiste una discreta letteratura clinica a riguardo, che solo di recente tuttavia ha presentato studi sperimentali che soddisfano i criteri di evidenza di efficacia.

*Altri interventi psicoterapici.* Altri interventi efficaci, in studi controllati o aperti sono il rilassamento (2), meditazione (2), biofeedback (2 di cui 1 RCT), problem solving (1). Considerando attentamente i tassi di *dropout* la quota effettiva di malati che migliorano con i trattamenti psicoterapici si situa tra il 25 e il 40%.

Per quanto riguarda *altri tipi di psicoterapie* (psicoterapie relazionali, familiari, di coppia, di gruppo, psicodinamica a lungo termine, ecc.) non esistono evidenze di efficacia nel trattamento del GAD almeno sul piano della letteratura tecnica. Le terapie comportamentali, di rilassamento e cognitive nel GAD hanno un'evidenza di dati relative ad efficacia di cui esse mancano, ma questo non significa che le altre terapie siano inefficaci.

## La scelta del trattamento psicoterapeutico

La scelta di una psicoterapia ad indirizzo psicoanalitico classico va considerata elettiva sono in una minoranza di casi. In particolare dove vi sia sospetto od evidenza di conflitti profondi non risolti di antica origine che si ritiene alla base di un disturbo grave di personalità dove l'ansia rappresenta il sintomo predominante ma non l'unica manifestazione psicopatologica.

La scelta di una psicoterapia ad indirizzo psicoanalitico breve può avere una sua indicazione nei casi dove la problematica attuale è basata su una scarsa capacità di insight per quanto riguarda i problemi attuali in soggetti tuttavia capaci di elevato livello di introspezione e nei quali sia possibile individuare un focus conflittuale su cui operare.

La scelta di una psicoterapia cognitiva-comportamentale è consigliabile nei casi in cui problematiche, conflitti, disturbi del rapporto interpersonale siano prevalentemente centrati sul «qui ed ora», senza necessità di interpretazioni storiche e profonde della storia personale.

Le terapie di rilassamento sono prevalentemente indicate nelle situazioni di stress cronico a cui non sottendano problematiche conflittuali intrapsichiche o interpersonali di particolare complessità. Esse hanno in genere esclusivamente una valenza sintomatica.

Come rilevato a proposito di altri disturbi d'ansia, non va sottovalutata nella gran parte dei casi l'azione psicoterapeutica non strutturata dello psichiatra curante che, in molti casi, può fornire un supporto sia a livello cognitivo che emozionale che può potenziare notevolmente l'azione dei farmaci.

## Strategie di trattamento

L'uso associato di farmacoterapia e psicoterapia nel trattamento dei disturbi d'ansia è ancora oggetto di studio, con opinioni in parte ancora controverse. Per molto tempo è stata opinione diffusa tra psicoterapeuti di differenti scuole che la farmacoterapia sia controindicata o di ostacolo durante la psicoterapia, perché fonte di miglioramenti apparenti e non sostanziali, limitati ai soli sintomi e non sul piano di un perdurante funzionamento psichico. Secondo questa visione, ridurre l'ansia potrebbe in alcuni casi essere controproducente poiché potrebbe ridurre la motivazione del malato al trattamento psicoterapico. In particolare all'interno delle psicoterapie a indirizzo psicoanalitico, va valutato come la prescrizione del farmaco intervenga nella relazione con il terapeuta e come possa essere vissuta dal paziente sul piano delle fantasie cosce e inconscie. Ancora, farmaci come la BDZ secondo la teoria comportamentale comprometterebbero l'apprendimento durante esposizione. Dall'altra parte, alcuni psichiatri che prediligono l'approccio farmacologico tendono a sottovalutare la psicoterapia, ritenendola più rispondente alle esigenze di conforto e sostegno del malato che non una vera risorsa terapeutica.

Tenendo presenti queste possibili riserve, l'integrazione di psicoterapia e farmacoterapia può essere vista come una possibile risorsa per aumentare il potenziale terapeutico ed è possibile che, almeno in una parte dei casi, possano ridurre il rischio di ricadute a distanza. Le evidenze riguardo i trattamenti integrati, sul piano dei dati di esito, sono per ora limitate. Sono necessari ulteriori studi prima di trarre conclusioni definitive e giustificare in tutti i casi i maggiori costi del trattamento integrato rispetto alla sola terapia farmacologica.

## Il Disturbo post traumatico da stress (DPTS)

Il DPTS è stato inserito tra i disturbi d'ansia nel DSM-III (1980). Nel DSM-IV è stata aggiunta la categoria diagnostica del Disturbo acuto da stress che appare essere una semplice variante del DPTS. Nell'ICD-10 il DPTS è classificato a parte.

Il problema principale è che esso non è definito su base puramente sindromica, ma la sua esistenza categoriale è condizionata da una causa specifica (criterio diagnostico A). Non solo, ma nell'elenco dei sintomi ritenuti caratteristici del DPTS (criteri diagnostici B e C) non fanno la loro comparsa i sintomi specifici dell'ansia. Solo nel criterio diagnostico D si rilevano sintomi di attivazione centrale aspecifica parzialmente correlabili ad una condizione di ansia.

Queste caratteristiche fanno supporre che un eventuale quadro di ansia concomitante sia un fenomeno secondario e non primario e che il nucleo psicopatologico e patofisiologico del DPTS sia di natura differente.

I criteri diagnostici 'B C D E' del DSM-IV permettono comunque un inquadramento preciso del disturbo sulla base del criterio condizionante 'A'. L'analisi delle componenti dominanti del quadro clinico descritte nei criteri 'B C e D' possono servire da guida per adattare l'intervento terapeutico al singolo caso clinico.

### Considerazioni generali

Il DPTS è un'entità nosografica descritta in modo specifico solo in tempi relativamente recenti. Di conseguenza, i dati disponibili in merito all'efficacia degli interventi terapeutici sono inferiori a quelli disponibili per altri disturbi d'ansia.

Nella letteratura prevale l'opinione che i trattamenti psicoterapeutici abbiano la priorità sulle terapie farmacologiche o che comunque siano instaurate terapie di associazione. La terapia farmacologica può rappresentare una valida alternativa all'intervento

psicoterapeutico quando quest'ultimo non possa essere effettuato per ragioni contingenti (mancata disponibilità di strutture o di operatori specializzati, costi, preferenze del paziente ecc.).

Va comunque rilevato che i dati sull'efficacia degli interventi nel DPTS, qualunque sia l'intervento effettuato, mostrano una percentuale di successi relativamente ridotta.

### Farmacoterapia

Un elevato numero di farmaci è stato usato per il trattamento del DPTS sia in studi controllati che in studi aperti. Alcuni recenti lavori di rassegna e di meta-analisi sul trattamento del DPTS hanno mostrato che l'incidenza di *drop-out* alle terapie farmacologiche risulta essere il doppio (31%) rispetto a quello delle psicoterapie (14%) e che ciò potrebbe essere in rapporto ad una limitata efficacia di molti farmaci studiati. In effetti i risultati globali della farmacoterapia appaiono relativamente modesti, se confrontati con quelli ottenuti in altri 'disturbi d'ansia'.

Esistono comunque vari studi controllati e alcune concordanze tra diversi studi in aperto che consentono di tracciare linee-guida per il trattamento farmacologico.

#### TRICICLICI

Esistono in letteratura tre studi controllati. Uno studio sulla desipramina fornisce un risultato negativo: solo il sottocampione di pazienti con associati sintomi depressivi sembra rispondere al trattamento, mentre nessuna modificazione dei sintomi caratteristici del DPTS è documentato.

Gli altri due studi condotti utilizzando amitriptilina e imipramina, mostrano differenze significative di efficacia rispetto al placebo, ma è difficile individuare un loro specifico profilo di efficacia sintomatologica. In un tentativo d'analisi complessiva la risposta clinica globale non sembra su-

perare il 45% dei pazienti trattati per almeno otto settimane.

### IMAO

Il quadro degli studi è sostanzialmente negativo: dei 5 studi condotti sulla fenelzina due sono controllati, ma solo uno mostra un livello di efficacia statisticamente significativo rispetto al placebo (confrontato anche verso imipramina), mentre il secondo non riporta differenze tra fenelzina e placebo.

### SSRI

Per quanto riguarda gli SSRI quattro studi sono stati condotti con metodologia controllata (due utilizzando la fluoxetina e due la sertralina).

Uno studio è stato condotto con fluoxetina, per cinque settimane, su di un campione di veterani e di civili di ambo i sessi. La risposta clinica significativa viene riferita nel 50% dei pazienti trattati con diminuzione di tutti i sintomi del DPTS, inclusi quelli intrusivi e dissociativi. Il miglioramento, inoltre, è più evidente per i pazienti con DPTS originato da traumi 'civili'.

In un secondo studio controllato sulla fluoxetina è stata mostrata una significativa efficacia del farmaco rispetto al placebo ed un effetto più marcato nei pazienti con minore cronicità.

In due studi controllati recentemente apparsi in letteratura è stata utilizzata la sertralina con una consistente presenza di pazienti vittime di violenza sessuale. Il primo studio ha mostrato l'efficacia statisticamente significativa della sertralina rispetto al placebo ed una precocità d'azione (dalla 2<sup>a</sup> settimana di trattamento). Il farmaco sarebbe particolarmente attivo sui sintomi di evitamento e dissociazione.

Il secondo studio evidenzia soprattutto la capacità della sertralina rispetto al placebo di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

### STABILIZZANTI DELL'UMORE

Gli studi sono sempre più frequenti in letteratura, ma dispersi tra diverse molecole. Esiste un studio controllato sulla carbama-

zepina e uno sulla lamotrigina, mentre evidenze preliminari di efficacia nel trattamento del DPTS sono state recentemente riportate anche per vigabatrin e topiramato.

Esiste inoltre un rilevante numero di studi in aperto sui sali di litio, sulla carbamazepina e sull'acido valproico. Questi studi mostrano una concordanza di opinioni in merito all'efficacia degli stabilizzatori dell'umore in un numero significativo di casi. La percentuale di successi (e di *drop-out*) è sovrapponibile a quella dei farmaci AD ed in particolare degli SSRI. L'analisi dei risultati clinici dei singoli studi tende a deporre per un'azione più selettiva sui sintomi del gruppo B dei criteri diagnostici DSM-IV (ricorrenza di pensieri, sogni, ricordi, e, più in generale sui sintomi di instabilità dell'umore, impulsività, aggressività e discontrollo comportamentale (gruppo D dei criteri diagnostici DSM-IV).

### ALTRI

Clinicamente insoddisfacenti sono i pochi studi sugli *ansiolitici*: l'unico studio in doppio cieco condotto sull'alprazolam risulta essere negativo. Le potenzialità di impiego clinico degli ansiolitici sono marginali per un effetto di sommatoria, tra scarsa efficacia e rischi di abuso. Va tuttavia ricordato che in diversi studi non recenti gli ansiolitici si riferiscono a popolazioni di pazienti veterani del Vietnam con elevata comorbidità da uso di alcol e di sostanze.

## La scelta del trattamento farmacologico

Nel DPTS vi sono diverse componenti sintomatologiche che possono essere sempre tutte presenti ma con peso e rilevanza clinica differenziata. La terapia farmacologica del DPTS è quindi opportuno che sia, nella maggioranza dei casi una *terapia associata* con una combinazione di farmaci scelta in funzione delle caratteristiche specifiche del quadro clinico.

Sulla base dei raggruppamenti sintomatologici del DSM-IV possono essere identifica-

te due condizioni base come guida alla farmacoterapia.

#### **1. GRUPPO SINTOMATOLOGICO DSM-IV 'B' RELATIVAMENTE DOMINANTE (ALGORITMO 4)**

Prevalgono i sintomi della ricorrenza a connotazione emozionale spiacevole di ricordi, immagini, percezioni e sogni relativi all'evento. L'esposizione a stimoli correlati direttamente o indirettamente all'evento innesca sintomi critici del gruppo sintomatologico 'D' (insonnia, scoppi di collera, ipervigilanza, esagerate risposte di allarme, discontrollo comportamentale).

La terapia di base è rappresentata dai farmaci stabilizzatori (valproato, carbamazepina, litio, lamotrigina). La terapia associata è data dai farmaci SSRI.

Se il *primo* stabilizzatore (ad es. carbamazepina) si dimostra efficace (almeno un mese di trattamento ai dosaggi terapeutici) si può procedere alla riduzione dei dosaggi della terapia associata con SSRI. Se questa riduzione mostra una ricomparsa dei sintomi, le dosi precedenti vanno ripristinate.

Se il *primo* stabilizzatore si è dimostrato inefficace viene sostituito con un secondo stabilizzatore. Viene quindi seguita la medesima procedura indicata per il primo stabilizzatore per quanto riguarda la riduzione dei dosaggi della terapia associata con SSRI.

Analoga procedura viene seguita in caso di sostituzione con un terzo stabilizzatore.

In caso di inefficacia degli stabilizzatori, viene seguita la procedura dell'algoritmo successivo (terapia di base con farmaci AD, terapia associata con stabilizzatori).

#### **2. GRUPPO SINTOMATOLOGICO DSM-IV 'C' RELATIVAMENTE DOMINANTE (ALGORITMO 5)**

Prevalgono i sintomi dell'evitamento degli stimoli associati con il trauma, la riduzione degli interessi, i sentimenti di distacco e di estraneità, la riduzione della reattività affettiva, la ridotta capacità di proiezione nel futuro.

La terapia di base è rappresentata dai farmaci antidepressivi, con priorità di scelta per

gli SSRI, in associazione con gli stabilizzatori.

La scelta del primo SSRI della terapia di base è opportuno che venga rivolta a quei farmaci per i quali esistono studi controllati. Se la risposta è positiva si può procedere alla riduzione dei dosaggi della terapia associata con stabilizzatori. Se viene mantenuto il risultato si procede con la terapia di mantenimento, eventualmente anche in monoterapia con SSRI. In caso contrario si ripristinano i dosaggi dello stabilizzatore.

Se il primo SSRI non ha ottenuto risultati si procede alla sua sostituzione con un altro farmaco della medesima classe ripetendo, in caso di successo la procedura precedente, per quanto riguarda la terapia associata.

In caso di mancata risposta al trattamento con due diversi SSRI, potrà essere utilizzata, come terapia di base amitriptilina o imipramina, seguendo la medesima procedura. In caso di inefficacia dei farmaci AD, viene seguita la procedura dell'algoritmo precedente (terapia di base con stabilizzatori, terapia associata con AD).

In caso di inefficacia delle due procedure sopra descritte, altri trattamenti farmacologici possono essere attuati, sulla base degli studi in aperto riportati in letteratura dando la preferenza ai risultati ricavati dal maggior numero di studi e con una numerosità più elevata dei soggetti trattati.

La durata del trattamento farmacologico va considerata a lungo termine. Una prima fase è finalizzata al controllo parziale o totale della sintomatologia caratteristica. Il trattamento verrà proseguito per almeno altri 12 mesi anche in condizioni di remissione sintomatologica. Successivamente si può prendere in considerazione una riduzione progressiva della dose in funzione di vari parametri concomitanti, sia di tipo psicoterapeutico che di tipo psicosociale (supporto familiare e sociale, inserimento lavorativo, programmi di riabilitazione, contesto di appartenenza). I tempi di trattamento farmacologico possono comunque essere notevolmen-

te ridotti se parallelamente viene instaurata un programma psicoterapeutico sistematico.

## Psicoterapie

Sulla base del confronto degli studi effettuati, gli interventi psicoterapeutici (psicosociali) appaiono mediamente avere una maggiore efficacia rispetto alle terapie psicofarmacologiche, anche se non esistono studi di confronto diretto. Il numero dei *drop-out* in corso di farmacoterapia appare infatti essere doppio rispetto a quello in corso di psicoterapia. Inoltre gli studi di meta-analisi effettuati su tutti gli studi controllati hanno messo in evidenza che l'ampiezza dell'effetto psicoterapeutico (*effect size*) è superiore a quella dell'effetto farmacoterapeutico e nettamente superiore a quella riscontrata nei controlli.

Numerosi interventi psicoterapeutici sono stati proposti e i relativi risultati sono stati oggetto di numerose pubblicazioni. Gli studi controllati, effettuati per confronto con gruppi non sottoposti a terapia o per confronto tra diverse tecniche terapeutiche sono relativamente scarsi. È possibile tuttavia trarre da questi studi alcune conclusioni.

### TERAPIE DI ESPOSIZIONE

Esistono almeno tre studi controllati, tutti effettuati su vittime di violenze sessuali. Esistono anche numerosi studi aperti effettuati su altre popolazioni.

Gli studi controllati hanno mostrato una significativa efficacia di questo tipo di trattamento, che, in particolare, è risultata superiore alla semplice psicoterapia di supporto. A proposito di questi studi va comunque rilevato che l'efficacia rispetto ai controlli pur essendo significativa è di moderata entità. Inoltre vanno segnalati i potenziali effetti collaterali negativi delle tecniche di esposizione: reazioni dissociative, attivazione dell'ansia, difficoltà immaginative emotive o reali, difese fobiche alla rievocazione dell'evento.

Per queste ragioni le terapie di esposizione devono essere effettuate da personale specializzato, adeguatamente addestrato e con sufficiente esperienza in questo tipo di trattamento.

### PROGRAMMI DI CONTROLLO DELL'ANSIA

Questi programmi includono diverse tecniche come il rilassamento e la respirazione controllata. Non esistono studi controllati relativi alla loro efficacia. Va anche tenuto presente che l'ansia libera è solo una minore componente del quadro diagnostico del DPTS.

Una delle tecniche più utilizzate che ha dimostrato una relativa efficacia in tre studi controllati è quella della *inoculazione dello stress*. Anche in questo caso i risultati pur significativi sono stati modesti.

### TERAPIE COGNITIVE

Le terapie cognitive sono state applicate usualmente in associazione a tecniche di esposizione. Esistono tre studi comparativi rispetto alle terapie di esposizione isolate. I risultati di questi studi hanno mostrato che sia le terapie di ristrutturazione cognitiva sia le terapie di esposizione possono portare ad un controllo parziale dei sintomi anche se nessuna delle due tecniche ha comportato una completa remissione.

### IL 'DEBRIEFING'

La tecnica del 'debriefing' è stata prevalentemente applicata nel Disturbo Acuto da Stress che si manifesta in diretta contiguità temporale con l'evento. Nel DPTS è richiesto dal DSM-IV almeno un periodo di tempo di un mese perché possa essere effettuata la diagnosi.

Il debriefing è stato comunque utilizzato anche nel DPTS e comunque può avere una efficacia 'preventiva' nei confronti di quest'ultimo.

Il debriefing è una terapia di gruppo dove vengono rivissuti e discussi gli eventi che sono stati alla base del disturbo.

Un'analisi comparativa degli studi con gruppi di controllo e senza gruppi di con-

trollo sembra mostrare un'efficacia costante solo negli studi non controllati. Negli studi controllati si rileva invece una certa discordanza nei risultati.

#### TERAPIE PSICOLOGICHE ASSOCIATE

Tutti gli studi controllati esistenti dimostrano che i programmi terapeutici che associano più tecniche terapeutiche non danno risultati superiori a quelli che possono essere ottenuti utilizzando le singole tecniche terapeutiche.

### La scelta del trattamento psicoterapeutico

Pur considerando le terapie psicologiche e le psicoterapie come tecniche di prima scelta nel trattamento del DPTS va rilevato come i risultati siano nel complesso relativamente modesti, anche se superiori a quelli della farmacoterapia.

Le tecniche di esposizione, di inoculazione dello stress e di ristrutturazione cognitiva vanno considerate come interventi di elezione. Sulla base della letteratura pubblicata tuttavia non vi sono elementi che possono suggerire una priorità in termini di efficacia sulla sintomatologia globale di queste tecniche terapeutiche. Una recente Consensus Conference sulla terapia del DPTS ha tuttavia dato delle indicazioni di massima su quale intervento effettuare di preferenza in rapporto al 'sintomo dominante'.

Anche se non esistono in letteratura studi controllati a questo proposito, l'esperienza clinica suggerisce che in molti casi il trattamento psicoterapeutico possa essere associato ad una farmacoterapia selettiva. Ciò soprattutto nelle fasi precoci del trattamento e a breve distanza dall'evento traumatico.

Non possono essere tratte conclusioni definitive circa la maggiore o minore efficacia delle singole tecniche in rapporto al tipo di evento traumatico. La maggior parte degli studi più datati sono stati effettuati su vete-

rani di guerra, mentre gli studi più recenti sono quasi esclusivamente centrati su vittime di violenze sessuali. Sono relativamente carenti gli studi su disturbo indotto da altri eventi traumatici.

Pur non esistendo studi controllati a proposito vi è motivo clinico di ritenere che in molti casi risultati positivi possono essere ottenuti dallo psichiatra curante che somministri una farmacoterapia per il controllo sintomatologico e che poi segua il paziente con un supporto non farmacologico ravvicinato fornendo un sostegno adeguato in funzione delle variabili di tipo relazionale e socioambientale.

### Strategia generale del trattamento

Una volta confermata la diagnosi, con particolare riferimento al criterio 'E' del DSM-IV (durata della sintomatologia di almeno un mese) va programmato un intervento psicoterapeutico che tenga presente alcuni fattori:

- a. quadro sintomatologico dominante
- b. gravità del quadro clinico
- c. disponibilità di personale specializzato
- d. livello di accettazione da parte del paziente

Non esistendo in letteratura dati certi che possano sostenere la superiorità di un tipo di intervento psicoterapeutico rispetto ad un altro, è opportuno iniziare con il tipo di intervento sulla base della disponibilità di specialisti che abbiano acquisito la massima esperienza nella terapia del DPTS.

Nella maggior parte dei casi potrà essere presa in considerazione l'associazione di una farmacoterapia sulla base dei seguenti fattori:

- a. giudizio del medico che effettua la psicoterapia in merito all'opportunità dell'associazione
- b. livello di inabilitazione psicosociale del paziente
- c. necessità di controllo sintomatico transitorio
- d. accettazione del paziente

Nel caso di impossibilità obiettiva di iniziare un programma psicoterapeutico, così come nel caso di rifiuto del paziente nei confronti di quest'ultimo, la farmacoterapia diventa una scelta obbligata. La conduzione di una farmacoterapia nel caso del DPTS richiede tuttavia alcuni accorgimenti particolari:

- a. programma parallelo di psicoeducazione familiare
- b. monitoraggio farmacologico ravvicinato
- c. supporto e rassicurazione continua da parte del medico curante
- d. particolare attenzione ad evitare effetti indesiderati da parte dei farmaci somministrati
- e. elasticità nei programmi di trattamento

## La Fobia sociale (FS)

Si tratta di un disturbo frequente ed invalidante, in grado di causare significative compromissioni di rendimento, rilevabili nelle aree di funzionamento scolastico, sociale e professionale.

La struttura centrale del disturbo è rappresentata dalla presenza del timore persistente ed eccessivo di essere considerati inadeguati nel corso delle proprie interazioni sociali. I pazienti temono il giudizio negativo degli interlocutori, ma soprattutto sono spaventati dall'idea che gli altri possano notare l'evidenza dei sintomi fisici della propria ansia ed imbarazzo (rossore, tremori, sudorazioni, incertezza dell'eloquio, secchezza delle fauci, urgenza di mingere ecc.).

Sia nel DSM-IV che nell'ICD-10 la fobia sociale è considerata un disturbo con una propria autonomia diagnostica. I due sistemi di classificazione forniscono descrizioni del disturbo in tutto sovrapponibili tuttavia, mentre nel primo esso viene inserito nell'area dei disturbi d'ansia, nel secondo è invece classificato tra quelli fobici. I criteri diagnostici prevedono che l'ansia non sia secondaria ad altre condizioni morbose, come ad esempio ad un disturbo delirante o ad un disturbo ossessivo-compulsivo. I pazienti debbono essere consapevoli della natura irrazionale delle proprie paure. È inoltre previsto che l'imbarazzo nelle situazioni sociali non sia secondario ad una patologia medica sistemica concomitante o ad altra condizione in grado di generare imbarazzo (come, ad esempio, il morbo di Parkinson o la balbuzie).

È stato proposto di suddividere il disturbo in due varianti: la forma specifica e quella generalizzata. La prima forma si caratterizza per la presenza dei sintomi limitatamente ad alcune singole e specifiche attività sociali, ha generalmente un'insorgenza più tardiva e conseguenze negative meno invalidanti. Nella forma generalizzata, che sembra notevolmente più frequente della forma sempli-

ce, le situazioni di esposizione sociali temute sono invece più numerose, generalmente ubiquitarie, l'età di esordio è di molto anticipata, i soggetti sviluppano livelli di ansia più marcati con conseguente maggiore gravità del loro deficit di funzionamento. Depressione ed abuso di alcool sono più frequenti nella fobia sociale di tipo generalizzato.

La maggior parte (fino all'80%) dei pazienti con fobia sociale presenta un'elevata comorbidità con altri disturbi psichiatrici. L'individuazione delle patologie presenti in comorbidità è importante in quanto possono condizionare l'esito dei trattamenti somministrati, il decorso e la prognosi del disturbo. Le comorbidità più frequenti sono rappresentate da:

*altri disturbi ansiosi:* le comorbidità più frequenti, presenti in almeno un terzo dei fobico-sociali, sono con l'ansia generalizzata, con le fobie semplici e con l'agorafobia.

*Depressione:* Dal 20% al 40% dei fobici sociali sviluppano episodi di depressione maggiore nel corso della vita. La distimia è anche frequente, ma può essere confusa con la demoralizzazione associata ai disagi causati dal disturbo principale.

*Abuso di sostanze:* La percentuale di comorbidità con l'abuso di alcool va da un minimo del 15% ad un massimo del 26%.

*Disturbo di personalità evitante:* circa la metà dei pazienti con fobia sociale soddisfa anche i criteri diagnostici per il disturbo evitante di personalità.

La presenza di comorbidità rende più probabile che un paziente fobico sociale possa giungere all'osservazione dello specialista, rispetto ai pazienti con fobia sociale non associata ad alcun altro disturbo. La comorbidità causa una maggiore compromissione di funzionamento, peggiora il decorso della fobia sociale e determina un incremento del rischio di suicidio. Il trattamento deve essere indirizzato al contenimento di tutte le di-

mensioni sintomatologiche presenti. L'abuso di alcool può complicare la prognosi poiché comporta una minore risposta al trattamento.

## La terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico della fobia sociale può dare risultati molto efficaci. Il ritardo nell'inizio della terapia aumenta il rischio di sviluppo di comorbidità con altri disturbi. Il trattamento farmacologico non deve essere alternativo ad una psicoterapia: i farmaci pongono i pazienti nella condizione di seguire meglio i programmi comportamentali ed il trattamento comportamentale li aiuta a non sospendere troppo prematuramente l'assunzione. Nella maggior parte dei casi tuttavia la farmacoterapia deve essere considerata l'approccio terapeutico di prima scelta. Essa è efficace sull'ansia anticipatoria sui sintomi da iperreattività neurovegetativa.

L'efficacia di alcuni gruppi di farmaci (IMAO, SSRI) nel trattamento della fobia sociale è stata sufficientemente documentata. Per altri farmaci i dati disponibili provengono da studi condotti su casistiche meno ampie o, a volte, senza l'impiego di gruppi di controllo.

### IMAO

In studi controllati, condotti tuttavia su casistiche non molto ampie, si è visto che la tranilcipromina risulta efficace nel 62% dei casi. La fenelzina, che è risultata efficace fino al 73% dei casi, è stata il farmaco di questa categoria studiato in modo più approfondito. In termini di efficacia la fenelzina è da considerarsi probabilmente il farmaco più potente per il trattamento delle gravi forme di fobia sociale generalizzata, nelle quali deve essere tenuto in considerazione come una delle più favorevoli ed adeguate opzioni di trattamento.

### SSRI

La maggior parte dei dati di efficacia degli SSRI nella fobia sociale proviene da studi

clinici sulla paroxetina, unico farmaco che ha ottenuto l'indicazione in scheda tecnica per questo disturbo. Questo farmaco è stato sperimentato in 3 studi multicentrici nei quali sono stati trattati gruppi sperimentali molto ampi di pazienti con diagnosi di fobia sociale di tipo generalizzato. Il farmaco si è rivelato di efficacia significativa soprattutto nei casi con livello di gravità più marcato.

Anche la sertralina è risultata efficace in un trial clinico multicentrico nella fobia sociale. Il trattamento si è rivelato ben tollerato e significativamente superiore al placebo in tutte le misure di efficacia.

Per gli altri SSRI (fluoxetina, fluvoxamina, citalopram) sono disponibili alcuni lavori condotti su casistiche meno ampie, a volte composte solo da pochi pazienti, dove non sempre sono stati impiegati dei gruppi di controllo. Tuttavia, anche con questi composti siano stati riportati risultati soddisfacenti.

### B-BLOCCANTI

Numerosi riscontri hanno sottolineato la potenzialità di questi composti per il contenimento delle manifestazioni neurovegetative associate all'ansia in popolazioni non cliniche. Tra i musicisti, ad esempio, i B-bloccanti vengono impiegati frequentemente per gestire i tremori dovuti all'ansia da prestazione. Sembra quindi che i B-bloccanti non possano essere considerati farmaci con un loro ruolo specifico nel controllo dell'ansia e della paura di essere esaminati della fobia sociale, per quanto siano in grado di ridurre alcuni sintomi somatici, quale il tremore, alleviando conseguentemente l'imbarazzo da ansia prestazionale.

### ALTRI FARMACI

Benzodiazepine, RIMA e antidepressivi triciclici non hanno dimostrato efficacia. Vi sono alcune indicazioni che venlafaxina e gabapentin possa dare alcuni risultati favorevoli.

## La scelta del trattamento

Nella fobia sociale possono essere utilizzate in prima battuta due opzioni terapeutiche (Algoritmo 6). La prima è rappresentata dalla paroxetina agli usuali dosaggi terapeutici. La seconda è rappresentata dagli IMAO irreversibili (tranilcipromina, fenelzina), anch'essa agli usuali dosaggi terapeutici. Entrambi i farmaci hanno mostrato efficacia in studi controllati. Gli IMAO presentano l'inconveniente delle limitazioni alimentari, la paroxetina presenta l'inconveniente della possibile riduzione del desiderio sessuale. Data la maggiore maneggevolezza è consigliabile iniziare come prima scelta con la paroxetina e valutare tollerabilità ed efficacia. In caso di intollerabilità o inefficacia si effettua una sostituzione con il secondo farmaco di prima scelta. In caso di insuccesso è opportuno associare una BDZ ad alta potenza.

Questa terapia di base può essere affiancata da una terapia sintomatica situazionale rappresentata dai beta-bloccanti che verranno aggiunti alla terapia solo nel caso che il paziente debba affrontare situazioni sociali suscettibili di generare crisi di ansia e verrà tenuta per un tempo limitato. I beta-bloccanti non sono indicati nella fobia sociale generalizzata.

In presenza di comorbidità, è opportuno scegliere una terapia che sia risultata efficace sia nel trattamento della fobia sociale che della condizione associata. In caso di storia di disturbo bipolare è opportuna cautela nell'impiego di antidepressivi, che vanno usati associati a stabilizzatori dell'umore. Nel caso di storia di abuso di sostanze, è importante evitare la prescrizione di BDZ.

La remissione sintomatologica nella fobia sociale si verifica in modo progressivo e graduale. Il miglioramento è infatti risultato ancora in corso anche negli studi in cui il periodo di osservazione era stato prolungato fino a 12 settimane. Pertanto è raccomandabile incoraggiare il paziente a persistere nell'assunzione del trattamento anche nei casi

in cui sia stata ottenuta una precoce risposta. In studi a lungo termine, in cui a pazienti che avevano risposto favorevolmente alla fenelzina o alla moclobemide era stato sospeso il farmaco attivo dopo molti mesi di trattamento, si è osservata una significativa accentuazione della frequenza delle ricadute. È pertanto ipotizzabile che la maggior parte dei pazienti possa trarre giovamento da terapie di mantenimento prolungate fino ad oltre due anni.

## Psicoterapia

Nella fobia sociale sono stati tentati numerosi approcci non farmacologici. Quelli più accreditati fanno riferimento al gruppo di interventi «cognitivo comportamentale» (TCC), sia di tipo individuale che di gruppo. Queste tecniche sono state applicate in modo sufficientemente sistematico nella fobia sociale e la loro efficacia è stata validata in un buon numero di studi clinici condotti con metodica sperimentale sufficientemente accurata.

Nel caso in cui le TCC vengano impiegate isolatamente la loro efficacia è superiore a quella del placebo ma inferiore a quella della terapia farmacologica. Il loro trattamento combinato con l'approccio psicofarmacologico, in modo appaiato o sequenziale, può comunque potenziarne l'efficacia e, specialmente nel periodo a lungo termine, è in grado di prevenire significativamente le ricadute.

### ADDESTRAMENTO ALLE ABILITÀ SOCIALI

Nei pazienti fobico sociali la carenza di abilità nella gestione delle relazioni interpersonali rappresenta spesso un importante fattore che sostiene la paura dell'imbarazzo e dell'umiliazione. Queste tecniche possono pertanto essere in vari casi utili. Alcune delle tecniche utilizzate in questa terapia, come ad esempio la «recitazione» del comportamento o del ruolo, implicano l'esposizione del soggetto a delle situazioni di gruppo. Ciò può mettere in atto un meccanismo positivo di «abituazione» o «desensibilizzazio-

ne» rispetto alla situazione fobica che potrebbe fare agire queste tecniche sulla base di meccanismi comuni a quelli alla base delle tecniche comportamentali di esposizione massiva (*flooding*).

In una serie di studi clinici l'impiego di queste tecniche si è mostrato più efficace rispetto all'assenza di trattamento o all'uso di tecniche non strutturate.

#### TECNICHE DI TERAPIA COMPORTAMENTALE

Fondamentalmente queste tecniche si basano sul principio secondo cui l'ansia è una risposta condizionata, la cui intensità può essere ridotta attraverso confronti ripetuti (esposizione) allo stimolo ansiogeno. Nell'ambito della terapia comportamentale, questo principio trova la sua applicazione clinica nella tecnica di esposizione in vivo. Tuttavia, rispetto ad altri disturbi d'ansia, come ad esempio l'agorafobia o il disturbo ossessivo compulsivo, dove si è rivelata utile, nella fobia sociale la sua applicazione può presentare qualche problema. Infatti nelle condizioni di esposizione a stimoli sociali esiste un maggiore margine di imprevedibilità, tale da rendere l'applicazione di questa tecnica meno programmabile. Ciò malgrado l'applicazione della tecnica di esposizione in vivo nella fobia sociale ha dimostrato di poter produrre risultati significativi, sia in confronto a pazienti non sottoposti ad alcun trattamento, sia in confronto a pazienti trattati con tecniche comportamentali placebo. Dal confronto di efficacia condotto verso altre tecniche rivelatesi utili in questo disturbo, come ad esempio l'addestramento alle abilità sociali o altre tecniche di terapia cognitiva, non sono emerse differenze significative.

#### TERAPIA COGNITIVA

L'approccio della terapia cognitiva è centrato sul tentativo di operare una ristrutturazione delle convinzioni irrazionali del paziente, relative alla esposizione in situazioni sociali. L'intervento si focalizza su tali pensieri disfunzionali, nel tentativo di sostituirli con altri maggiormente adattativi. Dal momento

che uno degli elementi nucleari della fobia sociale è rappresentato dal timore ingiustificato ed intrusivo di essere giudicati in modo negativo, la terapia cognitiva si può rivelare molto efficace. Tra le tecniche di terapia cognitiva, sono state applicate al trattamento della fobia sociale la terapia razionale-emotiva, il training di auto-apprendimento e la ristrutturazione cognitiva. Recentemente la terapia cognitiva è stata applicata in modo sempre più diffuso al trattamento di questo disturbo, settore in cui, attraverso alcuni studi con gruppi si controllo, si è visto che la sua efficacia è paragonabile a quella delle tecniche di esposizione.

Molti clinici impiegano la terapia cognitiva in modo combinato con tecniche di terapia comportamentale (terapia cognitivo-comportamentale). In questi trattamenti integrati gli approcci finalizzati alla ristrutturazione cognitiva delle convinzioni irrazionali vengono impiegati in modo parallelo a delle tecniche di esposizione massiva o l'addestramento alle abilità sociali e sembra che sia possibile ottenere in questo modo un effetto additivo sull'efficacia.

#### TRATTAMENTO COGNITIVO COMPORTAMENTALE DI GRUPPO

Una delle tecniche di terapia cognitivo-comportamentale più largamente sperimentate nella fobia sociale è quella in cui il trattamento viene condotto all'interno di sedute di gruppo. Il trattamento è finalizzato ad aiutare il paziente a gestire le reazioni di ansia in ambito sociale o nel corso dell'esecuzione di prestazioni specifiche, agendo sulle convinzioni che potrebbero contribuire al loro persistere. Il trattamento viene effettuato all'interno di piccoli gruppi, nei quali la fobia sociale viene spiegata in termini cognitivo-comportamentali. Nel gruppo inoltre vengono effettuati determinati esercizi per aiutare il soggetto a ristrutturare le convinzioni disfunzionali, esponendoli inoltre alle situazioni in grado di scatenare loro l'ansia. Al termine delle sedute di gruppo, i pazienti vengono invitati a proseguire la terapia con esercizi a

casa. L'efficacia di questo tipo di terapia è stata sottoposta ad una verifica sperimentale molto approfondita. Dai risultati di questi studi è emerso che, per quanto l'effetto terapeutico della terapia cognitivo-comportamentale di gruppo sulla fobia sociale emerga in modo più lento di quello ottenuto con la terapia farmacologica, esso tuttavia sembra in grado di mantenere più a lungo i risultati ottenuti.

### Strategie generali di trattamento

Alcuni studi suggeriscono una superiorità di efficacia del trattamento farmacologico. A parte considerazioni valide su singoli casi, in termini generali, sono disponibili evidenze sperimentali indicative della superiorità di *efficacia della terapia farmacologica* rispetto alla psicoterapia.

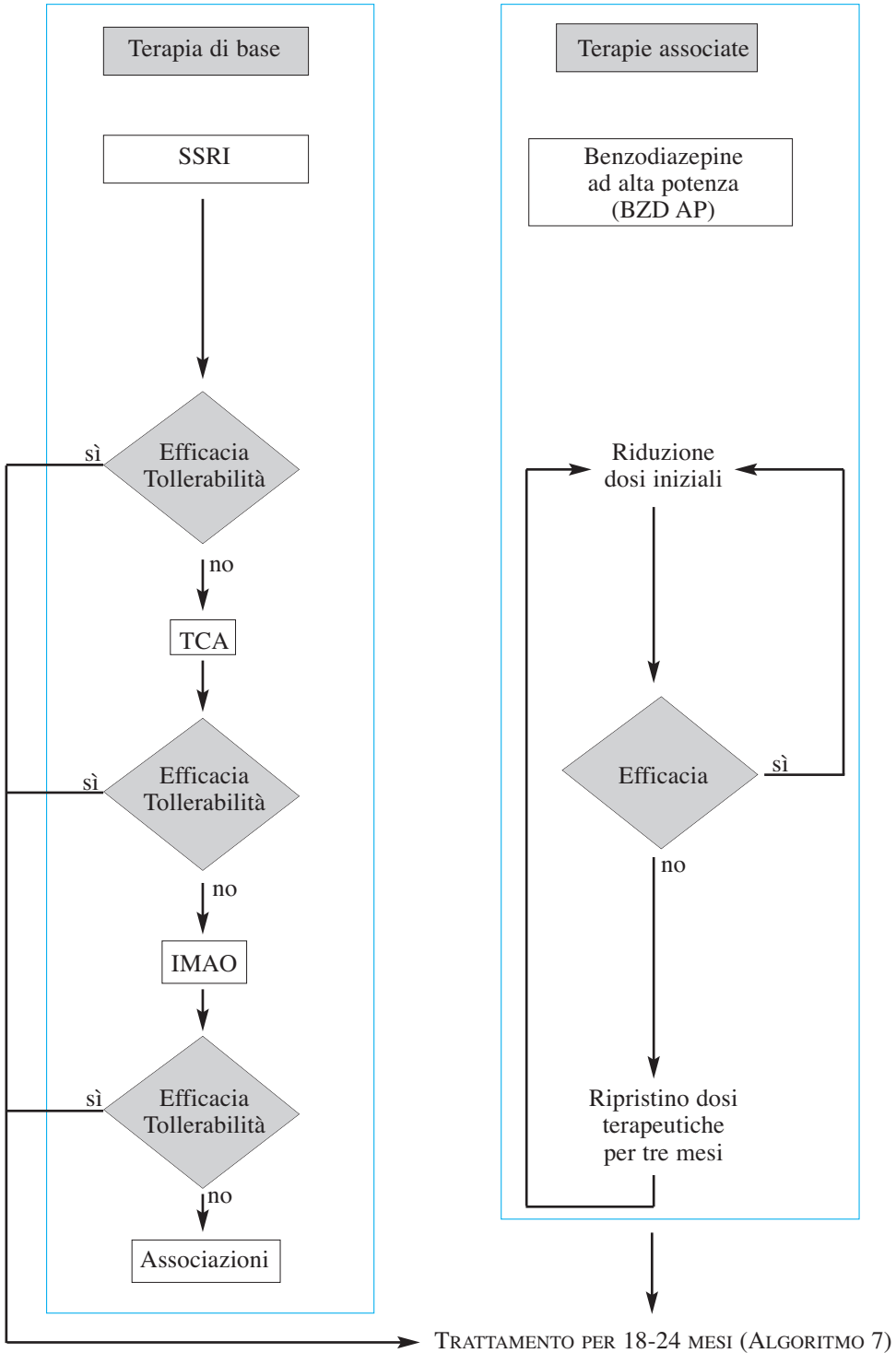
Occorre aggiungere tuttavia che in molti pazienti con fobia sociale l'elaborazione di protocolli di intervento combinati, in cui la psicoterapia venga aggiunta in modo parallelo o sequenziale agli interventi farmacologici, consentono di potenziarne l'efficacia in modo significativo. Il potenziamento

di efficacia è rinvenibile soprattutto sulle dimensioni sintomatologiche «cognitive» del disturbo (convinzione di inadeguatezza sociale, paura di perdita del controllo, ecc.). È anche dimostrato che la psicoterapia, aggiunta in modo sequenziale alla terapia farmacologica, nel lungo termine, è in grado di prevenire in modo significativo le ricadute.

Questo aspetto è particolarmente importante visto l'andamento cronico della fobia sociale. Anche se non sono disponibili dimostrazioni sperimentali in grado di segnalare una superiore efficacia degli interventi cognitivo-comportamentali sulle altre psicoterapie, occorre rilevare che le uniche dimostrazioni di efficacia disponibili sono quelle relative agli interventi comportamentali. Non sussistono tuttavia validi razionali per ritenere questi interventi dotati in modo specifico di una superiore efficacia nel trattamento della fobia sociale rispetto alle altre psicoterapie disponibili. Il trattamento psicologico andrà quindi scelto di volta in volta in base alle esigenze personali ed alle caratteristiche del paziente, nonché in base a considerazioni sul rapporto costi-beneficio.

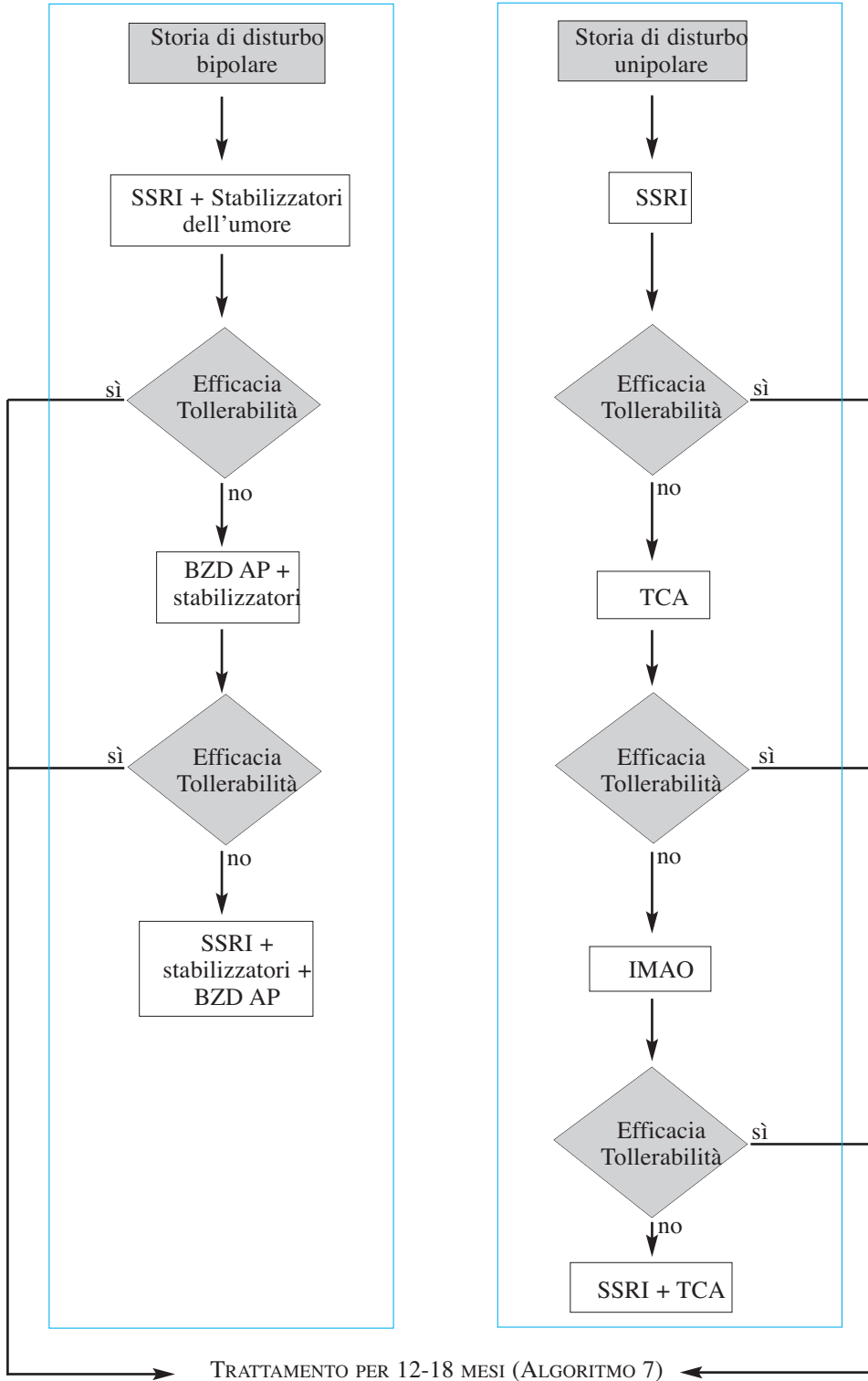
# Algoritmo 1

## Farmacoterapia del Disturbo di Panico-Agorafobia



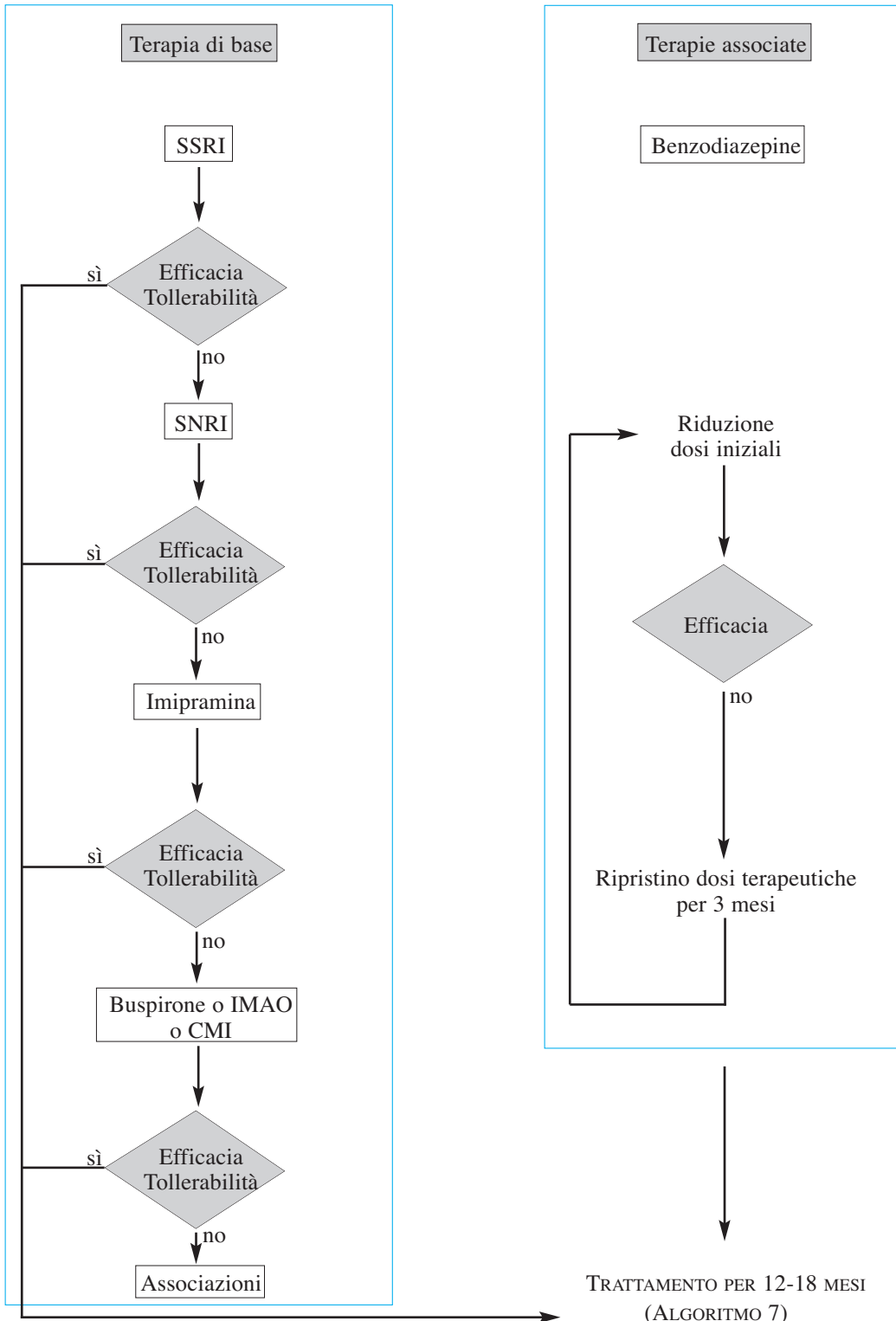
## Algoritmo 2

Farmacoterapia del Disturbo di Panico in comorbidità con Disturbi dell'Umore



## Algoritmo 3

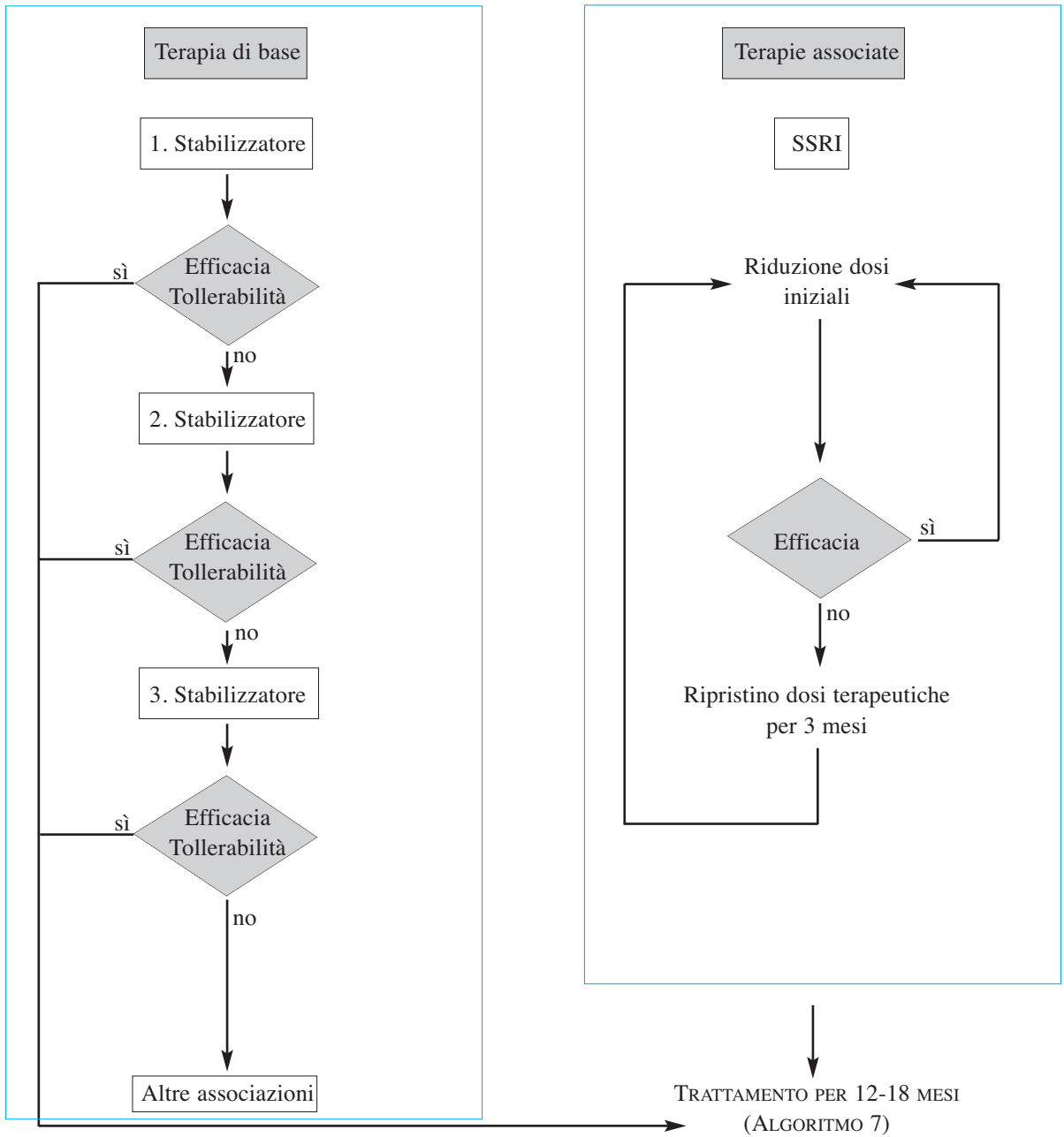
### Farmacoterapia del Disturbo d'Ansia Generalizzato (GAD)



## Algoritmo 4

Farmacoterapia del Disturbo Post-traumatico da Stress (DPTS)

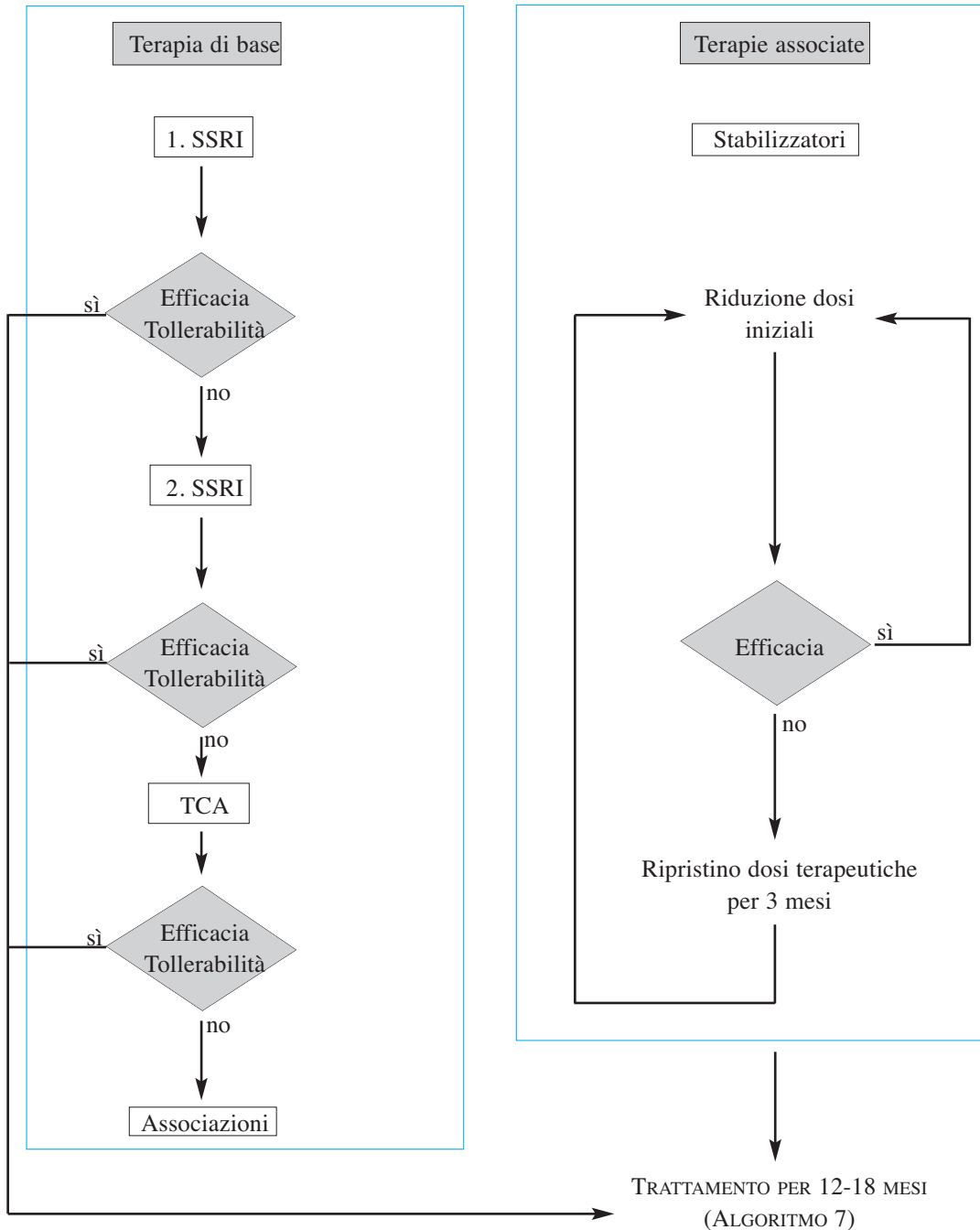
DPTS-Gruppo sintomatologico B del DSM-IV dominante  
(ricorrenza intrusività)



## Algoritmo 5

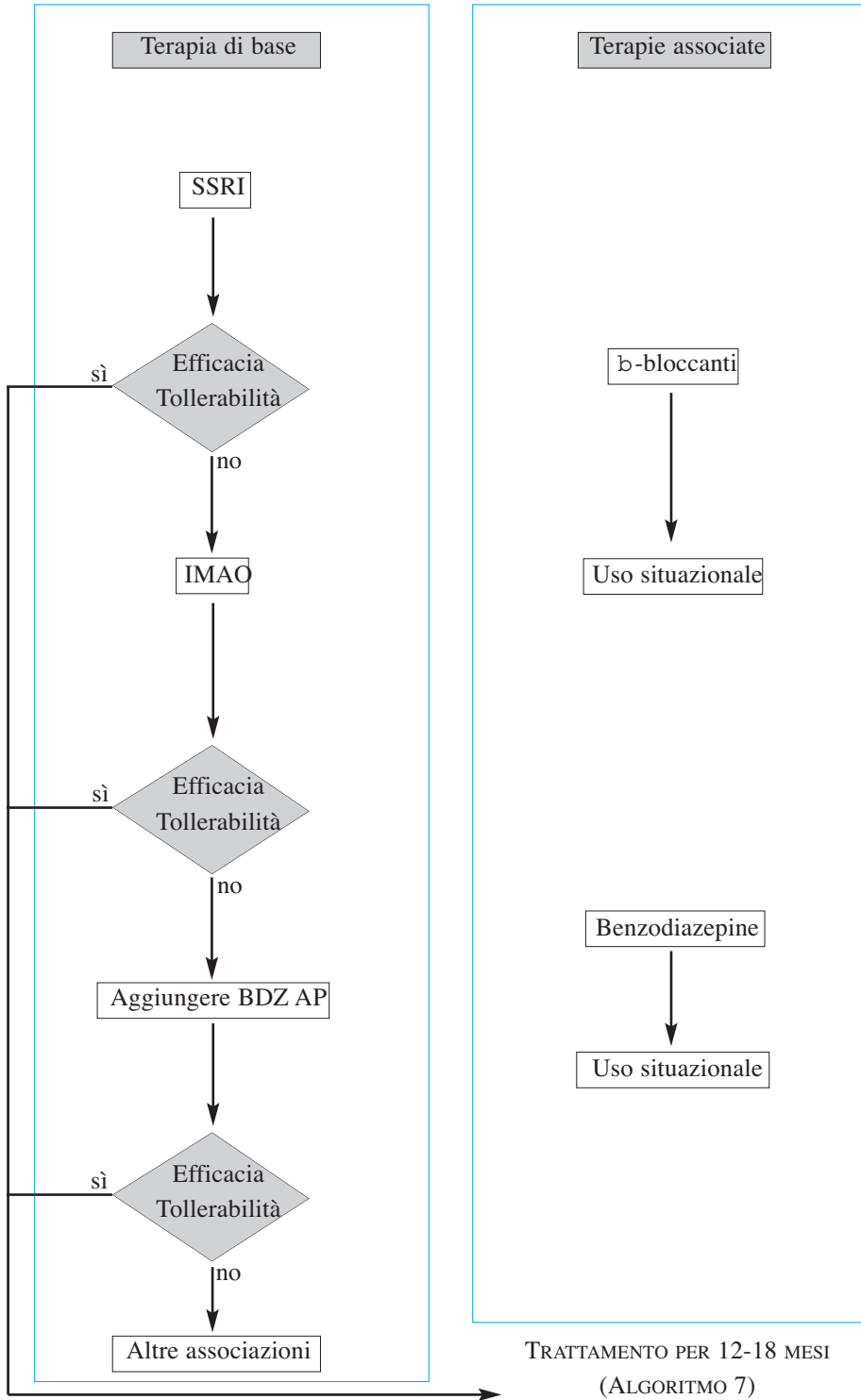
Farmacoterapia del Disturbo Post-traumatico da stress (DPTS)

DPTS-Gruppo sintomatologico C del DSM-IV dominante  
(evitamento, riduzione della reattività)



## Algoritmo 6

### Farmacoterapia della Fobia Sociale



## Algoritmo 7

Farmacoterapia di mantenimento dei Disturbi d'Ansia

