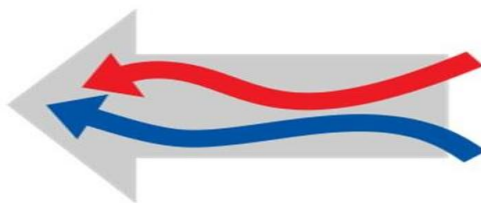


**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων  
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της  
Ιδιοψυχαναγκαστικής Διαταραχής σε ενήλικους**



**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

**Πέτρος Σκαπινάκης, Στέφανος Μπέλλος, Μυρτώ Σαμαρά, Βενετσάνος Μαυρέας**  
*Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

**Υπεύθυνος Επικοινωνίας:**

**Πέτρος Σκαπινάκης**

Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής

Πανεπιστημιούπολη Ιωαννίνων, Ιωάννινα 45110,

τηλ. 2651007748, email: p.skapinakis@gmail.com



## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	4
Εκτεταμένη Περίληψη .....	5
Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων .....	6
1. Εισαγωγή .....	7
1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής .....	7
1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα .....	7
1.1.2 Επιδημιολογία.....	12
1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση.....	14
1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής .....	16
1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας .....	17
1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές.....	17
1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας.....	17
2. Μεθοδολογία .....	18
2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων .....	18
2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων .....	18
2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων .....	18
2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης.....	21
3. Αποτελέσματα .....	22
3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων.....	22
3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα .....	25
3.2.1 Κλομιπραμίνη .....	25
3.2.2 Εκλεκτικοί Αναστολείς της Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs).....	26
3.2.3 Αναστολείς της Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης (SNRIs) .....	26
3.2.4 Άλλα Φάρμακα.....	26
3.3 Δοσολογικό Εύρος - Ασφάλεια / Ανοχή.....	27
3.4 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία .....	28
3.5 Ανθεκτικές Περιπτώσεις .....	29
3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων.....	30
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα .....	31
4.1 Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων - Συστάσεις .....	31
4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί.....	32
4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων .....	32
4.4 Τελικά Συμπεράσματα .....	32

Βιβλιογραφία ..... 33

## Περίληψη

**Εισαγωγή.** Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανάπτυξη πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της Ιδιοψυχαναγκαστικής διαταραχής (ΙΨΔ) στους ενήλικους, με κύρια έμφαση τις φαρμακευτικές θεραπείες που διατίθενται στην Ελλάδα.

**Μέθοδος.** Έγινε συστηματική αναζήτηση στη βιβλιογραφία (MEDLINE, Cochrane Library, Διεθνείς Επιστημονικές Εταιρίες και άλλες πηγές) όλων των προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών, που έχουν δημοσιευθεί στην Αγγλική γλώσσα, από το 2004 έως το 2014. Επιπρόσθετες πρόσφατες μετα-αναλύσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις και μεμονωμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση, ιδιαίτερα εάν τα αποτελέσματά τους έρχονταν σε αντίθεση ή συμπλήρωναν τις δημοσιευμένες οδηγίες. Το τελικό κείμενο των οδηγιών αξιολογήθηκε κριτικά από ομάδα ειδικών εμπειρογνομόνων, ενώ οι διαφωνίες επιλύθηκαν με τη διαδικασία κοινής συναίνεσης. Για την ταξινόμηση των φαρμακευτικών ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης και των παρεμβάσεων σε επίπεδα συστάσεων χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία του World Federation of Societies of Biological Psychiatry, κατάλληλα τροποποιημένη.

**Αποτελέσματα.** Γίνεται αναλυτική περιγραφή των κυριότερων παρεμβάσεων που χρησιμοποιούνται στη βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της ΙΨΔ, ανά φαρμακευτική κατηγορία και ουσία, και ταξινομείται η αποτελεσματικότητα σε κατηγορίες τεκμηρίωσης. Αξιολογείται επίσης η ανοχή, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και η αντιμετώπιση των ανθεκτικών περιπτώσεων.

**Συμπεράσματα.** Για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ προτείνονται συγκεκριμένα βήματα τα οποία έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους και για τα οποία υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία. Η ΙΨΔ είναι μια ποικιλόμορφη νόσος και οι ειδικοί πέραν των αποτελεσματικών φαρμακευτικών θεραπειών θα πρέπει να λάβουν επίσης υπόψη όλες τις άλλες διαθέσιμες θεραπείες και ιδιαίτερα τις συμπεριφορικές ή γνωστικές-συμπεριφορικές θεραπείες που έχουν επίσης τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους.

## Εκτεταμένη Περίληψη

**Εισαγωγή.** Η ΙΨΔ είναι μια σχετικά συχνή νόσος, με επιπολασμό εξαμήνου στο γενικό πληθυσμό της τάξης του 1% - 1,5%, συχνή συννοσηρότητα με κατάθλιψη και άλλες ψυχικές διαταραχές, με έναρξη από την εφηβική ηλικία και συχνή χρονιότητα. Χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική λειτουργική έκπτωση και επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανάπτυξη πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της Ιδιοψυχαναγκαστικής διαταραχής (ΙΨΔ) στους ενήλικους, με κύρια έμφαση τις φαρμακευτικές θεραπείες που είναι διαθέσιμες στην Ελλάδα.

**Μέθοδος.** Έγινε συστηματική αναζήτηση στη βιβλιογραφία (MEDLINE, Cochrane Library, Διεθνείς Επιστημονικές Εταιρίες και άλλες πηγές) όλων των προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών, που έχουν δημοσιευθεί στην Αγγλική γλώσσα, από το 2004 έως το 2014. Επιπρόσθετες πρόσφατες μετα-αναλύσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις και μεμονωμένες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση, ιδιαίτερα εάν τα αποτελέσματά τους έρχονταν σε αντίθεση με τις δημοσιευμένες οδηγίες. Το τελικό κείμενο των οδηγιών αξιολογήθηκε κριτικά από ομάδα ειδικών εμπειρογνομόνων και οι όποιες διαφωνίες προέκυψαν λύθηκαν με διαδικασία κοινής συναίνεσης. Για την ταξινόμηση των ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης και των παρεμβάσεων σε επίπεδα συστάσεων χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία του World Federation of Societies of Biological Psychiatry, κατάλληλα τροποποιημένη. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν έξι κατηγορίες βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης και πέντε επίπεδα συστάσεων. Μετά την ολοκλήρωση της συγγραφής των οδηγιών ακολουθήθηκε διαδικασία κριτικής ανάγνωσης και αξιολόγησης του κειμένου από ομάδα εμπειρογνομόνων κλινικών ψυχιάτρων και μελών ΔΕΠ Ελληνικών Πανεπιστημίων. Διαφωνίες που προέκυψαν επιλύθηκαν με διαδικασία κοινής συναίνεσης.

**Αποτελέσματα.** Για την βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκαν η κλομιπραμίνη (Κατηγορία Τεκμηρίωσης [KT]: A), όλοι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs, KT: A για όλους εκτός της σιταλοπράμης B), οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νορεπινεφρίνης (KT: για τη βενλαφαξίνη B και για την ντουλοξετίνη Δ), και η μιρταζαπίνη (KT: B-). Σε περίπτωση αρχικής απάντησης η συνέχιση της αγωγής για 1-2 έτη υποστηρίζεται βιβλιογραφικά με KT: A για την κατηγορία των SSRIs. Για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών περιπτώσεων, υποστηρίζεται η συμπληρωματική χρήση ρισπεριδόνης (KT: B), και λιγότερο (KT: Δ) άλλων άτυπων αντιψυχωτικών (αριπιπραζόλης, κουετιαπίνης, ολανζαπίνης) ή σταθεροποιητικών (λαμοτριγίνης, τοπιραμάτης). Τα φάρμακα διαφέρουν ως προς την ανοχή και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών και αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην εξατομικευμένη φροντίδα.

**Συμπεράσματα.** Με βάση την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και την τρέχουσα κλινική εμπειρία προτείνονται συγκεκριμένα βήματα για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ σε ενήλικους. Ως πρώτο βήμα στη θεραπεία συστήνονται όλοι οι SSRIs πλην της σιταλοπράμης σε ικανή δόση και διάρκεια θεραπείας (Επίπεδο Σύστασης [ΕΣ]: 1). Ως δεύτερο βήμα (σε περίπτωση έλλειψης ανταπόκρισης ή δυσανεξίας) προτείνονται η αλλαγή του SSRI, η δοκιμή κλομιπραμίνης (ΕΣ: 2) ή η δοκιμή βενλαφαξίνης (ΕΣ: 3). Ως τρίτο βήμα προτείνεται η προσθήκη ρισπεριδόνης (ΕΣ: 3), η προσθήκη μιρταζαπίνης (ΕΣ: 4), η προσθήκη άλλου αντιψυχωτικού ή σταθεροποιητικού (ΕΣ: 5). Καθώς η ΙΨΔ είναι μια ποικιλόμορφη νόσος, οι ειδικοί πέραν των φαρμακευτικών θεραπειών θα πρέπει να λάβουν επίσης υπόψη όλες τις άλλες διαθέσιμες θεραπείες και ιδιαίτερα τις συμπεριφορικές ή γνωστικές-συμπεριφορικές θεραπείες που έχουν επίσης τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους. Η ανάγκη αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη σε ασθενείς με ανθεκτική συμπτωματολογία. Διάφορα τοπικά εμπόδια θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την εφαρμογή των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων και την αντιμετώπιση των ανθεκτικών περιστατικών

## Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων

Οι συγγραφείς των οδηγιών επιθυμούν να δηλώσουν τα εξής αναφορικά με πιθανή σύγκρουση συμφερόντων:

**Ο Στέφανος Μπέλλος** έχει λάβει υποστήριξη για τη συμμετοχή του σε μεταπτυχιακό σεμινάριο στην Μ. Βρετανία στα πλαίσια προγράμματος προαγωγή της Ψυχικής Υγείας μέσω του διαδικτύου, που χρηματοδοτήθηκε από την εταιρία Lundbeck μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ) του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας ( συμπεριλαμβανομένων μετοχών κλπ).

**Ο Πέτρος Σκαπινάκης** έχει λάβει μη οικονομική υποστήριξη για συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια στην Ελλάδα ή το Εξωτερικό από τις εταιρείες, Astra Zeneca, Janssen, GSK, Lilly, Lundbeck και Wyeth. Επίσης, ερευνητικό πρόγραμμα για την προαγωγή της Ψυχικής Υγείας μέσω του διαδικτύου στο οποίο ήταν υπεύθυνος επιχορηγήθηκε μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ) του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από την εταιρία Lundbeck. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας ( συμπεριλαμβανομένων μετοχών κλπ).

**Ο Πέτρος Πετρίκης** έχει λάβει μη οικονομική υποστήριξη για συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια στην Ελλάδα ή το Εξωτερικό από τις εταιρείες, Astra Zeneca, Janssen, Lilly, και Lundbeck. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας ( συμπεριλαμβανομένων μετοχών κλπ).

**Ο Βενετσάνος Μαυρέας** έχει λάβει επιχορηγήσεις για έρευνες, συμμετοχή σε συμβουλευτικές επιτροπές και ομιλίες σε δορυφορικές διαλέξεις και συμπόσια και μη οικονομική υποστήριξη για συμμετοχή σε συνέδρια από τις φαρμακευτικές εταιρίες: Astra-Zeneca, GSK, Jansen, Lilly, Lundbeck, Pfizer, Servier, Wyeth. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας (συμπεριλαμβανομένων μετοχών κλπ).

## 1. Εισαγωγή

### 1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

Περιγραφές της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής υπάρχουν ήδη από το Μεσαίωνα (συνδεόμενες κυρίως με θρησκευτικά θέματα), αλλά σημαντικό ενδιαφέρον για την ασθένεια επέδειξαν αρκετοί ιατροί κατά τον 19ο αιώνα, όπως ο Westphal το 1877, που χρησιμοποίησε τον όρο "Zwangsvorstellung", ο Donath το 1897, που δημιούργησε τον όρο anancasmus από το ελληνικό "αναγκασμός" ή ο Janet το 1903, που συνέδεσε τις ιδεοληψίες - obsessions - με την "ψυχασθένεια" (Berrios 2003). Ήδη από το 1906 ο όρος "obsessional insanity" περιλαμβάνεται στην ονοματολογία των ασθενειών του Βασιλικού Κολεγίου των Ιατρών του Λονδίνου (Berrios 1995), ενώ ο Kraepelin ονόμασε διάφορες σχετικές ασθένειες ως "Zwangsgneurose". Είναι ενδιαφέρον ότι πολλά από τα στοιχεία που γίνονται και σήμερα δεκτά ως κύρια χαρακτηριστικά της ασθένειας είχαν περιγραφεί με πολύ ακρίβεια από τότε, όπως ο δυστονικός προς το εγώ χαρακτήρας των ιδεοληψιών, η διατήρηση της εναισθησίας ("folie avec conscience" των Γάλλων ψυχοπαθολόγων), η παρουσία τόσο ιδεοληψιών όσο και ψυχαναγκασμών, το συνοδό άγχος, η συχνή συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, η χρόνια πορεία με συχνές διακυμάνσεις και η συχνή απόκρυψη των συμπτωμάτων από τους οικείους ή τους γιατρούς (Berrios 1995).

#### 1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα

##### *α) Διαγνωστική Ταξινόμηση*

Οι δύο πρώτες εκδόσεις του Διαγνωστικού και Στατιστικού εγχειριδίου της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM) δέχθηκαν ιδιαίτερη επίδραση από τις ψυχοδυναμικές θεωρίες της εποχής και όρισαν ανάλογα τα ψυχοπαθολογικά φαινόμενα, τα οποία σχετίζονταν με τις ιδεοληψίες και τους καταναγκασμούς. Στην πρώτη έκδοση (DSM-I, APA 1952), χρησιμοποιήθηκε ο όρος ιδεοψυχαναγκαστική "αντίδραση" (υπό την έννοια του τρόπου με τον οποίο το άτομο αντιδρά - μέσω μηχανισμών άμυνας - στις ενδοψυχικές συγκρούσεις) μέρος της ευρύτερης κατηγορίας των "Ψυχονευρωτικών Διαταραχών". Στην δεύτερη έκδοση το 1968 (DSM-II, APA 1968) χρησιμοποιήθηκε ο όρος ιδεοψυχαναγκαστική νεύρωση. Από την τρίτη έκδοση και μετά (DSM-III, APA 1980) εγκαταλείφθηκε η προσπάθεια για "αιτιολογική" ταξινόμηση και υιοθετήθηκε μια περισσότερο περιγραφική και αθεωρητική ταξινόμηση των ψυχοπαθολογικών φαινομένων με σκοπό την αύξηση της διαγνωστικής αξιοπιστίας. Ο Π.Ο.Υ., επίσης, κινήθηκε σε παρόμοια τροχιά εκδίδοντας κλινικές οδηγίες για την διάγνωση και ειδικότερα κριτήρια για την έρευνα (ICD-10, WHO 1993). Από το 1980 έως το 2000, που εκδόθηκε η τέταρτη αναθεώρηση του DSM (APA 2000), σε γενικές γραμμές δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο ορίζεται η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία. Τοποθετείται κάτω από την ευρύτερη κατηγορία των "Διαταραχών Άγχους" και τα δυο κύρια ψυχοπαθολογικά χαρακτηριστικά είναι η παρουσία είτε ιδεοληψιών είτε καταναγκασμών. Οι ιδεοληψίες χαρακτηρίζονται ως επίμονες και επαναλαμβανόμενες ιδέες, εικόνες ή παρορμήσεις που παρεισφρέουν στη συνείδηση και θεωρούνται ανεπιθύμητες από τον ασθενή με αποτέλεσμα να προκαλούν σημαντικό άγχος και δυσφορία. Λόγω του χαρακτήρα των ιδεοληψιών ο ασθενής προσπαθεί να αντισταθεί σε αυτές, να τις καταστείλει ή να τις εξουδετερώσει με κάποια άλλη ιδέα ή πράξη, όπως π.χ. με έναν καταναγκασμό. Οι καταναγκασμοί ορίζονται ως επαναληπτικές εξωτερικές συμπεριφορές (π.χ. καταναγκαστικό πλύσιμο ή έλεγχος) ή νοητικές πράξεις (όπως π.χ. μέτρηση, ή επανάληψη λέξεων νοερά) που το άτομο νιώθει αναγκασμένο να κάνει, είτε ως απάντηση στις ιδεοληψίες είτε σύμφωνα με προσωπικούς κανόνες, που πρέπει να εφαρμοστούν με τρόπο αυστηρό και άκαμπτο. Αυτές οι συμπεριφορές ή οι νοητικές πράξεις γίνονται με σκοπό, είτε την μείωση της προκαλούμενης από τις ιδεοληψίες δυσφορίας, είτε για την προφύλαξη του ατόμου από πιθανές βλαπτικές ή καταστροφικές συνέπειες ή την αποφυγή αυτών. Συχνά ωστόσο αυτές οι συμπεριφορές δεν συνδέονται με ρεαλιστικό τρόπο με τον κίνδυνο, που υποτίθεται ότι

προσπαθούν να εξουδετερώσουν, ή είναι σαφώς υπερβολικές. Για να μπορέσουν τα συμπτώματα αυτά να θεωρηθούν κλινικά σημαντικά θα πρέπει να έχουν τέτοια συχνότητα και ένταση ώστε να προκαλούν αξιοσημείωτη έκπτωση σε κάποιον τομέα της λειτουργικότητας του ατόμου.

Στην καινούρια έκδοση του διαγνωστικού εγχειριδίου της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013) υπήρξαν ορισμένες αλλαγές σε σχέση με την παλαιότερη έκδοση, οι κυριότερες από τις οποίες είναι οι εξής:

α) η διαταραχή περιγράφεται πλέον σε ξεχωριστό κεφάλαιο και όχι κάτω από τις αγχώδεις διαταραχές (Διαταραχές σχετιζόμενες με ιδεοληψίες και καταναγκασμούς) μαζί με την σωματοδυσμορφική διαταραχή, την τριχοτιλλομανία, το σύνδρομο παθολογικής αποθησαύρισης (hoarding) και το σύνδρομο καταναγκαστικής εκδοράς (skin picking),

β) αφαιρέθηκε το κριτήριο το οποίο απαιτούσε την ύπαρξη μερικής έστω επίγνωσης της παθολογικής φύσης των συμπτωμάτων. Αντί αυτού, το DSM-V προτείνει την ξεχωριστή κωδικοποίηση της εναισθησίας σε τρία στάδια: καλή (αναγνωρίζεται το παθολογικό φαινόμενο), φτωχή (στο όριο της υπερτιμημένης ιδέας), απύσχη (στο όριο της παραληρητικής ιδέας).

γ) η καταναγκαστική αποθησαύριση (Hoarding) αποτελεί πλέον ξεχωριστή κατηγορία και δεν περιγράφεται ως διακριτός υπότυπος της ΙΨΔ.

Ο ορισμός της ΙΨΔ σύμφωνα με το ICD10 παρουσιάζει λεπτές και όχι ουσιώδεις διαφορές με το DSM, οι οποίες έχουν επισημανθεί (Leckman et al. 2010): α) το ICD10 δεν περιλαμβάνει ξεχωριστούς ορισμούς των ιδεοληψιών και των καταναγκασμών αλλά τονίζει τα κοινά χαρακτηριστικά τους, β) στο DSM υπονοείται ότι μεταξύ των ιδεοληψιών και των καταναγκασμών υπάρχει μια λειτουργική σχέση (οι καταναγκασμοί είναι εκούσιες πράξεις που γίνονται με σκοπό τη μείωση της δυσφορίας που προκαλείται από τις ιδεοληψίες) ενώ κάτι τέτοιο δεν υπονοείται σαφώς στο ICD10.

Η νέα έκδοση του DSM διακρίνει επίσης έναν υπότυπο της ΙΨΔ, τον σχετιζόμενο με διαταραχή από χρόνια tics, καθώς υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι αυτός μπορεί να έχει διαφορετική ηλικία έναρξης και διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία (Leckman et al. 2010).

### **β) Μορφή (form) και Θεματικό περιεχόμενο (content) των ιδεοληψιών και των καταναγκασμών**

Παλαιότερες μελέτες της φαινομενολογίας της ΙΨΔ περιέγραψαν τόσο τις διαφορετικές μορφές που μπορεί να παίρνουν τα συμπτώματα όσο και το θεματικό τους περιεχόμενο. Οι Khanna et al. (1990) διέκριναν τις εξής μορφές των ιδεοληψιών (κατά σειρά συχνότητας): ιδεοληπτικοί φόβοι (π.χ. για μικρόβια), ιδεοληπτικές σκέψεις (π.χ. φράσεις ή λέξεις που παρεισφρέουν στο μυαλό του ασθενούς), ιδεοληπτικές αμφιβολίες (π.χ. αμφιβολία εάν έκλεισε την πόρτα), ιδεοληπτικές παρορμήσεις (π.χ. μήπως βλάψει κάποιο παιδί, μήπως βλασφημήσει), ιδεοληπτικές πεποιθήσεις (που συνήθως περιλαμβάνουν μια μορφή σύντηξης της σκέψης με την πράξη) και ιδεοληπτικές εικόνες (συνήθως βίαιου, σεξουαλικού ή ανάρμοστου περιεχομένου). Όσον αφορά τους καταναγκασμούς, οι ίδιοι συγγραφείς διέκριναν κατά σειρά συχνότητας τις εξής μορφές: επαναληπτικές πράξεις, τελετουργίες, καταναγκαστικοί έλεγχοι και αποφυγή.

Όσον αφορά το θεματικό περιεχόμενο αυτό έχει περιγραφεί αναλυτικά από τους Rasmussen & Eisen (1990) και Foa et al. 1995. Οι πρώτοι αναφέρουν στοιχεία από μια μεγάλη κοόρτη ασθενών με ΙΨΔ κατά DSM-III ή DSM-III-R (N=560), ενώ οι δεύτεροι ανέλυσαν τη συμπτωματολογία σε 425 ασθενείς με ΙΨΔ κατά DSM-IV. Αν και παρατηρούνται διαφορές ως προς τη συχνότητα του περιεχομένου στις δυο μελέτες, σε γενικές γραμμές, οι πιο συχνές ιδεοληψίες αφορούν ιδεοληψίες μόλυνσης - μικροβίων περίπου στο 40% (στη μελέτη των Foa et al. 1995), ιδεοληψίες σχετικά με την πρόκληση βλάβης στους άλλους (25%), ιδεοληψίες με σεξουαλικό, θρησκευτικό, υποχονδριακό ή ανάρμοστο περιεχόμενο (25%) και ιδεοληψίες σχετικές με την ανάγκη για συμμετρία και τάξη



(10%). Αντίστοιχα, οι πιο συχνοί καταναγκασμοί αφορούν τον καταναγκαστικό έλεγχο (28%) το πλύσιμο - καθάρισμα (27%), επαναληπτικές πράξεις - μέτρηση (13%), νοητικές πράξεις (11%) και καταναγκασμούς σχετικούς με την συμμετρία και την τάξη (6%).

Καθώς υπάρχει λειτουργική σχέση μεταξύ των ιδεοληψιών και των καταναγκασμών, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη δομή των συμπτωμάτων με τεχνικές είτε παραγοντικής ανάλυσης είτε ανάλυσης σε ομάδες (cluster analysis). Οι Bloch et al. (2008) διεξήγαγαν μετα-ανάλυση όλων των μελετών, που έκαναν παραγοντική ανάλυση στην πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κλίμακα συμπτωμάτων, την Y-BOCS (21 μελέτες σε 5124 ασθενείς). Κατέληξαν στο γενικό συμπέρασμα ότι τέσσερις είναι οι κυριότεροι παράγοντες που εξηγούν το μεγαλύτερο ποσοστό της μεταβλητότητας των συμπτωμάτων: ένας παράγοντας που σχετίζεται με το πλύσιμο - καθάρισμα και τις σχετικές ιδεοληψίες μόλυνσης, ένας δεύτερος παράγοντας που σχετίζεται με την ανάγκη για συμμετρία και τάξη και περιλαμβάνει τις σχετικές ιδεοληψίες και καταναγκασμούς, ένας τρίτος παράγοντας που σχετίζεται με τις ιδεοληπτικές αμφιβολίες και τους αντίστοιχους καταναγκασμούς ελέγχου καθώς και με τις ιδέες επιθετικού, σεξουαλικού, θρησκευτικού και υποχονδριακού περιεχομένου, και ένας τέταρτος παράγοντας που σχετίζεται με την αποθησαύριση. Το πρότυπο αυτό ήταν παρόμοιο σε παιδιά - εφήβους και ενήλικους με μικρές μόνο διαφορές. Σε διάφορες άλλες μελέτες, ο παράγοντας αμφιβολίας - ελέγχου ήταν ξεχωριστός από αυτόν που αφορά τις ιδεοληψίες σεξουαλικού, θρησκευτικού και υποχονδριακού περιεχομένου. Σε μελέτες που χρησιμοποίησαν ανάλυση κατά ομάδες (cluster analysis) η ομάδα της αμφιβολίας (κυρίως σχετιζόμενη με πρόκληση βλάβης) / καταναγκαστικού ελέγχου ήταν αρκετά σταθερή (Calamari et al. 2004).

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ένα κύριο θέμα ιδεοληψίας / καταναγκασμού, κατά την κλινική εξέταση, είναι αρκετά συχνή η συνύπαρξη και άλλων θεμάτων ηπιότερης ωστόσο έντασης (Khanna et al. 1990). Οι Mataix-Cols et al. (2002) εξέτασαν τη διαχρονική σταθερότητα των συμπτωμάτων σε 117 ενήλικες ασθενείς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτή είναι αρκετά υψηλή ακόμη και 2 έτη μετά την πρώτη εξέταση, ενώ οι ποιοτικές αλλαγές (από μια διάσταση σε κάποια άλλη) ήταν σπάνιες.

#### **γ) Φαινομενολογικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων**

Οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων έχουν πρόσφατα ανασκοπηθεί από τους Mathis et al. (2011). Οι άνδρες εμφανίζουν μικρότερη ηλικία έναρξης η οποία επίσης συσχετίζεται με συχνότερη συνύπαρξη χρόνιων τικς και βαρύτερη πρόγνωση. Από την πλευρά της φαινομενολογίας, οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο ότι οι άνδρες είναι πιο συχνό να εμφανίσουν ιδεοληψίες σεξουαλικού - θρησκευτικού περιεχομένου ενώ οι γυναίκες ιδεοληψίες μόλυνσεων με αντίστοιχους καταναγκασμούς πλυσίματος (Lensi et al. 1996, Labad et al. 2008). Κάποιες μελέτες βρήκαν επίσης πιο συχνές στους άνδρες τις ιδεοληψίες που σχετίζονται με συμμετρία και τάξη (Lensi et al. 1996, Masi et al. 2010), ενώ στις γυναίκες αναφέρεται επίσης πιο συχνή η παρουσία ιδεοληψιών (φόβων ή παρορμήσεων) με επιθετικό - βίαιο περιεχόμενο (Lensi et al. 1996, Torresan et al. 2008).

#### **δ) Η φαινομενολογία σε παιδιά και εφήβους**

Η ΙΨΔ είναι μια διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί από πολύ μικρή ηλικία (Fontenelle et al. 2006) και έχει ενδιαφέρον η διερεύνηση πιθανών διαφορών στη φαινομενολογία. Οι Geller et al. (2001) συνέκριναν την συμπτωματολογία σε 2 δείγματα ασθενών <18 έτη, παιδιά (N=46) και εφήβους (N=55) ενώ χρησιμοποίησαν ως δείγμα ελέγχου την ομάδα ενηλίκων (N=560) που αναφέρουν οι Rasmussen & Eisen στη μελέτη τους (1998). Όσον αφορά τις ιδεοληψίες, σημαντικές διαφορές βρήκαν στην υψηλότερη συχνότητα επιθετικών / καταστροφικών ιδεοληψιών και στα δυο παιδιατρικά δείγματα συγκριτικά με τους ενήλικους και στην παρουσία σεξουαλικών - θρησκευτικών ιδεοληψιών στους εφήβους. Στα παιδιά ήταν επίσης πιο συχνοί οι καταναγκασμοί εξομολόγησης - επιβεβαίωσης. Τόσο σε αυτή όσο και σε άλλες μελέτες (Swedo et al. 1989, March & Leonard 1996), οι ιδεοληψίες μόλυνσεων και οι αντίστοιχοι καταναγκασμοί πλυσίματος είναι πολύ συχνοί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (από 50 - 80%).

## ε) Συννοσηρότητα

Αρκετές μελέτες σε κλινικά δείγματα ασθενών, έχουν τεκμηριώσει την συχνή συνύπαρξη άλλων ψυχιατρικών διαταραχών με την ΙΨΔ (LaSalle et al. 2004, Denys et al. 2004, Pinto et al. 2006). Σε όλες τις κλινικές μελέτες η πιο συχνή συννοσηρότητα είναι με τις διαταραχές της διάθεσης επιβεβαιώνοντας έτσι την άποψη ότι αρκετά συχνά οι ασθενείς με ΙΨΔ θα κάνουν επαφή με τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας, όταν παρουσιάσουν κατάθλιψη ή κάποιο άλλο ψυχιατρικό πρόβλημα. Ο ακριβής επιπολασμός των συννοσηρών διαταραχών διαφέρει από μελέτη σε μελέτη αναλόγως με τη μεθοδολογία και την χρονική διάρκεια εκτίμησης του επιπολασμού (τελευταίος μήνας ή κίνδυνος κατά την ζωή). Στο Ολλανδικό δείγμα εξωτερικών ασθενών (N=420) (Denys et al. 2004) τρέχουσα κατάθλιψη/δυσθυμία είχε το 24% των ασθενών με ΙΨΔ, ενώ το 13% είχε κάποια αγχώδη διαταραχή (με πιο συχνή την κοινωνική φοβία 3,6% και την διαταραχή πανικού 2,6%). Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό οι διαταραχές αυτές και ιδιαίτερα της διάθεσης ήταν πολύ συχνότερες. Στη μελέτη αυτή οι σχετιζόμενες με το αλκοόλ διαταραχές ήταν λιγότερο συχνές στους ασθενείς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Στην κλινική κοόρτη του NIMH (N= 334) εκτιμήθηκε ο επιπολασμός ζωής (LaSalle et al. 2004). Το 66% του δείγματος είχε κάποια στιγμή της ζωής του κατάθλιψη, και περίπου από 25% είχαν κοινωνική φοβία, διαταραχή πανικού και δυσθυμία. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτή την κοόρτη αυξημένος ήταν ο κίνδυνος εξάρτησης από αλκοόλ (25%). Στις γυναίκες ο επιπολασμός ζωής των διαταραχών πρόσληψης τροφής ήταν επίσης ιδιαίτερα αυξημένος (26%). Στην κλινική κοόρτη της ομάδας του Brown (N=293) (Pinto et al. 2006) μόνο το 9% των ασθενών δεν είχαν κάποια άλλη διαταραχή στην ζωή τους. Και σε αυτή την κοόρτη η κατάθλιψη ήταν το πιο συχνό συνυπάρχον νόσημα (67% επιπολασμός ζωής, 15% τρέχουσα). Κοινωνική φοβία (28% επ. ζωής, 19% τρέχουσα), διαταραχή πανικού (18% και 7% αντίστοιχα), και εξάρτηση από αλκοόλ (23% και 4,5% αντίστοιχα) ήταν επίσης πολύ συχνά. Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής ήταν επίσης συχνές (10% κίνδυνος κατά την ζωή συνολικά στο δείγμα).

Μελέτες που έχουν γίνει στον γενικό πληθυσμό επιβεβαιώνουν τη συννοσηρότητα. Στη Βρετανική μελέτη (Torres et al. 2006), το 37% των ατόμων με ΙΨΔ πληρούσαν επίσης και τα κριτήρια του τρέχοντος καταθλιπτικού επεισοδίου, ενώ υψηλή ήταν επίσης και η συννοσηρότητα με διαταραχή πανικού (22%), κοινωνική φοβία (17%) και εξάρτησης από αλκοόλ (33% στους άνδρες, 11% στις γυναίκες). Στην πιο πρόσφατη Αμερικανική μελέτη NCS-R (Ruscio et al. 2010), ο επιπολασμός ζωής για τις υπόλοιπες διαταραχές άγχους και διάθεσης ήταν επίσης ιδιαίτερα υψηλός (40% για την κατάθλιψη, 44% για την κοινωνική φοβία, 20% για την διαταραχή πανικού, 38% για την εξάρτηση από αλκοόλ). Είναι χαρακτηριστικό ότι, και στην πρώτη σημαντική μελέτη στον γενικό πληθυσμό (Αμερικανική μελέτη ECA, Karno et al. 1988) ο επιπολασμός ζωής όλων των σχετικών διαταραχών ήταν υψηλός και συγκρινόμενος με τα πιο πρόσφατα δείγματα.

Η σχέση της ΙΨΔ με την διπολική διαταραχή έχει γίνει αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής τα τελευταία χρόνια και μια σειρά μελετών επιβεβαιώνει ότι οι ασθενείς με ΙΨΔ έχουν σχετικά υψηλό ιστορικό συννοσηρότητας με διπολική κυρίως τύπου II (έως και 15% σε κάποια δείγματα - Perugi et al. 1997). Επίσης συχνά ανευρίσκεται ιστορικό ΙΨΔ σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (έως και 35% στην Γερμανική μελέτη των Kruger et al. 1995). Οι Pallanti et al. (2011) που ανασκοπούν τις κυριότερες μελέτες αναφέρουν πάντως ότι δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία για τα υψηλά αυτά ποσοστά. Στην Γαλλική, για παράδειγμα, μελέτη των Henry et al. (2003) που περιέλαβε κυρίως ασθενείς με διπολική τύπου I, το ιστορικό ΙΨΔ ήταν μικρό (3%) σε αντίθεση με το ιστορικό δ. πανικού (16%) και άλλων φοβιών (11%).

Η σχέση των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων με τις ψυχωτικές διαταραχές και την σχιζοφρένεια ειδικότερα, έχει αναφερθεί ήδη από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα (Achim et al. 2011, Sterk et al. 2011), αλλά έχει μελετηθεί αρκετά συστηματικά τα τελευταία 20 χρόνια (Pallanti et al. 2011). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση επεσήμανε 37 σχετικές μελέτες και εκτίμησε τον μέσο επιπολασμό της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής στη σχιζοφρένεια και άλλες συναφείς ψυχωτικές διαταραχές σε 12,3% (95% ΔΕ 9,7% - 15,4%), αριθμός που είναι σαφώς μεγαλύτερος αυτού του γενικού

πληθυσμού (Swets et al. 2013). Τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα ήταν ακόμη πιο συχνά. Από τις μεμονωμένες μελέτες επισημαίνεται η μελέτη των Eisen et al. (1997), η οποία χρησιμοποίησε πολύ προσεκτική μεθοδολογία και ανέφερε επιπολασμό ΙΨΔ στο 7,8% των ασθενών με ψυχωτικές διαταραχές (6 από τους 77 εξωτερικούς ασθενείς που εξετάστηκαν). Είναι όμως αξιοσημείωτο ότι από τους έξι ασθενείς, οι πέντε είχαν την διάγνωση σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής και ο ένας μόνο σχιζοφρένεια. Πολύ ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη των Sterk et al. (2011) στην Ολλανδία, η οποία έγινε σε νέους ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο ή με πολύ υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση πρώτου επεισοδίου. Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε πολύ αυστηρά κριτήρια για τον ορισμό των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων και διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο είχαν επιπολασμό ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής 1,5% και ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων 9,3%. Οι αριθμοί αυτοί είναι συγκρίσιμοι με αυτούς του γενικού πληθυσμού. Και σε αυτή τη μελέτη, τόσο η διαταραχή όσο και τα συμπτώματα ήταν λιγότερα συχνά σε όσους έλαβαν την διάγνωση σχιζοφρένεια σε σχέση με τις άλλες διαγνώσεις του ψυχωτικού φάσματος (σχιζοφρενικόμορφη, σχιζοσυναισθηματική). Σε σχέση με την χρονική έναρξη των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων, αυτή ήταν το ίδιο συχνή λίγο πριν από την εκδήλωση του ψυχωτικού επεισοδίου όσο και μετά την εκδήλωση (και άρα και την θεραπεία). Σύμφωνα με τους ερευνητές, αυτό σημαίνει ότι τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα μπορεί να είναι είτε πρόδρομα συμπτώματα της ψύχωσης είτε δευτερογενές ανεπιθύμητο σύμπτωμα των αντιψυχωτικών φαρμάκων (Sterk et al 2011). Μελέτες που έχουν διερευνήσει την παρουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι λίγες (Eisen & Rasmussen 1993). Στην κοόρτη του Brown περίπου το 6% είχε κάποια διακριτή ψυχωτική διαταραχή (4% σχιζοφρένεια και 2% παραληρητική διαταραχή). Στην ενδιαφέρουσα Ολλανδική διαχρονική μελέτη NEMESIS στον γενικό πληθυσμό (Van Dael et al. 2011), η παρουσία ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων στην αρχή της παρακολούθησης προέβλεψε την έναρξη ψυχωτικών συμπτωμάτων στο μέλλον το ίδιο συχνά όπως και το αντίστροφο (δηλ. η παρουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη και η εκδήλωση ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων στο μέλλον). Από τις μελέτες αυτές εξάγεται το συμπέρασμα, ότι φαίνεται να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ των ιδεοψυχαναγκαστικών και ψυχωτικών συμπτωμάτων αλλά η φύση της σχέσης αυτής είναι αμφίδρομη και περίπλοκη.

### στ) Αυτοκτονικότητα

Ιστορικά, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή θεωρήθηκε όχι μόνο σπάνια ως προς τον επιπολασμό της (Fontenelle et al. 2006) αλλά και με σχετικά μικρό κίνδυνο για εκδήλωση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (Coryell 1981, Torres et al. 2011). Πιο σύγχρονες μελέτες, ωστόσο, έχουν ανατρέψει την εικόνα αυτή. Σε μια πολύ μεγάλη κλινική μελέτη στην Βραζιλία (N=582) με εξωτερικούς ασθενείς, το 11% περίπου ανέφερε ιστορικό μιας τουλάχιστον απόπειρας στην ζωή του (Torres et al. 2011). Μελέτες στον γενικό πληθυσμό έχουν επιβεβαιώσει τα υψηλά αυτά νούμερα. Έτσι σε μελέτη στον γενικό πληθυσμό της Μ. Βρετανίας, ιστορικό προηγούμενης απόπειρας ανέφερε το 26% των ατόμων που πληρούσαν κριτήρια ΙΨΔ (Torres et al. 2006). Καθώς οι προηγούμενες μελέτες είχαν συγχρονικό χαρακτήρα και εκτίμησαν αναδρομικά το ιστορικό, είναι σημαντική η αναφορά των λίγων μελετών με διαχρονικό σχεδιασμό. Σε διαχρονική κλινική μελέτη στην Ισπανία (Alonso et al. 2010), εκτιμήθηκαν 218 εξωτερικοί ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 4 έτη. Δύο μόνο άτομα (0.9%) αυτοκτόνησαν και 11 (5%) επιχείρησαν να αυτοκτονήσουν. Η παρουσία συμπτωμάτων συμμετρίας/τάξης και η αρχική βαρύτητα της κατάθλιψης ήταν παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονικότητα. Στην Ολλανδική μελέτη NEMESIS στον γενικό πληθυσμό (ten Have et al. 2009) σε 3 έτη παρακολούθησης η αθροιστική επίπτωση των αποπειρών αυτοκτονίας στην ΙΨΔ ήταν 0,4% (μια από τις χαμηλότερες σε όλες τις κοινές ψυχικές διαταραχές και η χαμηλότερη στις αγχώδεις). Ομοίως, χαμηλή ήταν, και η εκτίμηση της αυτοκτονικότητας σε μετα-ανάλυση δεδομένων από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες φαρμάκων που υπεβλήθησαν στον FDA (Khan et al. 2002). Σε αυτή την ανάλυση, η επίπτωση για τις απόπειρες ήταν περίπου 1,47% (1468/100.000/έτος), ενώ για τις αυτοκτονίες ήταν 0,11% (105/100.000/έτος). Να σημειωθεί ότι οι

δείκτες αυτοί ήταν συγκρίσιμοι με τις περισσότερες άλλες αγχώδεις διαταραχές που μελετήθηκαν, ενώ σε αντίστοιχη μελέτη της ίδιας ομάδας οι αντίστοιχοι δείκτες για την κατάθλιψη ήταν 2,9% για τις απόπειρες και 0.8% για τις αυτοκτονίες (Khan et al. 2000). Συμπερασματικά, αυτό που προκύπτει από τις μελέτες αυτές είναι ότι σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό η ΙΨΔ, όπως και άλλες αγχώδεις διαταραχές, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτοκτονικότητας ακόμα και 10 φορές, ωστόσο σε σύγκριση με άλλες αγχώδεις διαταραχές δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές, ενώ ο κίνδυνος σαφώς υπολείπεται από την κατάθλιψη. Είναι σημαντικό επίσης να αναφερθεί, ότι καθώς η ΙΨΔ παρουσιάζει σημαντική συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, η πραγματική επίπτωση της αυτοκτονικότητας σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερη. Σε ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη NEMESIS, οι Sareen et al. (2005) έδειξαν ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος αυτοκτονικής συμπεριφοράς (ιδέες αυτοκτονίας ή απόπειρες) αφορούσε εκείνους τους συμμετέχοντες που πληρούσαν κριτήρια ταυτόχρονα για αγχώδεις διαταραχές και κατάθλιψη.

Η μελέτη της αυτοκτονικότητας σε παιδιατρικούς / εφηβικούς πληθυσμούς ασθενών με ΙΨΔ δεν είναι τόσο εκτεταμένη όσο στους ενήλικους. Σε μια πρόσφατη μελέτη 54 ασθενών ηλικίας 7-17 από τριτοβάθμιο κέντρο της Αμερικής (Storch et al. 2014), κλινικά σημαντικές ιδέες αυτοκτονίας κατά την διάρκεια του τελευταίου μήνα είχε το 13% του δείγματος (7 παιδιά). Βρέθηκε αυξημένη συσχέτιση των ιδεών αυτών με τα συμπτώματα συμμετρίας/τάξης και ιδεοληψίες θρησκευτικού / σεξουαλικού περιεχομένου, ενώ θετικές επίσης συσχετίσεις αναφέρθηκαν για την ηλικία και την παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

### 1.1.2 Επιδημιολογία

#### **α) Επιπολασμός**

Η περιγραφική επιδημιολογία της ΙΨΔ έχει σχετικά πρόσφατα ανασκοπηθεί από τους Fontenelle et al. (2006) και Torres et al. (2005). Πριν την δεκαετία του '80, η γενική άποψη που κυριαρχούσε ήταν ότι η ΙΨΔ είναι μια σοβαρή αλλά σχετικά σπάνια ασθένεια. Οι Rasmussen & Eisen (1990) αναφέρουν ως μοναδική εκτίμηση στο γενικό πληθυσμό τη μελέτη του Rudin το 1953, η οποία εκτίμησε έναν εξαιρετικά χαμηλό επιπολασμό της τάξης του 0,05%. Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες που προηγήθηκαν των σύγχρονων διαγνωστικών κριτηρίων είχαν δείξει μεγαλύτερη συχνότητα (Fontenelle et al. 2006). Για παράδειγμα, η πρώιμη ψυχιατρική επιδημιολογική μελέτη του Brunetti στη μικρή κοινότητα της Roussillon της επαρχίας Vaucluse στη Νοτιο-ανατολική Γαλλία ανέφερε επιπολασμό της τάξης του 1% (Brunetti 1964), δηλαδή αρκετά κοντά στις εκτιμήσεις νεώτερων μελετών. Η μεγάλη Αμερικανική επιδημιολογική μελέτη της δεκαετίας του '80, η "Epidemiologic Catchment Area Study" (ECA, Robins et al. 1984) χρησιμοποίησε για πρώτη φορά μια δομημένη συνέντευξη σχεδιασμένη να χορηγηθεί από μη κλινικούς συνεντευκτές και συμπεριέλαβε την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή μεταξύ των εκτιμώμενων διαταραχών. Οι Karno et al. (1988) ανέλυσαν τα πλήρη δεδομένα της ECA και εκτίμησαν τον επιπολασμό ζωής και εξαμήνου της ΙΨΔ σε 2,5% και 1,5% αντίστοιχα, δηλαδή αρκετά υψηλότερα από τις παλαιότερες εκτιμήσεις. Στη μελέτη αυτή, ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (με λόγο γυναίκες: άνδρες = 1,4 για τον επιπολασμό εξαμήνου). Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε το Diagnostic Interview Schedule (DIS), το οποίο έχει επικριθεί για την εγκυρότητα και αξιοπιστία των διαγνώσεων που σχετίζονται με αγχώδεις ή φοβικές διαταραχές (Anthony et al. 1985). Οι Nelson & Rice (1997) εξέτασαν την σταθερότητα της ΙΨΔ στη μελέτη ECA χρησιμοποιώντας δεδομένα από το δεύτερο κύμα, 12 μήνες μετά. Διαπίστωσαν ότι μόλις το 20% των συμμετεχόντων στο πρώτο κύμα που πληρούσαν κριτήρια για ΙΨΔ κατά την διάρκεια της ζωής τους συνέχιζαν να τα πληρούν και κατά την επανεξέταση μετά από ένα χρόνο. Στη μελέτη των Anthony et al. (1985) από ένα κέντρο της ECA, η επανεκτίμηση από κλινικούς έδειξε έναν επιπολασμό για την ΙΨΔ της τάξης του 0,3%, δηλαδή σχεδόν 4 φορές κάτω από την αντίστοιχη εκτίμηση του DIS. Στη Γερμανική μελέτη των Wittchen et al. (1992), ο επιπολασμός ζωής σύμφωνα με το DIS ήταν 2,03%, αλλά σύμφωνα με τους κλινικούς ήταν περίπου στο 1%. Νεότερες μελέτες, που έγιναν σε διάφορες χώρες με το Composite International Diagnostic Interview (CIDI), έδειξαν σαφώς μεγαλύτερη διακύμανση στον επιπολασμό

της ΙΨΔ, από 0,9% επιπολασμό ζωής στην Ολλανδία (Bijl et al. 1998) έως 3% επιπολασμό μηνός στον Καναδά (Stein et al. 1997). Στην τελευταία αυτή μελέτη, έγινε κλινική επανεκτίμηση των ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια σύμφωνα με το CIDI με αποτέλεσμα ο επιπολασμός να πέσει στο 0,6%, ενώ ένα άλλο 0,6% πληρούσε κριτήρια για υποκλινική ΙΨΔ. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η διαφορά μεταξύ των δομημένων διαγνωστικών συνεντεύξεων και των κλινικών δημιουργείται από δύο κυρίως αιτίες: α) στις διαγνωστικές συνεντεύξεις κοινές και επίμονες ανησυχίες μπορεί να συγχέονται με ιδεοληψίες και β) είναι πιθανό να γίνεται υπερεκτίμηση της έντασης ή της συχνότητας των ιδεοληψιών (Stein et al. 1997).

Εκτός από το DIS και το CIDI, σε διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα διαγνωστικά εργαλεία. Έτσι στη Βρετανική μελέτη (Torres et al. 2006), ο επιπολασμός μηνός με την χρήση του CIS-R ήταν 1,1%. Στην Ιταλία, οι Faravelli et al. (2004) ανέφεραν επιπολασμό ζωής 2,4% με την χρήση του MINI. Στην Ελλάδα, οι Skaripakis et al. (2013) ανέφεραν επιπολασμό μηνός με την χρήση του CIS-R της τάξης του 1,7%.

Καθώς υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στις διάφορες εκτιμήσεις, οφειλόμενη, εν μέρει, στην χρήση διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων και μεθόδων, είναι δύσκολο να εξαχθεί κάποιο ασφαλές συμπέρασμα για τον επιπολασμό της ΙΨΔ στον γενικό πληθυσμό. Λαμβάνοντας ως τόση υπόψη τις μελέτες και τις σχετικές ανασκοπήσεις είναι ακριβές να αναφέρουμε ότι ο επιπολασμός ζωής της ΙΨΔ μπορεί να είναι γύρω στο 2% ή και παραπάνω με την χρήση διαγνωστικών συνεντεύξεων, ενώ ο επιπολασμός μηνός - εξαμήνου μπορεί να κυμαίνεται γύρω στο 1% -1,5%. Η χρήση κλινικών συνεντευκτών (που είναι λογικό να ανιχνεύουν πιο σοβαρές μορφές), σε γενικές γραμμές θα μειώσει τις εκτιμήσεις αυτές περίπου στο μισό.

Ο επιπολασμός της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής σε παιδιά και εφήβους έχει επίσης μελετηθεί σε αρκετές μελέτες τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε πιο ειδικούς πληθυσμούς (π.χ. σχολεία). Από τις μελέτες του γενικού πληθυσμού ξεχωρίζουν α) η Βρετανική μελέτη των Heyman et al. (2001) σε εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα 10000 περίπου παιδιών ηλικίας 5-15 ετών και η οποία ανέφερε έναν πολύ μικρό επιπολασμό της τάξης του 0,2%, β) η μελέτη των Costello et al. (1996) στην Αμερική σε δείγμα 4500 παιδιών ηλικίας 9, 11, και 13 ετών, που επίσης εκτίμησε τον επιπολασμό σε 0,2% και γ) η Ολλανδική μελέτη των Verhulst et al (1997) σε εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα 2916 εφήβων 13-18 ετών που εκτίμησε έναν επιπολασμό της τάξης του 1%. Αξίζει να σημειωθεί ότι, τόσο η Ολλανδική μελέτη όσο και άλλη μελέτη που διεξήχθη στην κοινότητα στην Αμερική (Rapoport et al. 2000), έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα υποεκτίμησης της ΙΨΔ, όταν ερωτώνται μόνο οι γονείς σε σχέση με την απευθείας διερεύνηση των συμπτωμάτων στα παιδιά και έτσι είναι πιθανό κάποιες μελέτες να έχουν αναφέρει χαμηλότερο επιπολασμό. Στην Ελλάδα, η μελέτη των Roussos et al. (2003) σε σχολικό δείγμα 2552 εφήβων 12 - 18 ετών από νησιωτική περιοχή εκτίμησαν τον επιπολασμό της ΙΨΔ σε 0,5%.

### **β) Επίπτωση**

Η επίπτωση της ΙΨΔ έχει μελετηθεί λιγότερο από τον επιπολασμό της. Στην ανασκόπηση των Fontenelle et al. (2006) αναφέρονται τέσσερις μελέτες επίπτωσης σε ενηλίκους με νούμερα για την ετήσια επίπτωση που κυμαίνονται από 0,05% έως 0,7%. Από τις μελέτες, οι δυο πιο σημαντικές ήταν: α) αυτή του Nestadt et al. (1998), που μελέτησε ειδικά την επίπτωση της ΙΨΔ σε υποσύνολο των δεδομένων της ECA στην Βαλτιμόρη με μέση παρακολούθηση τα 13 έτη και β) αυτή των de Graaf et al. (2002) με δεδομένα από την ολλανδική μελέτη NEMESIS. Η πρώτη ανέφερε μια επίπτωση της τάξης των 0,55 ανά 1000 ανθρωποέτη (δηλ. περίπου 0,05% ανά έτος), ενώ η δεύτερη 0,2% ανά έτος.

Όσον αφορά τα παιδιά και τους εφήβους σε μελέτη με σχολικό δείγμα που έγινε στην Αμερική σε 488 παιδιά ηλικίας 13-15 ετών (Valleni-Basile et al. 1996) έδειξε μια επίπτωση της ΙΨΔ της τάξης του 0,7% (95% ΔΕ 0,12 - 1,34).

### γ) Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς τον επιπολασμό

Οι περισσότερες μελέτες που έγιναν σε μη επιλεγμένα δείγματα του γενικού πληθυσμού έδειξαν υπεροχή των γυναικών σε σχέση με τους άνδρες με το λόγο Γυναικών προς Ανδρών να κυμαίνεται στις περισσότερες μελέτες από 1,2 έως 3,8 (Fontenelle et al. 2008, Torres et al. 2005). Στη Βρετανική μελέτη (Torres et al. 2006), ο λόγος ήταν 1,44 με την χρήση του CIS-R, ενώ στην Ελλάδα με την ίδια μεθοδολογία ήταν 1,65 (Skaripakis et al. 2013). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η κλινική παρατήρηση πως οι ασθενείς που προσέρχονται για θεραπεία είναι πιο συχνά γυναίκες, κάτι που επιβεβαιώνεται από τις σχετικές έρευνες με δείγματα ασθενών (Fontenelle et al. 2006), δεν αποτελεί αποτέλεσμα μεροληψίας κατά την αναζήτηση φροντίδας.

Όσον αφορά τα παιδιά και εφήβους, οι περισσότερες μελέτες σε μη κλινικά δείγματα φαίνεται να υποστηρίζουν παρόμοια αναλογία μεταξύ των δυο φύλων (Flament et al. 1988, Valleni-Basile et al. 1994, Heyman et al. 2001), αν και αναφέρονται μελέτες με υπεροχή των αγοριών έναντι των κοριτσιών (π.χ. Canals et al. 1997, Zohar et al. 1992). Σε κλινικές μελέτες, συχνά εμφανίζεται υπεροχή των αγοριών, πιθανότατα λόγω μικρότερης ηλικίας έναρξης και βαρύτερης συμπτωματολογίας (Flament et al. 1988, Fontenelle et al. 2008))

### δ) Κοινωνικο-οικονομική θέση

Στην ανασκόπηση των Fontenelle et al. (2008) αναφέρονται αρκετές μελέτες σε μη κλινικά δείγματα οι οποίες έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ ανώτερης εκπαίδευσης ή υψηλότερης κοινωνικο-οικονομικής θέσης και ΙΨΔ. Υπάρχουν, ωστόσο, και μελέτες που δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση ή βρήκαν αρνητική συσχέτιση. Το συμπέρασμα, ωστόσο, που εξάγεται από τις μελέτες αυτές, είναι ότι στην ΙΨΔ, σε αντίθεση με άλλες ψυχικές διαταραχές, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για αρνητική σχέση με την κοινωνικο-οικονομική θέση, ενώ υπάρχουν και δεδομένα που δείχνουν μικρή θετική σχέση. Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, άτομα με ΙΨΔ είναι πιο πιθανό να είναι οικονομικά αδρανή ή να είναι άνεργα (Fontenelle et al. 2008, Torres et al. 2006, Karno et al. 1988) αν και αυτό πιθανότατα αντανακλά την γενικότερη αρνητική σχέση των κοινών ψυχικών διαταραχών με το εργασιακό καθεστώς. Παρόμοια παρατήρηση μπορεί να γίνει και για την οικογενειακή κατάσταση: οι ασθενείς με ΙΨΔ είναι πιο πιθανό να ζουν μόνοι ή να μην έχουν παντρευτεί όπως και άλλοι άνθρωποι που πάσχουν από κάποια ψυχική διαταραχή (Fontenelle et al. 2008)

#### 1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

Ιστορικά η κυρίαρχη άποψη για την πορεία της ΙΨΔ ήταν ότι πρόκειται για ασθένεια με φτωχή κατά κανόνα πρόγνωση (Pollitt 1957). Η κλασική μελέτη του Pollitt (1957) είναι πολύ ενδιαφέρουσα καθώς χρησιμοποίησε αυστηρά κριτήρια για την κλινική διάγνωση και είχε πολύ καλή μεθοδολογία, ενώ στην εποχή που διενεργήθηκε δεν υπήρχαν ειδικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ΙΨΔ πέραν της λευκοτομής η οποία είχε εφαρμοστεί με αβέβαια αποτελέσματα. Στην ουσία, λοιπόν, πρόκειται για μελέτη της φυσικής ιστορίας της νόσου. Στο δείγμα των ασθενών του Pollitt (1957) η πορεία των ασθενών διαχρονικά (εύρος παρακολούθησης από 6 μήνες – 15 έτη, μέση διάρκεια τα 3,4 έτη) ήταν πολύ καλή με ποσοστά πλήρους ύφεσης κοντά στο 24% και ποσοστά ήπιας συμπτωματολογίας 36%, δηλαδή 60% περίπου των ασθενών είχε πολύ καλή πορεία. Πολύ ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη των Skoog & Skoog (1999) στη Σουηδία σε 144 ασθενείς που εξετάστηκαν μεταξύ 1954 – 1956 με την χρήση ημι-δομημένης συνέντευξης και επανεξετάστηκαν από τον ίδιο ερευνητή 40 έτη μετά με την ίδια μεθοδολογία. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης ήταν κοντά στο 20% ενώ ήπια συμπτωματολογία παρουσίαζε ένα 28%, δηλαδή περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν μια πολύ καλή μακροχρόνια έκβαση.

Καθώς μετά το 1980 άρχισαν να γίνονται διαθέσιμες πιο αποτελεσματικές θεραπείες (συμπεριφορική / γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία, κλομπραμίνη και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) είναι ενδιαφέρον να κοιτάξει κανείς τις μελέτες μακροχρόνιας

πρόγνωσης σε ασθενείς που έλαβαν τέτοιες θεραπείες. Δυο τέτοιες μεγάλες μελέτες δημοσιεύθηκαν πρόσφατα. Οι Bloch et al. (2013) μελέτησαν την μακροχρόνια έκβαση (10-20 έτη) 83 ασθενών με ΙΨΔ που είχαν συμμετάσχει σε φαρμακευτικές κλινικές δοκιμές στο κέντρο τους (Yale). Οι συγγραφείς αναφέρουν πλήρη ύφεση στο 20% του πληθυσμού αυτού, ενώ το 30% είχε μερική ύφεση. Οι μισοί περίπου ασθενείς είχαν συμπτωματολογία που θα τους καθιστούσε επιλέξιμους σε νέα μελέτη (βαθμολογία στην κλίμακα Y-BOCS  $\geq 16$ ). Είναι χαρακτηριστικό ότι, κατά την δεύτερη εκτίμηση, το 70% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με κάποιο σεροτονινεργικό φάρμακο. Περίπου οι μισοί είχαν επίσης λάβει κάποια στιγμή στην ζωή τους (μετά την αρχική εκτίμηση) ψυχοθεραπευτική παρέμβαση του τύπου της Συμπεριφορικής ή Γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν πρόσφατα και οι Eisen et al. (2013) από την κοόρτη του Brown, που περιλαμβάνει 213 ασθενείς με ΙΨΔ. Αναφέρονται ποσοστά πλήρους ύφεσης στα 5 έτη της τάξης του 17% και μερικής ύφεσης της τάξης του 22%. Τα ποσοστά υποτροπής μετά από ύφεση (πλήρη ή μερική) ήταν ωστόσο υψηλά (59%). Λίγο καλύτερη έκβαση αναφέρουν σε Ιταλικό δείγμα 55 ασθενών οι Catapano et al. (2006) με ποσοστά πλήρους και μερικής ύφεσης της τάξης του 22% και 34% αντίστοιχα.

Από τις προαναφερθείσες μελέτες εξάγεται το συμπέρασμα ότι τα ποσοστά ύφεσης δεν έχουν αλλάξει ιδιαίτερα στις έρευνες που διεξήχθησαν μετά την εισαγωγή των σύγχρονων θεραπειών και παραμένουν στα επίπεδα αυτών που είχε καταγράψει και ο Pollitt (1957) στη μελέτη του. Όσον αφορά παράγοντες που συσχετίζονται με καλή ή κακή πρόγνωση, αναφέρονται κυρίως η πρώιμη έναρξη, η μεγαλύτερη αρχική βαρύτητα, η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και η συννοσηρότητα με κατάθλιψη που συσχετίζονται με κακή πρόγνωση (Skoog & Skoog 1999, Catapano et al. 2006, Jakubovski et al. 2013, Dell'Osso et al. 2013, Marcks et al. 2011). Στην κοόρτη του Brown (Eisen et al. 2013), ασθενείς με κύριες ιδεοληψίες / καταναγκασμούς αποθησαύρισης είχαν πολύ χαμηλά ποσοστά ύφεσης, ενώ αντίθετα ασθενείς με ιδεοληψίες σχετιζόμενες με διογκωμένη υπευθυνότητα για την πρόκληση βλάβης / ζημίας στους άλλους είχαν καλύτερη πρόγνωση. Στην κοόρτη του Yale (Bloch et al. 2013), η αρχική καλή ανταπόκριση στους SSRI's ήταν πολύ καλός προγνωστικός παράγοντας. Σε κάποιες μελέτες η παρουσία σχιζότυπης (Catapano et al. 2006) ή ψυχαναγκαστικής διαταραχής προσωπικότητας (Eisen et al. 2013) συσχετίστηκαν με χειρότερη πρόγνωση.

Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση της ΙΨΔ σε παιδιά και εφήβους ανασκοπήθηκε από τους Stewart et al. (2004) οι οποίοι συμπεριέλαβαν 16 μελέτες από διάφορα πλαίσια φροντίδας. Πιο πρόσφατες μελέτες από τις ΗΠΑ (Mancebo et al. 2004, Bloch et al. 2009) και την Βρετανία, έχουν, επίσης, δημοσιευθεί (Micali et al. 2010). Στην ανασκόπηση των Stewart et al. (2004), ύστερα από 5,7 έτη μέση διάρκεια παρακολούθησης, η μέση ύφεση στις μελέτες υπολογίστηκε σε 40%, ενώ εάν συμπεριληφθούν και οι υποκλινικές μορφές (μερική ύφεση) τότε το ποσοστό ανεβαίνει στο 59%. Στις δυο κοινοτικές μελέτες η μερική τουλάχιστον ύφεση ήταν ακόμη μεγαλύτερη και έφτανε το 74%. Παρόμοια είναι και τα ευρήματα των νεώτερων μελετών παρά την χρήση επιλεγμένων κλινικών δειγμάτων από εξειδικευμένα κέντρα. Στη κοόρτη του Yale (Bloch et al. 2009) 58% των ασθενών είχε πλήρη ή μερική ύφεση μετά από 9 έτη μέση διάρκεια παρακολούθησης. Στην κοόρτη του Maudsley στο Λονδίνο (Micali et al. 2010), περίπου το 60% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μερική ύφεση μετά από πέντε έτη μέση διάρκεια παρακολούθησης. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει ότι, τα ποσοστά ύφεσης στα παιδιά / εφήβους φαίνεται να είναι καλύτερα από τα αντίστοιχα των ενηλίκων. Όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση αναφέρονται κυρίως οι εξής: η διάρκεια της νόσου (Stewart et al. 2004, Micali et al. 2010), η πρώιμη έναρξη (Stewart et al. 2004) και η παρουσία συμπτωμάτων αποθησαύρισης (Bloch et al. 2009), ενώ καλύτερη πρόγνωση αναφέρθηκε σε παρουσία χρόνιων τικς (Bloch et al. 2009) καθώς και στους ασθενείς που απάντησαν αρχικά στην θεραπεία (Stewart et al. 2004).

#### 1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής

Καθώς η ΙΨΔ είναι συνήθως χρόνια ή υποτροπιάζουσα διαταραχή δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι επηρεάζει σημαντικά την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Το θέμα αυτό έχει πρόσφατα ανασκοπηθεί από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες (Macy et al. 2013, Subramaniam et al. 2013). Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει κλινικά δείγματα και έχουν συγκρίνει διάφορες διαστάσεις της ποιότητας ζωής στην ΙΨΔ με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, άλλες χρόνιες σωματικές διαταραχές και τον γενικό πληθυσμό. Λίγες μελέτες (τέσσερις) έχουν διενεργηθεί σε μη κλινικά ή μη επιλεγμένα δείγματα της κοινότητας (Subramaniam et al. 2013). Οι τελευταίες έχουν επιβεβαιώσει ότι η ΙΨΔ, ακόμη και σε άτομα που διαβιούν στην κοινότητα και δεν έχουν κατ' ανάγκη αναζητήσει θεραπεία, επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής συγκριτικά με τους υγιείς, ενώ σε μια μελέτη με Ασιατικό πληθυσμό η επίδραση ήταν συγκριτικά μεγαλύτερη ακόμη και σε σχέση με άλλες κοινές ψυχικές διαταραχές (Subramaniam et al. 2012). Μία διάσταση που έχει βρεθεί να επηρεάζεται σημαντικά σε σχέση με άλλες διαταραχές άγχους είναι η επαφή (Cramer et al. 2005) ή η σχέση με την οικογένεια (Subramaniam et al. 2012), που συχνά φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο σε αυτά τα δείγματα. Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε κλινικά δείγματα και έχουν συγκρίνει την ΙΨΔ είτε με άλλες ψυχικές διαταραχές είτε με άλλες χρόνιες σωματικές διαταραχές ή νόρμες γενικού πληθυσμού. Η μελέτη των Rappaport et al. (2005) που συνέκρινε την ποιότητα ζωής στην κατάθλιψη και στις αγχώδεις διαταραχές είναι από τις πιο συχνά αναφερόμενες και χρησιμοποίησε πληθυσμό ασθενών που συμμετείχαν σε πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σερτραλίνης. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, οι ασθενείς με ΙΨΔ αναφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με καταθλιπτικούς ασθενείς και συγκρίσιμη ποιότητα με τις άλλες αγχώδεις διαταραχές με εξαίρεση την PTSD. Σχετική μετα-ανάλυση των Olatunji et al. (2007) που εξέτασε την ποιότητα ζωής στις αγχώδεις διαταραχές συμπεριέλαβε 33 συνολικά μελέτες, 6 από τις οποίες αφορούσαν την ΙΨΔ. Στην ανάλυση αυτή η ΙΨΔ συσχετίστηκε με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής σε σχέση με τα δείγματα ελέγχου αλλά η κοινωνική φοβία και το μετατραυματικό στρες φαίνεται να επηρεάζουν την ποιότητα ακόμη περισσότερο. Όπως αναφέρουν οι Subramaniam et al. (2013) στην ανασκόπησή τους, η διάσταση της ποιότητας ζωής που φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο στις μελέτες με κλινικά δείγματα στην ΙΨΔ, συγκριτικά με άλλες ψυχικές ή σωματικές διαταραχές, είναι ο τομέας των κοινωνικών σχέσεων.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την ποιότητα ζωής ως μακροπρόθεσμη έκβαση σε φαρμακολογικές ή ψυχοθεραπευτικές κλινικές δοκιμές (Macy et al. 2013). Το συμπέρασμα των μελετών αυτών είναι ότι σημαντικές μεταβολές στην ποιότητα ζωής αναμένονται αρκετά όψιμα, με τις φαρμακολογικές μελέτες να δείχνουν σχετικές βελτιώσεις μετά από θεραπεία ενός έτους ή και περισσότερο (Koran et al. 2002). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, καθώς η ΙΨΔ εμφανίζει σημαντική συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές και κυρίως με κατάθλιψη, η παρουσία και άλλων διαταραχών επιδεινώνει περισσότερο την ποιότητα ζωής και γενικότερα είναι σημαντικός παράγοντας καθορισμού την λειτουργικής έκπτωσης (Macy et al. 2013).

Οι μελέτες σε παιδιατρικά / εφηβικά δείγματα είναι πιο περιορισμένες και συχνά αφορούν περισσότερο την λειτουργική έκπτωση (functional impairment) παρά την ποιότητα ζωής. Σημειώνεται ότι οι δυο αυτές έννοιες είναι σχετιζόμενες αλλά όχι ταυτόσημες (Lack et al. 2009). Δυο σχετικά πρόσφατες μελέτες διερεύνησαν το θέμα αυτό σε δείγματα παιδιών ή εφήβων (Lack et al. 2009, Vivan et al. 2013). Και οι δυο μελέτες έδειξαν σημαντική επίδραση της ΙΨΔ στην ποιότητα ζωής σε σχέση με τους υγιείς, ενώ προβλεπτικός παράγοντας χειρότερης ποιότητας ζωής ήταν η συννοσηρότητα με άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα.



## 1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

### 1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η κύρια θεραπευτική επιλογή η οποία παρέχεται από το σύστημα υγείας στην Ελλάδα σχετικά με την ΙΨΔ είναι η φαρμακευτική αντιμετώπιση και η μη ειδική υποστηρικτική παρακολούθηση σε δευτεροβάθμιο ή τριτοβάθμιο επίπεδο. Η παροχή θεραπείας σε πρωτοβάθμιο επίπεδο αναμένεται περιορισμένη, είτε λόγω χαμηλής αναζήτησης φροντίδας από την πλευρά των ασθενών είτε λόγω χαμηλής αναγνώρισης από την πλευρά των ιατρών. Καθώς, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ΙΨΔ παρουσιάζει σημαντική συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, είναι αρκετά πιθανό περιπτώσεις με συννοσηρή κατάθλιψη να αντιμετωπιστούν σε πρωτοβάθμιο επίπεδο για την κατάθλιψη αλλά όχι και για το υποκείμενο νόσημα.

Στο κρατικό σύστημα υγείας (Γενικά Νοσοκομεία, Ειδικά Νοσοκομεία, Κέντρα Ψυχικής Υγείας) δίνεται η δυνατότητα διάγνωσης και αντιμετώπισης σε εξωτερική βάση και για τις βαρύτερες περιπτώσεις και σε εσωτερική βάση (κυρίως σε κλίνες γενικών νοσοκομείων). Σε εξωτερική βάση γίνεται κυρίως φαρμακευτική αντιμετώπιση και τακτική παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ψυχοθεραπευτική παρακολούθηση ασθενών με ΙΨΔ στο κρατικό σύστημα υγείας, αλλά η χρησιμοποίηση ειδικών ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους στην ΙΨΔ αναμένεται να είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Στο ιδιωτικό σύστημα ψυχικής υγείας (ιδιωτικά ιατρεία δευτεροβάθμιας φροντίδας, γραφεία κλινικών ψυχολόγων) παρέχεται ένα σημαντικό ποσοστό της φροντίδας ασθενών με ΙΨΔ, ενώ η χρήση και άλλων παρεμβάσεων, πέραν των φαρμακευτικών μεθόδων, αναμένεται υψηλότερη από ότι στο κρατικό σύστημα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία στην Ελλάδα. Στη μελέτη των Skaridakis et al. (2013) στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας, η ΙΨΔ είχε μια από τις μικρότερες πιθανότητες αναζήτησης βοήθειας από ειδικό ψυχικής υγείας όταν δεν είχε συννοσηρότητα: μόλις ένας στους δέκα ανέφερε σχετική αναζήτηση φροντίδας, όταν για άλλες διαταραχές ήταν πάνω από 25%. Στην περίπτωση συννοσηρότητας ωστόσο το ποσοστό των ανθρώπων που επισκέπτονται κάποιον ειδικό τριπλασιάζεται περίπου (Skaridakis et al. 2013).

### 1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Δύο είναι τα κυριότερα προβλήματα στην παροχή φροντίδας των ασθενών με ΙΨΔ στην Ελλάδα:

α) Απουσία εξειδικευμένων κέντρων που να παρέχουν υψηλού επιπέδου φροντίδα υγείας (διάγνωση - παρακολούθηση - αντιμετώπιση με συνδυασμό έγκυρων φαρμακευτικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων) σε ασθενείς με ΙΨΔ. Η χρονιότητα της νόσου, η συχνή ανθεκτικότητα στην θεραπεία, η συχνή συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές και η ειδική γνώση που απαιτείται για την εφαρμογή κάποιων από τις παρεμβάσεις με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα (π.χ. συμπεριφορική ή γνωστική - συμπεριφορική θεραπεία) καθώς και οι ανάγκες εκπαίδευσης των ειδικών είναι οι κυριότεροι λόγοι για την αναγκαιότητα τέτοιων κέντρων, που έχουν δημιουργηθεί σε άλλα πιο προηγμένα συστήματα υγείας,

β) Η αδυναμία εξεύρεσης θεραπευτών που να έχουν πιστοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ με συμπεριφορική ή γνωστική - συμπεριφορική ψυχοθεραπεία. Αν και οι διαθέσιμοι θεραπευτές έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα, ωστόσο στον τομέα αυτό επικρατεί ακόμη έλλειψη πιστοποίησης και αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού έργου, ενώ οι περισσότεροι θεραπευτές εργάζονται στο ιδιωτικό σύστημα υγείας.

## 2. Μεθοδολογία

### 2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις, οι οποίες εξετάζονται σε αυτές τις οδηγίες, αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την αντιμετώπιση της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Δεν θα καλυφθούν άλλες διαθέσιμες βιολογικές παρεμβάσεις (π.χ. ηλεκτροσπασμοθεραπεία).

Οι οδηγίες αυτές επί του παρόντος δεν καλύπτουν τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ. Η επιστημονική ομάδα σύνταξης των παρόντων οδηγιών θεωρεί αυτές τις παρεμβάσεις απαραίτητες για την ολιστική (με βάση τη βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση) αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών και ειδικά για την ΙΨΔ επισημαίνει ότι κάποιες από τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι εξίσου ή πιο αποτελεσματικές από τις φαρμακευτικές. Τις περισσότερες φορές η ιδανική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνήθως συνδυασμό των διαθέσιμων θεραπειών, ενώ στην εξατομικευμένη φροντίδα σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η προτίμηση του ασθενή και η τοπική διαθεσιμότητα των θεραπειών. Η εστίαση αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές κυρίως παρεμβάσεις οφείλεται στην καθολική, εντός του συστήματος φροντίδας υγείας, διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών. Όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα (1.2.2), η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην Ελλάδα για την ΙΨΔ είναι περιορισμένη εντός του δημόσιου συστήματος και αρκετά συχνά και εντός του ιδιωτικού συστήματος, ιδιαίτερα όσο κανείς απομακρύνεται από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στην χώρα μας, η οποία δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

### 2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων

Έγινε αναζήτηση στο Pubmed και σε ιστότοπους επιστημονικών εταιριών και άλλων οργανισμών (όπως οργανισμός Cochrane) προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών και μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων μελετών, σχετικών με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις. Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες επίσης ανακτήθηκαν όταν α) ήταν πιο πρόσφατες από τις δημοσιευμένες οδηγίες και τα αποτελέσματά τους επέφεραν κάποια αλλαγή στην τεκμηρίωση, β) σε περιπτώσεις εξειδικευμένων περιπτώσεων, όπως οι ανθεκτικές περιπτώσεις ή ειδικών υπο-ομάδων ασθενών που μπορεί να μην καλύπτονται από τις προηγούμενες οδηγίες. Η αναζήτηση των οδηγιών περιορίστηκε στα τελευταία 10 έτη (2004 - 2014) και στην Αγγλική γλώσσα (ανεξάρτητα από την χώρα προέλευσης).

### 2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Η ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε Κατηγορίες (Category of Evidence) και η ιεράρχηση των συστάσεων σε Επίπεδα (Grade of Recommendation) έγινε σύμφωνα με το πρότυπο του World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bandelow et al. 2008) με μικρή τροποποίηση, καθώς η επιστημονική επιτροπή σύνταξης των παρόντων οδηγιών έκρινε ότι είναι πρακτική και εύκολη στην χρήση της. Συνοπτικά οι Κατηγορίες Τεκμηρίωσης φαίνεται στον **Πίνακα 2.1**, ενώ η ταξινόμηση των Επιπέδων Σύστασης φαίνεται στον **Πίνακα 2.2**

**Πίνακας 2.1 Κατηγορίες Τεκμηρίωσης των μελετών και Επίπεδα Σύστασης (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)**

<b>Κατηγορία Τεκμηρίωσης Μελετών (Category of Evidence)*</b>	
<b>Περιγραφή</b>	<b>Κατηγορία</b>
<p><b>Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs):</b>                      2 ή περισσότερες θετικές RCTs έναντι placebo  <b>ΚΑΙ</b>                      1 τουλάχιστον RCT ισοδύναμης σύγκρισης (non-inferiority) με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη.</p>	<b>A</b>
<p><b>Περιορισμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs):</b>                      1 τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo  <b>Ή</b>                      μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση  <b>ΚΑΙ</b>                      απουσία αρνητικών μελετών  <b>ΚΑΙ</b>                      ανάλογη κλινική εμπειρία.</p>	<b>B</b> (βλ. κείμενο για κατηγορία B-)
<p><b>Στοιχεία μόνο από μη τυχαιοποιημένες ή ανοικτές μελέτες χωρίς συγκριτικά δείγματα</b>                      Βιβλιογραφικά τεκμήρια τουλάχιστον από προοπτικές σειρές ασθενών (prospective case series) με ικανό αριθμό ασθενών (10 ή περισσότεροι) και μεθοδολογία που κρίνεται δόκιμη για την εκτίμηση της έκβασης (Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο).  <b>Ή</b>                      συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές.</p>	<b>Γ</b>
<p><b>Αντικρουόμενα Αποτελέσματα από RCTs</b>                      RCTs με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων μπορεί να γίνονται δεκτά τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων (ιδιαίτερα εάν οι μεμονωμένες μελέτες έχουν μικρά δείγματα). Εάν ωστόσο υπάρχουν μόνο δύο μελέτες (μία αρνητική και μία θετική) ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής ετερογένειας που καθιστούν την ερμηνεία της μετα-ανάλυσης προβληματική, τότε η παρέμβαση μπορεί επίσης να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι φάρμακα που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν μπορούν να συσταθούν ή όχι.</p>	<b>Δ</b>
<p><b>Δεν Συστήνονται</b>                      Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που με αρνητικό αποτέλεσμα χωρίς σημαντική ετερογένεια. Τα φάρμακα της κατηγορίας E δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη</p>	<b>E</b>
<p><b>Έλλειψη Βιβλιογραφικών Τεκμηρίων</b>                      Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης (μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ταξινομούνται εδώ).</p>	<b>ΣΤ</b>

\* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

**Πίνακας 2.2 Επίπεδα Σύστασης (Grade of Recommendation) (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)**

<b>Κατηγοριοποίηση των συστάσεων (Grade of Recommendation)*</b>	
<b>Περιγραφή Σύστασης</b>	<b>Επίπεδο Σύστασης</b>
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] <b>ΚΑΙ</b> καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	<b>1</b>
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] <b>ΚΑΙ</b> μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	<b>2</b>
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B]	<b>3</b>
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή [Γ]	<b>4</b>
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Δ]	<b>5</b>

\* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή (Bandelow et al. 2008), όπως τροποποιήθηκε από την επιτροπή των παρόντων οδηγιών, τα **βιβλιογραφικά τεκμήρια** μπορούν να **ταξινομηθούν** στις εξής **Κατηγορίες Τεκμηρίωσης** (Category of Evidence):

**Κατηγορία Α:** Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCTs). Το κριτήριο αυτό ικανοποιείται με την ύπαρξη **2 ή περισσότερων** θετικών **RCTs** έναντι **placebo** ΚΑΙ μιας τουλάχιστον ισοδύναμης σύγκρισης με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη. Μπορεί να υπάρχουν αρνητικές μελέτες (π.χ. με placebo), αλλά στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπάρχει μετα-ανάλυση όλων των μελετών που να δείχνει υπεροχή της εν λόγω παρέμβασης σε σύγκριση τουλάχιστον με το placebo

**Κατηγορία Β:** Υπάρχει μία τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo ή μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση ΚΑΙ απουσία αρνητικών μελετών ΚΑΙ ανάλογη κλινική εμπειρία. Αν δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία η επιτροπή προτείνει την ταξινόμηση στην κατηγορία Δ. Η επιτροπή των παρόντων οδηγιών πρότεινε ότι στην περίπτωση που υπάρχει μία μόνο μελέτη έναντι placebo και καμιά άλλη τεκμηρίωση (αλλά θετική κλινική εμπειρία) να γίνει η σήμανση B- (πλην), εκτός εάν πρόκειται για μελέτη με πολύ μεγάλο δείγμα (συνήθως πάνω από 100 ασθενείς) και απώλειες στην παρακολούθηση (follow-up) <25%, οπότε μπορεί να διατηρηθεί στο Β. Ανάλογο κριτήριο εφαρμόστηκε και για τις μοναδικές μελέτες ισοδυναμίας. Στην κατηγορία B- η επιτροπή προτείνει επίσης την ταξινόμηση μεμονωμένων RCTs άλλου σχεδίου (π.χ. μία μόνο μελέτη πρόληψης της υποτροπής χωρίς άλλες RCTs έναντι placebo ή έναντι άλλου πρότυπου φαρμάκου)

**Κατηγορία Γ:** Υπάρχουν βιβλιογραφικά τεκμήρια τουλάχιστον από προοπτικές σειρές ασθενών (prospective case series) με ικανό αριθμό ασθενών (10 ή περισσότεροι) και μεθοδολογία που

κρίνεται δόκιμη για την εκτίμηση της έκβασης ή από συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές. Δεν θα πρέπει να υπάρχουν αρνητικές RCTs ή αρνητικές μελέτες με ομάδα ελέγχου ακόμη και χωρίς τυχαιοποίηση. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει σύμφωνα με την γνώμη των ειδικών σημαντική κλινική εμπειρία για την χρήση αυτής της παρέμβασης (εάν δεν υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία τότε θα πρέπει να θεωρείται αβέβαιη η χρήση και να γίνεται με ευθύνη του κλινικού- Κατηγορία ΣΤ). Να σημειωθεί ότι μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο.

**Κατηγορία Δ:** Υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων μπορεί να γίνονται δεκτά τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων (ιδιαίτερα εάν οι μεμονωμένες μελέτες έχουν μικρά δείγματα). Εάν ωστόσο υπάρχουν μόνο δύο μελέτες (μία αρνητική και μία θετική) ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής ετερογένειας που καθιστούν την ερμηνεία της μετα-ανάλυσης προβληματική, τότε η παρέμβαση μπορεί επίσης να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι φάρμακα που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν μπορούν να συσταθούν ή όχι.

**Κατηγορία Ε:** Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που βγαίνει αρνητική χωρίς ετερογένεια. Εάν υπάρχει μόνο μία αρνητική μελέτη με placebo, σε περίπτωση που υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία με θετικό αποτέλεσμα μπορεί να γίνει προσωρινή ταξινόμηση στην κατηγορία ΣΤ. Τα φάρμακα της κατηγορίας Ε δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη

**Κατηγορία ΣΤ:** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης. Να σημειωθεί ότι σε αυτή την κατηγορία εμπίπτουν παρεμβάσεις μόνο με μεμονωμένες αναφορές περιστατικών.

Με βάση την ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων, η επιτροπή προτείνει την ταξινόμηση των συστάσεων στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Grade of Recommendation)**:

**Σύσταση Επιπέδου 1:** Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Α ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

**Σύσταση Επιπέδου 2:** Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Α ΚΑΙ μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

**Σύσταση Επιπέδου 3:** Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Β

**Σύσταση Επιπέδου 4:** Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή Γ

**Σύσταση Επιπέδου 5:** Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

## 2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Το κείμενο των τελικών οδηγιών της ΙΨΔ συντάχθηκε από την ειδική ομάδα συγγραφής και στη συνέχεια στάλθηκε για κριτική αξιολόγηση από τα μέλη των ομάδων συγγραφής των οδηγιών των υπόλοιπων διαγνωστικών κατηγοριών. Σχόλια και παρατηρήσεις ενσωματώθηκαν στο τελικό κείμενο. Σε περίπτωση διαφωνίας, το θέμα συζητήθηκε μεταξύ των υπευθύνων όλων των ομάδων και υπήρξε διαδικασία συναίνεσης μεταξύ τους.

## 3. Αποτελέσματα

### 3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων

Στον Πίνακα 3.1 αναφέρονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια τα οποία ελήφθησαν υπόψη για την σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν την ΙΨΔ. Πιο συγκεκριμένα:

α) **Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες:** Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από την Βρετανική Εταιρία Ψυχοφαρμακολογίας (Baldwin et al. 2014), η οποία αναθεώρησε τις παλιότερες οδηγίες της για τις αγχώδεις διαταραχές (Baldwin et al. 2005). Η Ιατρική Εταιρία του Καναδά, επίσης, δημοσίευσε πρόσφατα αντίστοιχες οδηγίες για όλες τις κοινές αγχώδεις διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της ΙΨΔ (Katzman et al. 2014). Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία το 2013 αναθεώρησε - ανανέωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες της ειδικά για την ΙΨΔ (Koran & Simpson 2013, Koran et al. 2007). Η Παγκόσμια Ομοσπονδία των επιστημονικών Εταιριών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP) δημοσίευσε το 2008 σχετικές οδηγίες για όλες τις αγχώδεις διαταραχές (Bandelow et al. 2008). Ο Βρετανικός οργανισμός NICE (2005) έχει δημοσιεύσει πολύ λεπτομερειακή και περιεκτική συστηματική ανασκόπηση και αντίστοιχες οδηγίες για την ΙΨΔ, αλλά δεν έχει κάνει αναθεώρηση από τότε καθώς θεώρησε (NICE 2013: GE paper – CCP static list candidates) ότι δεν προκύπτει ακόμη λόγος για ανανέωση της παλαιότερης μελέτης. Στην ανασκόπηση του NICE υπάρχουν και εκτεταμένα στοιχεία για την αντιμετώπιση της ΙΨΔ σε παιδιά και εφήβους.

β) Διάφορες **μετα-αναλύσεις** και **συστηματικές ανασκοπήσεις**, οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 3.1, έχουν επίσης ληφθεί υπόψη στην σύνταξη αυτών των οδηγιών, ιδιαίτερα όταν αναφέρονταν σε πιο εξειδικευμένα θέματα. Επισημαίνεται ιδιαίτερα η μετα-ανάλυση των Picinelli et al. (1995) που αν και παλιά, έχει καλύψει πολύ καλά την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της κλομιπραμίνης.

γ) Καθώς υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν δημοσιευθεί πολύ πρόσφατα δεν έγινε χρήση άλλων πιο μεμονωμένων μελετών. Εξαιρούμε εδώ μια μελέτη στην οποία η ερευνητική μας ομάδα εμπλέκεται άμεσα και η οποία χρησιμοποιεί μετα-ανάλυση δικτύων μελετών (network meta-analysis) για την σύνθεση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων (Skaripakis et al. 2015). Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης θα αναφερθούν συνοπτικά συμπληρωματικά στο κείμενο.

Πίνακας 3.1 Τεκμήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την σύνταξη των οδηγιών

Είδος	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Οργανισμός	Τίτλος	Σχετική Δημοσίευση
Κατευθυντήριες Οδηγίες						
1.	Baldwin et al.	2014	UK	British Association for Psychopharmacology	Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology	<b>J Psychopharmacol. 2014 May; 28:403-39</b> ( <a href="http://www.bap.org.uk/pdfs/AnxietyGuidelines2014.pdf">http://www.bap.org.uk/pdfs/AnxietyGuidelines2014.pdf</a> )
2.	Katzman et al.	2014	Canada	Anxiety Disorders Association of Canada	Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders	<b>BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1</b> ( <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1">http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1</a> )
3.	Koran & Simpson	2013	USA	American Psychiatric Association	Practice guidelines for the treatment of patients with obsessive - compulsive disorder (Guideline Watch - March 2013)	<b><a href="http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&amp;sectionid=40634994">http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&amp;sectionid=40634994</a></b> (Αναθεώρηση της προηγούμενης έκδοσης; Koran et al. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. <b>Am J Psychiatry 2007, 164(7 Suppl): 5-53.</b>
4.	Bandelow et al.	2008	World	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	Bandelow et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision.	<b>World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312.</b> ( <a href="http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/15622970802465807">http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/15622970802465807</a> )
5.	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2006	UK	NICE / Royal College of Psychiatrists / British Psychological Society	National Clinical Practice Guideline Number 31: Obsessive - Compulsive Disorder: Core interventions in the treatment of obsessive - compulsive disorder and body dysmorphic disorder	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56458/pdf/TOC.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56458/pdf/TOC.pdf</a>

Συστηματικές Ανασκοπήσεις / Μετα-αναλύσεις						
1.	<b>Dold et al.</b>	2013	Austria	Medical University of Vienna	Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant ocd: a meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials	<b>International Journal of Neuropsychopharmacology (2013), 16, 557–574.</b>
2.	<b>Marazziti &amp; Consoli</b>	2010	Italy	University of Pisa	Treatment strategies for obsessive - compulsive disorder	<b>Expert Opin. Pharmacother. (2010) 11(3):331-343</b>
3.	<b>Soomro et al.</b>	2008	UK	Cochrane	Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD).	<b>Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1)</b>
4.	<b>Skapinakis et al.</b>	2007	Greece	University of Ioannina	Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials	<b>Eur Neuropsychopharmacol. 2007 Jan 15;17(2):79-93.</b>
5.	<b>Piccinelli et al.</b>	1995	Italy	University of Verona	Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review	<b>Br J Psychiatry. 1995 Apr;166(4):424-43</b>
<b>Άλλες Μελέτες</b>						
1.	<b>Skapinakis et al.</b>	2015	UK / Greece	National Institute of Health Research - Health Technology Assessment (HTA) / University of Ioannina	A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults (HTA 10/104/41)	<b>Bryden P et al. (Abstract)</b> A network meta-analysis of the relative efficacy of pharmacological and psychological interventions in adults with obsessive compulsive disorder. Accepted for presentation at the 17th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 8-12 November 2014 Amsterdam, The Netherlands



### 3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ σε μονοθεραπεία. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.2**

**Πίνακας 3.2 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ**

<b>Μονοθεραπεία</b>			
<b>SSRIs</b>	<b>Κατηγορία Τεκμηρίωσης</b>	<b>Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)</b>	<b>Συνήθης δόση (mg/ημ.)</b>
Citalopram	B	20 - 60	40
Escitalopram	A	10 - 20	20
Fluoxetine	A	20 - 80	40 - 60
Fluvoxamine	A	50 - 300	200
Paroxetine	A	20 - 60	40 - 60
Sertraline	A	50 - 200	200
<b>SNRIs</b>			
Venlafaxine XR	B	150 - 375	300
Duloxetine	Δ	30 - 120	60
<b>TCAs (Τρικυκλικά)</b>			
Clomipramine	A	75 - 300	225
<b>Άλλα Αντικαταθλιπτικά</b>			
Mirtazapine	B-	30 - 60	45
<b>Συμπληρωματική - Ενισχυτική Θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων</b>			
<b>Άτυπα Αντιψυχωτικά</b>			
Risperidone*	B	1.5 - 3	2
Aripiprazole	Δ	10-30	15
Quetiapine XR	Δ	150 - 450	200
Olanzapine	Δ	2,5 -10	5
<b>Αντιεπιληπτικά - Σταθεροποιητικά</b>			
Lamotrigine	Δ	100 - 200	100
Topiramate	Δ	50 - 400	200

#### 3.2.1 Κλομιπραμίνη

Αναφορές για την πιθανή αποτελεσματικότητα της κλομιπραμίνης στην ΙΨΔ υπάρχουν ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '60 - αρχές δεκαετίας '70 αλλά μελέτες με συγκριτικό δείγμα έγιναν αργότερα (Solyom & Sookman 1977). Το 1980 τρεις μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την κλομιπραμίνη με placebo, συμπεριφορική θεραπεία ή άλλο φάρμακο και ενίσχυσαν την άποψη για την ειδική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού στην ΙΨΔ (Marcks et al. 1980, Montgomery 1980, Thoren et al. 1980). Η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη που καθιέρωσε την κλομιπραμίνη ως βασικό φάρμακο στην ΙΨΔ δημοσιεύθηκε το 1991 και ανέλυσε δεδομένα από 520 ασθενείς σε 21 κέντρα των ΗΠΑ (The Clomipramine Collaborative Study Group 1991). Έκτοτε, πολλές άλλες μελέτες

χρησιμοποίησαν την κλομιπραμίνη ως την πρότυπη θεραπεία με την οποία συνέκριναν νεότερες φαρμακευτικές ουσίες. Τα δεδομένα αυτών των μελετών συγκλίνουν προς την άποψη ότι η κλομιπραμίνη είναι αποτελεσματική στην ύφεση της συμπτωματολογίας στην ΙΨΔ (**κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Στη μετα-ανάλυση των Piccinelli et al. (1995) η κλομιπραμίνη σε σχέση με το placebo σε εννιά μελέτες με 668 ασθενείς συνολικά είχε ένα μέσο μέγεθος αποτελέσματος (effect size) αρκετά υψηλό, της τάξης του 1,3 (με 95% ΔΕ 1,15 - 1,47). Το αντίστοιχο αποτέλεσμα για τους SSRIs ήταν αρκετά μικρότερο (μέση τιμή 0,47) αλλά καθώς δεν μπορεί να γίνει άμεση σύγκριση των δυο αυτών αριθμών δεν είναι δυνατό να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την υπεροχή της κλομιπραμίνης έναντι των SSRIs. Σε μελέτες που έγινε απευθείας σύγκριση (head to head) επίσης δεν βρέθηκε σαφής υπεροχή της κλομιπραμίνης (Piccinelli et al. 1995). Οι Greist et al. (1995) σε μετα-ανάλυση 4 μελετών δραστικού φαρμάκου έναντι placebo ανέφεραν ότι η κλομιπραμίνη υπερείχε έναντι των υπολοίπων τριών SSRIs (φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, σετραλίνη), ωστόσο και σε αυτή την ανάλυση ο περιορισμός είναι η μη σωστή χρήση των άμεσων ή και έμμεσων δεδομένων που διατίθενται για τέτοιες συγκρίσεις. Μια απάντηση στο θέμα της πιθανής υπεροχής της κλομιπραμίνης, έναντι των υπολοίπων SSRIs, θα δοθεί από τη μετα-ανάλυση δικτύων που είναι υπό εξέλιξη (Skaripnakis et al. 2015).

### 3.2.2 Εκλεκτικοί Αναστολείς της Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs)

Όλοι οι γνωστοί SSRIs έχουν δοκιμαστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί έναντι του placebo για την αντιμετώπιση της ΙΨΔ (Soomro et al. 2008). Περισσότερες θετικές μελέτες αναφέρονται για την **Φλουβοξαμίνη, Σετραλίνη, Φλουοξετίνη και Παροξετίνη (Κατηγορία τεκμηρίωσης Α για όλα)**. Την αποτελεσματικότητά της έχει επίσης τεκμηριώσει και η **Σιταλοπράμη** σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη (Montgomery et al. 2001) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**), ενώ το ισομερές της **Εσκιταλοπράμη** έχει μια μεγάλη θετική μελέτη (Stein et al. 2007) και μια τυχαιοποιημένη μελέτη πρόληψης της υποτροπής (Fineberg et al. 2007) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Η γενική άποψη είναι ότι οι διαφορές μεταξύ των SSRIs ως προς την αποτελεσματικότητά τους είναι μικρές, λείπουν ωστόσο κατάλληλες αναλύσεις που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν την άποψη αυτή (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**).

### 3.2.3 Αναστολείς της Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Σε μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη η βενλαφαξίνη συγκρίθηκε με την κλομιπραμίνη με την οποία δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Albert et al. 2002). Μια μεγάλη μελέτη συνέκρινε την βενλαφαξίνη με την παροξετίνη και επίσης δεν βρήκε σημαντικές διαφορές, με ποσοστό ανταπόκρισης και στα δυο φάρμακα περίπου 40% (Denys et al, 2003). Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης έναντι placebo είναι περιορισμένα, με τη μοναδική μικρή πιλοτική μελέτη να έχει δημοσιευθεί σε γράμμα χωρίς λεπτομερειακή αναφορά των αποτελεσμάτων και να είναι αρνητική για το δραστικό φάρμακο (Yaryura-Tobias & Neziroglu 1996). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά και με βάση τις απόψεις και των διαφόρων άλλων οργανισμών η αποτελεσματικότητα της **βενλαφαξίνης** υποστηρίζεται με την **Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**.

Σχετικά με την δουλοξετίνη, δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες παρά μόνο μια περιορισμένη σειρά 4 περιστατικών σε ανθεκτική ΙΨΔ ή αναφορές μεμονωμένων περιστατικών (Katzman et al. 2014). Με βάση τις βιβλιογραφικές αυτές ενδείξεις η δουλοξετίνη δεν είναι σαφές εάν είναι δυνητικά χρήσιμη στην ΙΨΔ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**).

### 3.2.4 Άλλα Φάρμακα

Η **μιρταζαπίνη** έχει μια θετική μικρή μελέτη πρόληψης της υποτροπής σε 15 ασθενείς (Koran et al. 2005). Δεν υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία έναντι του placebo. Σε μια άλλη μελέτη, η προσθήκη μιρταζαπίνης σε σιταλοπράμη έφερε ένα πιο γρήγορο αποτέλεσμα συγκριτικά με σιταλοπράμη και

placebo, αλλά το τελικό αποτέλεσμα δεν διέφερε. Από τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα η μιρταζαπίνη κατατάσσεται στην **Κατηγορία Τεκμηρίωσης [B-]**.

Η υπερικίνη (St. John's wort), ένα φυσικό αντικαταθλιπτικό με σεροτονινεργικές ιδιότητες έχει συγκριθεί σε μια σχετικά μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη με placebo, αλλά τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά (Kobak et al. 2005). Επί του παρόντος λοιπόν δεν συστήνεται σε ασθενείς με ΙΨΔ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης E**).

### 3.3 Δοσολογικό Εύρος - Ασφάλεια / Ανοχή

Τα προτεινόμενα δοσολογικά εύρη αναφέρονται στον **Πίνακα 3.2** για όλα τα φάρμακα. Ο **Πίνακας 3.3** συνοψίζει τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων.

Η κλομιπραμίνη είναι πιο σύνθετο φάρμακο σε σχέση με τους SSRIs και αναστέλλει χολινεργικούς,  $\alpha_1$  αδρενεργικούς, H1 ισταμινεργικούς υποδοχείς και διαύλους Na στον καρδιακό μυ. Έχει επίσης ήπια αντινοτοπαμινεργική δράση, ενώ ο μεταβολίτης της αναστέλλει ισχυρά και την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης. Για τον λόγο αυτό η κλομιπραμίνη είναι πιο πιθανό να εμφανίσει αντιχολινεργικά συμπτώματα όπως ξηροστομία, ταχυκαρδία, δυσκοιλιότητα, θάμβος όρασης, κατακράτηση ούρων, τα οποία όμως συχνά μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Υπνηλία και αύξηση βάρους μπορεί να προκύψουν λόγω των αντισταμινικών ιδιοτήτων, ορθοστατική υπόταση και αίσθημα ζάλης λόγω των αντιαδρενεργικών ιδιοτήτων, ενώ μπορεί να εμφανίσει μεγαλύτερη πιθανότητα καρδιακών αρρυθμιών ή επιληπτικών κρίσεων (Koran et al. 2007).

Οι SSRIs εμφανίζουν συχνά γαστρεντερική δυσφορία, ναυτία και κινητική ανησυχία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής), αυξημένη εφίδρωση, υπνηλία ή αϋπνία, και σεξουαλική δυσλειτουργία. Συστήνεται ιδιαίτερα, η σταδιακή έναρξη με χαμηλή δόση για την αντιμετώπιση κάποιων από αυτών (Baldwin et al. 2014). Η βενλαφαξίνη έχει, επιπρόσθετα, συσχετιστεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης ιδιαίτερα σε υψηλότερες δόσεις (Baldwin et al. 2014). Η μιρταζαπίνη εμφανίζει υπνηλία και αύξηση βάρους αλλά έχει μικρότερη πιθανότητα σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

Κατά την διακοπή τους όλα τα φάρμακα, που συστήνονται ως μονοθεραπεία στην ΙΨΔ, μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο απόσυρσης με μη ειδικά συμπτώματα, όπως ζάλη, ναυτία - τάση για έμετο, ανησυχία, αϋπνία, κεφαλαλγία, αισθητικές διαταραχές και μυοκλονίες (Koran et al. 2007). Η παροξετίνη και η βενλαφαξίνη σχετίζονται περισσότερο με τέτοιο σύνδρομο. Η σταδιακή και αργή διακοπή συστήνεται ως μέθοδος προφύλαξης.

**Πίνακας 3.3 Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ**

Κοινή ονομασία	Αντιχολινεργικές	Ναυτία / γαστρ/ κές	Καταστολή	Αϋπνία / ανησυχία	Σεξουαλική ή δυσλειτουργία	Ορθοστατική υπόταση	Αύξηση βάρους	Ειδικές ΑΕ	Θνητότητα σε υπερδοσολόγηση
<b>SSRIs</b>									
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Fluoxetine	-	++	-	+	+	-	-		Χαμηλή
Fluvoxamine	+	+++	-	+	+	-	-		Χαμηλή
Paroxetine	+	++	-	++	++	-	+	Ανασταλτική δράση στο CYP2D6	Χαμηλή
Sertraline	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
<b>SNRIs</b>									
Venlafaxine XR	-	++	-	++	++	-	-	Υπέρταση	Χαμηλή
Duloxetine	-	++	-	++	+	-	-		Χαμηλή
<b>TCAs (Τρικυκλικά)</b>									
Clomipramine	+++	+	+	+	++	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ού ουδού	Μέση
<b>Άλλα Αντικαταθλιπτικά</b>									
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	++		Χαμηλή

### 3.4 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία

Καθώς η ΙΨΔ είναι συνήθως μια χρόνια διαταραχή είναι πιθανή η διατήρηση της φαρμακευτικής αγωγής για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα (Bloch et al. 2013). Η αποτελεσματικότητα της μακροπρόθεσμης θεραπείας έχει μελετηθεί σε διάφορες τυχαίοποιημένες μελέτες πρόληψης της υποτροπής αλλά και σε επιδημιολογικές διαχρονικές μελέτες παρακολούθησης (Katzman et al. 2014). Μια σχετική μετα-ανάλυση (Donovan et al. 2010) συμπεριέλαβε 6 μελέτες πρόληψης της υποτροπής στην ΙΨΔ (N=475 ασθενείς) με μέση διάρκεια παρακολούθησης τις 24 εβδομάδες. Η πιθανότητα υποτροπής για τους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία ήταν περίπου 3 φορές μικρότερη σε σχέση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ πέντε ασθενείς θα πρέπει να λάβουν συνεχιζόμενη θεραπεία ώστε να προβλεφθεί μια υποτροπή της νόσου (NNT - number needed to treat). Αυτό, σε γενικές γραμμές, τεκμηριώνει την αποτελεσματικότητα της συνεχιζόμενης αγωγής, στους ασθενείς που απάντησαν αρχικά, τουλάχιστον για 9-12 μήνες μετά την έναρξη της φαρμακοθεραπείας (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Οι περισσότερες οδηγίες συνιστούν την αγωγή τουλάχιστον για 1-2 έτη στην δόση που ήταν αρχικά αποτελεσματική (Bandelow et al. 2008) και στη συνέχεια προτείνουν είτε θεραπευτικά διαλείμματα είτε δοκιμαστικές διακοπές, ώστε να επανεκτιμηθεί η κατάσταση σε κάθε ασθενή ατομικά. Στην κλινική πράξη είναι αρκετά σύνηθες οι ασθενείς να διακόπτουν την αγωγή και τα συμπτώματα να επανακάμπτουν με αποτέλεσμα την επανέναρξη της προηγούμενης αγωγής. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην κοόρτη του Yale (Bloch et al. 2013), σχεδόν το 70% των ασθενών συνέχιζε να λαμβάνει αγωγή 10 - 20 έτη από την αρχική παρακολούθηση.

### 3.5 Ανθεκτικές Περιπτώσεις

Στις διάφορες μελέτες (αλλά και σύμφωνα με την κλινική εμπειρία) το ποσοστό αρχικής απάντησης (μείωση τουλάχιστον 35% στην κλίμακα Y-BOCS) δεν ξεπερνά συνήθως το 40%, ενώ αρκετοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν ύφεση μεγαλύτερη του 25% στην κλίμακα Y-BOCS και θεωρούνται "ανθεκτικοί". Εκτιμάται ότι ένας στους τρεις περίπου ασθενείς μπορεί να μην απαντήσει στην αρχική θεραπεία (Skaripakis et al. 2007, Bandelow et al. 2008). Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να γίνει είτε αλλαγή φαρμάκου είτε ενισχυτική προσθήκη άλλου φαρμάκου. Οι Stein et al. (2012) τονίζουν επίσης τη σημασία της βελτιστοποίησης της δοσολογίας (με χρήση της μέγιστης ανεκτής δόσης) και της ελάχιστης χρονικής διάρκειας της αξιολόγησης του αποτελέσματος προτού ένας ασθενής θεωρηθεί "ανθεκτικός" (τουλάχιστον 6-12 εβδομάδες στη μέγιστη δόση).

Η **αλλαγή (switch)** σε άλλο αντικαταθλιπτικό φάρμακο είναι μια συνήθης κλινική πρακτική, αν και ερευνητικά δεν υποστηρίζεται από πολλές μελέτες. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε βενλαφαζίνη και παροξετίνη και στη συνέχεια οι μη ανταποκριθέντες έλαβαν το άλλο φάρμακο, περίπου 40% τελικώς αυτών ανταποκρίθηκε (56% αυτών που άλλαξαν σε παροξετίνη και 19% αυτών που άλλαξαν σε βενλαφαζίνη) (Denys et al. 2004). Στην κλινική πράξη αρκετά συχνά θα γίνει αλλαγή από SSRI σε άλλο SSRI ή σε κλομιπραμίνη (Stein et al. 2012).

Η **επαύξηση (augmentation)** της δράσης των SSRIs με **αντιψυχωτικά** έχει ιδιαίτερα μελετηθεί (Skaripakis et al. 2007, Bandelow et al. 2008, Dold et al. 2013). Η ενισχυτική χρήση της ρισπεριδόνης σε τυπικές δόσεις 2-3 mg υποστηρίζεται από τυχαιοποιημένες μελέτες, ωστόσο μια τελευταία μεγάλη μελέτη ήταν αρνητική για την ρισπεριδόνη συγκριτικά με το placebo (Simpson et al. 2013). Λαμβάνοντας υπόψη, ωστόσο, την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση (Dold et al. 2013) η προσθήκη **ρισπεριδόνης σε SSRI** υποστηρίζεται με μέτρια ισχύ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**). Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν γίνει για την αποτελεσματικότητα της προσθήκης **κουετιαπίνης**, ωστόσο σε μετα-ανάλυσή τους το συνολικό αποτέλεσμα δεν ήταν θετικό έναντι του εικονικού φαρμάκου (Dold et al. 2013). Σημειώνεται ωστόσο ότι, παρατηρείται σημαντική ετερογένεια στις μελέτες της **κουετιαπίνης** και υπάρχουν καλά εκτελεσμένες μελέτες που είχαν θετικά αποτελέσματα ειδικότερα με υψηλότερες σχετικά δόσεις της τάξης των 300 - 450 mg/ημέρα (Vulink et al. 2009) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Η **ολανζαπίνη** έχει χρησιμοποιηθεί σε δυο τυχαιοποιημένες μελέτες, μία με θετικά (Bystritsky et al. 2004) και μια με αρνητικά αποτελέσματα (Sharira et al. 2004) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Αξίζει να σημειωθεί ότι, στην θετική μελέτη, το εικονικό φάρμακο είχε μια πολύ μικρή μεταβολή από την αρχική μέτρηση (και μάλιστα επιδείνωση) κάτι που δεν έχει παρατηρηθεί παρά μόνο σε μια άλλη μελέτη (με την αριπιπραζόλη). Μία διπλή τυφλή μελέτη της **αριπιπραζόλης** έναντι placebo ήταν θετική (Muscatello et al. 2011), ωστόσο η στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε κυρίως λόγω της πολύ μικρής επίδρασης του placebo σε αυτή τη μελέτη (μέση μείωση στην Y-BOCS κατά 0,15, μια από τις μικρότερες σε όλες τις σχετικές μελέτες). Αν και η **αριπιπραζόλη** έχει μια θετική μελέτη, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη την πιο περιορισμένη κλινική εμπειρία και το γεγονός ότι χρειάζονται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες μέχρι να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα προτείνουμε την κατάταξή της στην **Κατηγορία Τεκμηρίωσης Δ**.

Η **τοπιραμάτη** έχει χρησιμοποιηθεί ως επαυξητικός των SSRIs παράγοντας σε δυο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες μικρού σχετικά μεγέθους, μία από κέντρο στο Ιράν (Mowla et al. 2010) και μία από κέντρο των ΗΠΑ (Berlin et al. 2011). Τα αποτελέσματα των δυο αυτών μελετών είναι αντικρουόμενα, καθώς η πρώτη μελέτη αναφέρει κλινικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων, ενώ η δεύτερη ήταν αρνητική για την κύρια έκβαση, δηλαδή τη συνολική μείωση στην κλίμακα Y-BOCS (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Αξίζει να σημειωθεί ότι, στη δεύτερη μελέτη, η ανοχή, επίσης, στην τοπιραμάτη δεν ήταν καλή, καθώς ένας στους τρεις αναγκάστηκε να διακόψει την θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, στη δεύτερη μελέτη υπήρξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε δευτερεύουσα έκβαση (κλίμακα καταναγκασμών). Η **λαμοτριγίνη** έχει, επίσης,

χρησιμοποιηθεί σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ως επαυξητική θεραπεία με θετικό αποτέλεσμα, αλλά δεδομένης της μικρής κλινικής εμπειρίας και άλλης αρνητικής ανοικτής μελέτης κατατάσσεται και αυτή στην **Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ** (Koran & Simpson 2013)

Το **λίθιο** έχει μελετηθεί σε δυο τυχαιοποιημένες μελέτες ως επαυξητικός παράγοντας αλλά και οι δύο ήταν αρνητικές, έτσι δεν συστήνεται στην θεραπεία της ΙΨΔ (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**). Σημειώνεται ωστόσο ότι, σε περίπτωση σημαντικής συννοσηρότητας με κατάθλιψη ή όταν η κατάθλιψη είναι το κυρίαρχο κλινικό πρόβλημα, το λίθιο μπορεί να φανεί χρήσιμο (Pigott et al. 1991).

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) σύμφωνα με τις οδηγίες των περισσότερων εταιριών (π.χ. Koran et al. 2007) δεν συστήνεται. Επισημαίνεται ωστόσο και εδώ η περίπτωση σοβαρής και συννοσηρής κατάθλιψης.

### **3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων**

Διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα της συμπεριφορικής ή γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας με την χρήση της τεχνικής της έκθεσης στο αγχογόνο ερέθισμα και παρεμπόδισης της καταναγκαστικής συμπεριφοράς (exposure and response prevention) (Gava et al. 2007). Η χρήση γνωστικών τεχνικών μόνο (π.χ. γνωστική αναδόμηση) χωρίς την καταφυγή σε παρεμπόδιση της καταναγκαστικής συμπεριφοράς (αλλά με την χρήση συμπεριφορικών πειραμάτων) έχει φανεί ότι έχει συγκρίσιμα, αν και λίγο ασθενέστερα, αποτελέσματα με την πιο καθαρή συμπεριφορική θεραπεία (Rosa-Alcazar et al. 2008).

Υπάρχουν σαφείς βιβλιογραφικές ενδείξεις ότι ο συνδυασμός των δυο θεραπειών, φαρμακολογικός και ψυχολογικός, έχει τα καλύτερα αποτελέσματα (Katzman et al. 2014, Skarlinakis et al. 2015).

## 4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

### 4.1 Σύνοψη των κυριοτέρων ευρημάτων - Συστάσεις

Με βάση την αναλυτική περιγραφή που έγινε στην 3η ενότητα και την ταξινόμηση των φαρμακευτικών ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης (πίνακας 3.3), στον πίνακα 4.1 παρουσιάζονται τα επίπεδα συστάσεως για όλες τις προτεινόμενες παρεμβάσεις.

**Πίνακας 4.1 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ**

<b>Μονοθεραπεία</b>		
<b>Φαρμακευτική Ουσία</b>	<b>Φαρμακευτική Τάξη</b>	<b>Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)</b>
Escitalopram	SSRIs	1 (A)
Fluoxetine	SSRIs	1 (A)
Fluvoxamine	SSRIs	1 (A)
Paroxetine	SSRIs	1 (A)
Sertraline	SSRIs	1 (A)
Clomipramine	Τρικυκλικά	2 (A)
Citalopram	SSRIs	3 (B)
Venlafaxine XR	SNRIs	3 (B)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλυπτικά	4 (B-)
Duloxetine	SNRIs	5 (Δ)
<b>Συμπληρωματική - Ενισχυτική θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων</b>		
Risperidone*	Άτυπα Αντιψυχωτικά	3 (B)
Aripiprazole	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Quetiapine XR	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Olanzapine	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Lamotrigine	Σταθεροποιητικά της Διάθεσης	5 (Δ)
Topiramate	Σταθεροποιητικά της Διάθεσης	5 (Δ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 3.1 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ τα ακόλουθα:

**Πίνακας 4.2 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ**

<b>Βήμα Πρώτο</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Επιλογή οποιουδήποτε SSRI με επίπεδο σύστασης 1 μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή.</li> <li>Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες)</li> <li>Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 1-2 έτη και επανεκτίμηση</li> </ul>
<b>Βήμα Δεύτερο</b> (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αλλαγή σε άλλο SSRI</li> <li>Αλλαγή σε κλομιπραμίνη</li> <li>Αλλαγή σε βενλαφαξίνη</li> <li>Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί</li> </ul>

<b>Βήμα Τρίτο</b> (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Προσθήκη Ρισπεριδόνης</li> <li>• Προσθήκη άλλου άτυπου αντιψυχωτικού</li> <li>• Επαύξηση SSRI με μιρταζαπίνη</li> <li>• Επαύξηση με σταθεροποιητικό</li> </ul>
<b>Σημείωση:</b>	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωστικής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

## 4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Ίσως ο σημαντικότερος περιορισμός των τεκμηρίων, στις οποίες βασίζονται αυτές οι οδηγίες, είναι η αδυναμία σαφούς ταξινόμησης των διαφόρων παρεμβάσεων ως προς την θεραπευτική αποτελεσματικότητά τους και την ανοχή τους. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των SSRIs και της κλομιπραμίνης, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 3.2.1. Η μετα-ανάλυση δικτύων (Skarlinakis et al. 2015), επιβεβαιώνει κάποιες παλαιότερες μελέτες ότι η κλομιπραμίνη έχει την τάση να παρουσιάζει λίγο υψηλότερη αποτελεσματικότητα, αλλά το μέγεθος του αποτελέσματος και τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν είναι τέτοια που να μπορούν να αλλάξουν τις παρούσες οδηγίες, αν λάβει κανείς υπόψη και το προφίλ ανοχής. Με δεδομένη, ωστόσο, την συχνή μικρή ανταπόκριση των ασθενών με ΙΨΔ, η κλομιπραμίνη πρέπει να είναι από τις κύριες επόμενες επιλογές των ειδικών.

## 4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Τα περισσότερα από τα φάρμακα που περιγράφονται σε αυτές τις οδηγίες είναι ευρέως διαθέσιμα και σχετικά χαμηλού κόστους (ιδιαίτερα αυτά που αφορούν τη μονοθεραπεία). Υπάρχει, επίσης, σημαντική εμπειρία των ιατρών από την χρήση τους σε άλλες ενδείξεις, και κυρίως στην κατάθλιψη. Έτσι, η επιτροπή των οδηγιών δεν θεωρεί ότι υπάρχουν σημαντικά εμπόδια για την τοπική εφαρμογή. Η μικρή εμπειρία, ωστόσο, στην εφαρμογή ειδικών ψυχοθεραπειών (συμπεριφορικού ή γνωστικού - συμπεριφορικού τύπου) επισημαίνεται ιδιαίτερα και θα πρέπει να γίνουν κατάλληλα βήματα ώστε να αντιμετωπιστούν (κατάλληλη εκπαίδευση, δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για τη βέλτιστη αντιμετώπιση της ΙΨΔ και άλλων διαταραχών άγχους).

## 4.4 Τελικά Συμπεράσματα

Η ΙΨΔ είναι μια νόσος με μεγάλη ποικιλομορφία, η οποία χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική επιδείνωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του πάσχοντα και των οικείων του. Η διάγνωσή της μπορεί να αργήσει είτε λόγω της δυσκολίας των ίδιων των ασθενών να αποκαλύψουν τα συμπτώματά τους, είτε λόγω χαμηλής αναγνώρισης των συμπτωμάτων από τους ιατρούς, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει κατάθλιψη. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές που έχουν τεκμηριώσει τη βραχυπρόθεσμη, τουλάχιστον, αποτελεσματικότητα. Πέρα από τη φαρμακευτική αντιμετώπιση οι ιατροί θα πρέπει να σκεφτούν την προσθήκη ειδικών ψυχοθεραπειών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μερικής ύφεσης. Για την αντιμετώπιση ανθεκτικών περιπτώσεων, μπορεί να χρειαστεί παραπομπή σε κέντρα με εξειδικευμένο προσωπικό. Υπάρχει ανάγκη στην Ελλάδα για τη δημιουργία τέτοιων κέντρων αλλά και την καλύτερη εκπαίδευση των ιατρών στην πολύπλευρη αντιμετώπιση της ΙΨΔ.



## Βιβλιογραφία

1. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Merette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull* 2011; 37:811-821.
2. Ahmari SE, Spellman T, Douglass NL, Kheirbek MA, Simpson HB, Deisseroth K, Gordon JA, Hen, R. Repeated cortico-striatal stimulation generates persistent OCD-like behavior. *Science* 2013; 340:1234-1239.
3. Albert U, Aguglia E, Maina G, et al. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1004-1009
4. Alonso P, Segalas C, Real E, Pertusa A, Labad J, Jimenez-Murcia S, Jaurrieta N, Bueno B, Vallejo J, Menchon JM. Suicide in patients treated for obsessive-compulsive disorder: a prospective follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 124:300-308.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1st ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1952.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2nd ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1968.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.
9. Anthony JC, Folstein M, Romanoski AJ, Von Korff MR, Nestadt GR, Chahal R, Merchant A, Brown CH, Shapiro S, Kramer M, et al. Comparison of the lay Diagnostic Interview Schedule and a standardized psychiatric diagnosis. Experience in eastern Baltimore. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:667-675.
10. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, Christmas DM, Davies S, Fineberg N, Lidbetter N, Malizia A, McCrone P, Nabarro D, O'Neill C, Scott J, van der Wee N, Wittchen HU. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403-433.
11. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9:248-312.
12. Berlin HA, Koran LM, Jenike MA, Shapira NA, Chaplin W, Pallanti S, Hollander E. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):716-21.
13. Berrios GE. Obsessions and Compulsions. In *The History of Mental Symptoms: Descriptive Psychopathology Since the Nineteenth Century*. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
14. Berrios GE. Our knowledge of anancasm (psychic compulsive states). *Hist Psychiatry* 2003; 14:113-28.
15. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33:587-595.
16. Bloch MH, Craiglow BG, Landeros-Weisenberger A, Dombrowski PA, Panza KE, Peterson BS, Leckman JF. Predictors of early adult outcomes in pediatric onset obsessive-compulsive disorder. *Pediatrics*. 2009; 124:1085-1093.

17. Bloch MH, Green C, Kichuk SA, Dombrowski PA, Wasyluk S, Billingslea E, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Goodman WK, Leckman JF, Coric V, Pittenger C. Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2013; 30:716-22
18. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1532-1542.
19. Brunetti PM. A Prevalence survey of mental disorders in a rural commune in Vaucluse. *Acta Psychiatr Scand* 1964; 40:323-358.
20. Bystritsky, A., Ackerman, D.L., Rosen, R.M., Vapnik, T., Gorbis, E., Maidment, K.M., Saxena, S. (2004). Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 65, 565-568
21. Canals J, Domenech E, Carbajo G, Blade J. Prevalence of DSM-III-R and ICD- 10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:287-294.
22. Catapano F, Perris F, Masella M, Rossano F, Cigliano M, Magliano L, Maj M. Obsessive compulsive disorder: a 3-year prospective follow-up study of patients treated with serotonin reuptake inhibitors OCD follow-up study. *J Psychiatr Res* 2006; 40:502-510.
23. Clomipramine Collaborative Study Group (CCSG). Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:730-738
24. Coryell W. Obsessive-compulsive disorder and primary unipolar depression. Comparisons of background, family history, course, and mortality. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169:220-224.
25. Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Stangl DK, Tweed DL, Erkanli A, Worthman CM. The Great Smoky Mountains Study of Youth. Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1129-1136.
26. Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. Quality of life and anxiety disorders: a population study. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193:196-202.
27. De Graaf R, Bijl RV, Ravelli A, Smit F, Vollebergh WA. Predictors of first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:303-313.
28. Dell'Osso B, Benatti B, Buoli M, Altamura AC, Marazziti D, Hollander E, Fineberg N, Stein DJ, Pallanti S, Nicolini H, Van Ameringen M, Lochner C, Hranov G, Karamustafalioglu O, Hranov L, Menchon JM, Zohar J. The influence of age at onset and duration of illness on long-term outcome in patients with obsessive compulsive disorder: a report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23:865-871.
29. Denys D, Tenney N, van Megen HJ, de Geus F, Westenberg HG. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 2004; 80:155-162.
30. Denys D, van der Wee N, van Megen H, et al. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:568-575
31. do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, Pauls DL. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 136B:92-97.
32. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Apr;16(3):557-74
33. Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders - a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 123:9-16
34. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, Venditto TA, Rasmussen SA. Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154:271-273.

35. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:373-379.
36. Eisen JL, Sibrava NJ, Boisseau CL, Mancebo MC, Stout RL, Pinto A, Rasmussen SA. Five-year course of obsessive-compulsive disorder: predictors of remission and relapse. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:233-239.
37. Faravelli C, Abrardi L, Bartolozzi D, Cecchi C, Cosci F, D'Adamo D, et al. The Sesto Fiorentino study: background, methods and preliminary results Lifetime prevalence of psychiatric disorders in an Italian community sample using clinical interviewers. *Psychother Psychosom* 2004; 73:216-225.
38. Fineberg NA, Brown A, Reghunandan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012; 15:1173-1191.
39. Fineberg NA, Chamberlain SR, Hollander E, Boulougouris V, Robbins TW. Translational approaches to obsessive-compulsive disorder: from animal models to clinical treatment. *Br J Pharmacol* 2011; 164:1044-1061.
40. Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17: 430-439.
41. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg CZ, Kalikow K, Sceery W, Shaffer D. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27:764-71.
42. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:90-96.
43. Fontenelle LF, Hasler G. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1-15.
44. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:327-337.
45. Gava I, Barbui C, Aguglia E, Carlino D, Churchill R, De Vanna M, McGuire HF. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005333.
46. Geller DA, Biederman J, Faraone S, Agranat A, Craddock K, Hagermoser L, Kim G, Frazier J, Coffey BJ. Developmental aspects of obsessive compulsive disorder: findings in children, adolescents, and adults. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189:471-477.
47. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Jan;52(1):53-60
48. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*2005; 134B:13-19.
49. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:331-335.
50. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001; 179:324-329.
51. Hollander E, Stein DJ, Fineberg NA, Marteau F, Legault M. Quality of life outcomes in patients with obsessive-compulsive disorder: relationship to treatment response and symptom relapse. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:784-792.
52. Jakubovski E, Diniz JB, Valerio C, Fossaluza V, Belotto-Silva C, Gorenstein C, Miguel E, Shavitt RG. Clinical predictors of long-term outcome in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2013; 30:763-772.
53. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1094-1099.

54. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14.
55. Khan A, Leventhal RM, Khan S, Brown WA. Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *J Affect Disord* 2002; 68:183-190.
56. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:311-317.
57. Khanna S, Kaliaperumal VG, Channabasavanna SM. Clusters of obsessive-compulsive phenomena in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1990; 156:51-54.
58. Kobak KA, Taylor LV, Bystritsky A, Kohlenberg CJ, Greist JH, Tucker P, Warner G, Futterer R, Vapnik T. St John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20:299-304
59. Koran L, Simpson H. Practice guidelines for the treatment of patients with obsessive - compulsive disorder (Guideline Watch - March 2013). Available from: [http://www.psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf](http://www.psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf)
60. Koran LM, Bromberg D, Hornfeldt CS, Shepski JC, Wang S, Hollander E. Extended-release fluvoxamine and improvements in quality of life in patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2010; 51:373-379.
61. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH, Aboujaoude EN. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005 Apr;66(4):515-20.
62. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (Suppl 7):5-53.
63. Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1995; 34:117-120.
64. Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Jaurrieta N, Leckman JF, Vallejo J. Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress Anxiety* 2008; 25:832-838.
65. Lack CW, Storch EA, Keeley ML, Geffken GR, Ricketts ED, Murphy TK, Goodman WK. Quality of life in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: base rates, parent-child agreement, and clinical correlates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009; 44:935-942.
66. LaSalle VH, Cromer KR, Nelson KN, Kazuba D, Justement L, Murphy DL. Diagnostic interview assessed neuropsychiatric disorder comorbidity in 334 individuals with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2004; 19:163-173.
67. Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, Saxena S, et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety* 2010; 27:507-527.
68. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry* 1996; 169:101-107.
69. Macy AS, Theo JN, Kaufmann SC, Ghazzaoui RB, Pawlowski PA, Fakhry HI, Cassmassi BJ, IsHak WW. Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr* 2013; 18:21-33.
70. Mancebo MC, Boisseau CL, Garnaat SL, Eisen JL, Greenberg BD, Sibrava NJ, Stout RL, Rasmussen SA. Long-term course of pediatric obsessive-compulsive disorder: 3 years of prospective follow-up. *Compr Psychiatry* 2014; 55:1498-1504.
71. Marazziti D, Consoli G. Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Feb;11(3):331-43

72. March JS, Leonard HL. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1265-1273.
73. Marcks BA, Weisberg RB, Dyck I, Keller MB. Longitudinal course of obsessive-compulsive disorder in patients with anxiety disorders: a 15-year prospective follow-up study. *Compr Psychiatry* 2011; 52:670-677.
74. Marks IM, Stern RS, Mawson D et al. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 1980; 136:1-25.
75. Masi G, Millepiedi S, Perugi G, Pfanner C, Berloffia S Pari C, Mucci M, Akiskal HS. A naturalistic exploratory study of the impact of demographic, phenotypic and comorbid features in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology* 2010; 43:69-78.
76. Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, Rasmussen SA, Jenike MA. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:263-268.
77. Mathis MA, Alvarenga Pd, Funaro G, Torresan RC, Moraes I, Torres AR, Zilberman ML, Hounie AG. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33:390-399.
78. Micali N, Heyman I, Perez M, Hilton K, Nakatani E, Turner C, Mataix-Cols D. Long-term outcomes of obsessive-compulsive disorder: follow-up of 142 children and adolescents. *Br J Psychiatry* 2010; 197:128-134.
79. Milad MR, Rauch SL. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci* 2012; 16:43-51.
80. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, et al. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16:75-86
81. Montgomery SA. Clomipramine in obsessional neurosis: a placebo-controlled trial. *Pharmacological Medicine* 1980; 1:189-192
82. Mowla A, Khajeian AM, Sahraian A, Chohedri AH, Kashkoli F. Topiramate Augmentation in Resistant OCD: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *CNS Spectr*. 2010 Nov;15(11):613-7.
83. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Scimeca G, Romeo VM, Santoro V, Settineri S, Spina E, Zoccali RA. Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Apr;31(2):174-9.
84. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder CG31. National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 2005.
85. Nelson E, Rice J. Stability of diagnosis of obsessive-compulsive disorder in the Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Psychiatry* 1997; 154:826-831.
86. Nestadt G, Bienvenu OJ, Cai G, Samuels J, and Eaton, WW. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:358-363.
87. Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF. Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2007; 27:572-581.
88. Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, Cantisani A, Pellegrini M. Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications. *Front Psychiatry* 2011; 2:70.
89. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15:410-424.
90. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:76-84.
91. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Lenzi P, Ravagli S, Cassano GB. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 1997; 46:15-23.

92. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995;166:424-443
93. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, Murphy DL. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Aug;11(4):242-8
94. Pinto A, Mancebo MC, Eisen JL, Pagano ME, Rasmussen SA. The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: clinical features and symptoms of the sample at intake. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:703-711.
95. Pollitt J. Natural history of obsessional states; a study of 150 cases. *Br Med J* 1957; 15012:194-198.
96. Rachman S. A cognitive theory of obsessions. *Behav Res Ther* 1997; 35:793-802.
97. Rapaport MH, Clary C, Fayyad R, Endicott J. Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1171-1178.
98. Rapoport JL, Inoff-Germain G, Weissman MM, Greenwald S, Narrow WE, Jensen PS, Lahey BB, Canino G. Childhood obsessive-compulsive disorder in the NIMH MECA study: parent versus child identification of cases. *Methods for the Epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders. J Anxiety Disord* 2000; 14:535-548.
99. Rasmussen S, Eisen J. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. In Jenike, MA et al., eds., *Obsessive compulsive disorders: Practical management.* Mosby, New York, 1998.
100. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:10-13.
101. Roberts J, Lenton P, Keetharuth AD, Brazier J. Quality of life impact of mental health conditions in England: results from the adult psychiatric morbidity surveys. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12:6.
102. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, Regier DA. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:949-958.
103. Rosa-Alcazar AI, Sanchez-Meca J, Gomez-Conesa A, Marin-Martinez F. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2008 Dec;28(8):1310-25.
104. Rudin E. Beitrag zur frage der zwangskrankheit insbesondere ihre editaren beziehungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1953; 191:14-54.
105. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 2010; 15:53-63.
106. Salkovskis PM. Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. *Behav Res Ther* 1985; 23:571-583.
107. Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, de Graaf R, Asmundson GJ, ten Have M, Stein MB. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1249-1257.
108. Shapira, N.A., Ward, H.E., Mandoki, M., Murphy, T.K., Yang, M.C., Blier, P., Goodman, W.K. (2004). A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 55, 553-555.
109. Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, Huppert JD, Cahill S, Maher MJ, McLean CP, Bender J Jr, Marcus SM, Williams MT, Weaver J, Vermes D, Van Meter PE, Rodriguez CI, Powers M, Pinto A, Imms P, Hahn CG, Campeas R. Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013 Nov;70(11):1190-9.
110. Skapinakis P et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of

- obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults (HTA 10/104/41). Submitted to Health Technol Assess 2015.
111. Skapinakis P, Bellos S, Koupidis S, Grammatikopoulos I, Theodorakis PN, Mavreas V. Prevalence and sociodemographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population of Greece. *BMC Psychiatry* 2013; 13:163.
  112. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:79-93.
  113. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:121-7.
  114. Solyom L and Sookman D. A comparison of clomipramine hydrochloride (Anafranil) and behaviour therapy in the treatment of obsessive neurosis. *J Int Med Res* 1977; Suppl 5:49-61.
  115. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD001765
  116. Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:701-711
  117. Stein DJ, Koen N, Fineberg N, Fontenelle LF, Matsunaga H, Osser D, Simpson HB. A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14:211-219.
  118. Stein MB, Forde DR, Anderson G, Walker JR. Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal. *Am J Psychiatry* 1997 154:1120-1126.
  119. Sterk B, Lankreijer K, Linszen DH, de Haan L. Obsessive-compulsive symptoms in first episode psychosis and in subjects at ultra high risk for developing psychosis; onset and relationship to psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45:400-406.
  120. Stewart SE, Geller DA, Jenike M, Pauls D, Shaw D, Mullin B, Faraone SV. Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110:4-13.
  121. Storch EA, Bussing R, Jacob ML, Nadeau JM, Crawford E, Mutch PJ, Mason D, Lewin AB, Murphy TK. Frequency and Correlates of Suicidal Ideation in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2014 Mar 29 [Epub ahead of print].
  122. Subramaniam M, Abidin E, Vaingankar JA, Chong SA. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, correlates, help-seeking and quality of life in a multiracial Asian population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47: 2035-2043.
  123. Subramaniam M, Soh P, Vaingankar JA, Picco L, Chong SA. Quality of life in obsessive-compulsive disorder: impact of the disorder and of treatment. *CNS Drugs* 2013; 27:367-383.
  124. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:335-41.
  125. Swets M, Dekker J, van Emmerik-van Oortmerssen K, Smid GE, Smit F, de Haan L, Schoevers RA. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. *Schizophr Res* 2014; 152:458-468.
  126. Taylor S. Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clin Psychol Rev*, 31 (2011), 1361-1372.
  127. ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S, Verdurmen J, van 't Land H, Vollebergh W, Beekman A. Incidence and course of suicidal ideation and suicide attempts in the general population. *Can J Psychiatry* 2009; 54(:824-833).

128. Thoren P, Asberg M, Cronholm B, et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1281-1285
129. Torres AR, Lima MCP. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a review. *Rev bras psiquiatr* 2005; 27:237-242.
130. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, Jenkins R, Lewis G, Meltzer H, Singleton N. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1978-1985.
131. Torres AR, Ramos-Cerqueira AT, Ferrao YA, Fontenelle LF, do Rosario MC, Miguel EC. Suicidality in obsessive-compulsive disorder: prevalence and relation to symptom dimensions and comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:17-26.
132. Torresan RC, Ramos-Cerqueira AT, Shavitt RG, do Rosario MC, de Mathis MA, Miguel EC, Torres AR. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2013; 209:186-195.
133. Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Waller JL, Addy CL, McKeown RE, Jackson KL, Cuffe SP. Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 898-906.
134. Van Dael F, van Os J, de Graaf R, ten Have M, Krabbendam L, Myin-Germeys I. Can obsessions drive you mad? Longitudinal evidence that obsessive-compulsive symptoms worsen the outcome of early psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123:136.
135. van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8:450-458.
136. Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, Kasius MC. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:329-336.
137. Vivan Ade S, Rodrigues L, Wendt G, Bicca MG, Cordioli AV. Quality of life in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013; 35:369-374.
138. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241:247-258.
139. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. World Health Organization, Geneva, 1993.
140. Yaryura-Tobias JA and Neziroglu FA. Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:653-4
141. Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL, Apter A, Bleich A, Kron S, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1057-1061.



