

Il problema delle ricadute nel Disturbo da Attacco di Panico dopo il termine di un trattamento

The problem of relapses in Panic Disorder after the end of a treatment

LUCIA PALAZZO, MASSIMO BIONDI

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica,
Servizio di Medicina Psicosomatica e Psicofarmacologia Clinica
Università di Roma, La Sapienza

RIASSUNTO. Una significativa percentuale di pazienti affetti da Disturbo da Attacco di Panico (DAP), in remissione alla fine di un trattamento, ricade durante il follow-up o a distanza di tempo. Questo studio offre una panoramica sui risultati nel lungo termine dei trattamenti sia farmacologici sia psicoterapici utilizzati nel DAP, attraverso una revisione degli studi di follow-up esistenti in letteratura. Sono stati selezionati gli studi a lungo termine, degli ultimi 11 anni, con almeno 6 mesi di follow-up. Gli studi mostrano che gli attuali trattamenti hanno ottimi risultati a breve termine (entro 6 mesi circa), ma i dati di esito a distanza (anni) suggeriscono che il DAP con agorafobia sia una condizione di gravità erroneamente sottovalutata per la compromissione a distanza e il rischio di ricadute molto elevato. La psicoterapia cognitivo-comportamentale sembra avere un effetto protettivo dimostrato nel lungo termine con le più alte percentuali di risoluzione, sebbene restino da chiarire possibili *bias* di selezione ed autoselezione dei pazienti. Viene inoltre discussa l'importanza di quei fattori in grado di predire il rischio di successive ricadute all'inizio di un trattamento in modo da poterli riconoscere e trattare con maggiore efficacia.

PAROLE CHIAVE: Disturbo da Attacco di Panico (DAP), follow-up, psicoterapia, farmacoterapia, SSRI, tricyclics, IMAO, terapia integrata, ricaduta, predittori di esito.

SUMMARY. A significant rate of patients with Panic Disorder, in remission at the end of a treatment, relapses during the follow-up. This study offers an overview on the long-term outcomes of both pharmacologic and psychotherapeutic treatments for Panic Disorder, reviewing the follow-up studies existing in the literature. The long-term studies, from the last 11 years, with at least 6 months of follow-up were been selected. Many studies show that the present treatments have good results in short-term (within 6 months), but the out-come data in the long-term (years) suggest that Panic Disorder with agoraphobia is a erroneously underestimated condition, being very high the relapse risk with a consequent important disability lasting in time. The cognitive-behavioral therapy seems to have a long-term protective effect providing better and lasting results in time, though possible selection bias in that patients need further studies. It's also discussed the importance of that factors which could at the start of a treatment predict the risk of following relapses.

KEY WORDS: Panic Disorder, follow-up, psychotherapy, SSRI, tricyclics, MAOI, combined treatment, relapse, outcome predictors.

INTRODUZIONE

Il Disturbo da Attacco di Panico (DAP) si manifesta tipicamente tra i 20 e i 35 anni, con un'età media d'insorgenza intorno ai 25 anni e con deviazioni stan-

dard intorno a 6-9 anni (1). La prevalenza nell'arco della vita del DAP è simile in tutti i paesi del mondo variando tra l'1.6% ed il 2.2%, e circa il 10% della popolazione riporta almeno una volta nel corso della vita un attacco di panico (2). I dati di prevalenza in un

anno sono tra l'1% e il 2%. Le donne sono da 2 a 3 volte più colpite degli uomini a seconda se sia rispettivamente assente o presente agorafobia (3).

Nel limitare e nel compromettere il funzionamento psicosociale e lavorativo del soggetto affetto da DAP risulta evidente, al di là degli stessi attacchi di panico, il ruolo fondamentale svolto dall'agorafobia, che costituisce il sintomo intercritico più frequente e più grave. Circa da un terzo a metà degli individui con diagnosi di DAP, in campioni comunitari, presenta anche agorafobia, mentre nei campioni clinici si osserva una frequenza molto più elevata di agorafobia arrivando fino all'85-95% dei soggetti con diagnosi di DAP (3). A complicare la gestione clinica di questi pazienti è il riscontro della frequente comorbidità con altri disturbi psichiatrici. Paradossalmente si potrebbe affermare che il panico è molto più spesso osservato insieme ad altri disturbi che non da solo. In particolare, dal 50% al 65% dei pazienti affetti da DAP presentano un concomitante disturbo depressivo maggiore (3), la cui codiagnosi è associata ad un'aumentata frequenza dei tentativi di suicidio (4). Il disturbo d'ansia generalizzato è stato riscontrato nel 25% dei soggetti con DAP (3); un sottogruppo di questi individui cerca di contenere la propria ansia facendo uso di alcolici, droghe (cocaina, marijuana) e alcuni di loro svilupperanno poi un disturbo correlato a sostanze; in questi soggetti il rischio di danno funzionale, sociale e familiare è naturalmente aumentato (5). È assai comune la tendenza all'uso cronico o subcontinuo di ansiolitici con possibili quadri di dipendenza psicologica. È comune anche la comorbidità con altri disturbi d'ansia, specialmente negli ambienti clinici e negli individui con agorafobia più grave: la fobia sociale è diagnosticabile nel 15-30% degli individui con DAP; il disturbo ossessivo-compulsivo nell'8-10%; la fobia specifica nel 10-20%. Anche il disturbo d'ansia di separazione nell'infanzia è risultato essere associato con questo disturbo (3).

Un ulteriore aspetto problematico del trattamento del DAP è la presenza di un sottogruppo di pazienti farmacofobici, che non riescono ad assumere un trattamento consigliato, né a seguire le prescrizioni di una terapia cognitivo-comportamentale. Inoltre questi pazienti tollerano anche molto meno gli effetti collaterali dei farmaci, e generalmente hanno bisogno di continue rassicurazioni per poterli assumere.

Negli individui nei quali il DAP è stato mal diagnosticato o mal trattato, la convinzione di soffrire di una malattia nascosta e pericolosa per la vita può condurre ad un'ansia cronica, debilitante e ad eccessive visite presso i presidi ospedalieri. Quest'andamento può essere distruttivo sia dal punto di vista emozionale che finanziario (3). È importante, dunque, diagnosticare

tempestivamente questo disturbo e programmare un appropriato intervento terapeutico che, controllando gli attacchi di panico, i livelli d'ansia, l'evitamento fobico e gli eventuali disturbi psichiatrici associati, possa limitare l'altrimenti inevitabile peggioramento della qualità di vita del soggetto.

SCELTE TERAPEUTICHE DISPONIBILI

La letteratura è abbondante di studi in cui viene provata l'efficacia, nel breve termine, di diversi trattamenti oggi disponibili. Si sono dimostrati efficaci trattamenti sia esclusivamente farmacologici, sia esclusivamente psicoterapici, sia trattamenti in cui psicoterapia e farmacoterapia siano state opportunamente integrate fra loro.

Farmacoterapia: risultati a breve termine

Tra le diverse classi farmacologiche, gli antidepressivi (AD) sono, ormai da molti anni, diffusamente riconosciuti efficaci nel trattamento del DAP. Oggi gli inibitori selettivi della recaptazione della serotonina (SSRI) – la paroxetina in particolare è stata oggetto di diverse indagini – sono considerati dalle linee guida nazionali e internazionali ormai farmaci di prima scelta, seguiti da venlafaxina e triciclici (imipramina, clomipramina, desimipramina, ecc.), dalle benzodiazepine (BDZ) ad alta potenza (alprazolam, clonazepam) e dagli Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi (IMAO; fenelzina, tranilcipromina) (1,2,6,7). Numerosi studi presenti in letteratura provano un'ottima efficacia a breve termine degli SSRI nel DAP e la loro buona tollerabilità da parte dei pazienti, sebbene in alcuni casi sia stata descritta una sindrome di sospensione, di breve durata e tendente ad autorisolversi spontaneamente (1,6,8-10). Tenuto conto dei tempi di latenza necessari affinché si manifesti una risposta terapeutica agli AD, le BDZ, che con il loro meccanismo d'azione determinano un rapido controllo della sintomatologia ansiosa, vengono spesso inizialmente utilizzate come primo agente per il trattamento del DAP, mentre un farmaco serotoninergico viene lentamente portato a una dose terapeutica (1,2,6,7,11-13). La riserva maggiore riguardo all'utilizzo delle BDZ nel DAP, tenendo presente gli elevati dosaggi richiesti in questo disturbo, è quella relativa al rischio di dipendenza (soprattutto psicologica), di sedazione, di alterazioni cognitive e psicomotorie, e, in alcuni soggetti, di abuso (soprattutto dopo un uso protratto) (1,2,6). I farmaci triciclici, nonostante in diversi studi controllati sia sta-

ta dimostrata l'efficacia della clomipramina e dell'imipramina, sono meno utilizzati rispetto agli SSRI perché, alle dosi terapeutiche necessarie nel DAP, presentano generalmente effetti collaterali mal tollerati, sebbene alcuni di essi siano destinati a sfumare e a ridimensionarsi nettamente durante il proseguimento della terapia (2,6,7). L'uso degli IMAO è stato limitato per la necessità di restrizioni di carattere dietetico, soprattutto da quando sono disponibili gli SSRI (2,6,7,14,15). Esistono in letteratura alcuni studi preliminari sull'efficacia nel DAP di altre molecole quali la mirtazapina, il nefazodone, la moclobemide, da cui non è ovviamente possibile trarre conclusioni a riguardo (6). Inoltre alcune indagini, seppur effettuate in maniera preliminare su un ristretto numero di pazienti seguiti per brevi periodi di tempo, sembrano indicare una certa efficacia nel DAP degli anticonvulsivanti, soprattutto il valproato, mentre per la carbamazepina vengono riportati dati contrastanti (1).

Secondo alcuni studi, nei casi di DAP rispondenti al trattamento, la durata della cura non deve mai scendere al di sotto di 18-24 mesi, se non a rischio elevato di recidiva (6,11). Il trattamento a lungo termine per il DAP è considerato, da alcuni autori, necessario, efficace e sicuro. Gli SSRI nel caso di trattamenti a lungo termine sono ancora i farmaci più utilizzati, per la loro buona tollerabilità, per la loro sicurezza e perché non creano dipendenza (16). Va sottolineato che la larga maggioranza di dati relativi all'efficacia di questi farmaci è però documentata in trial di 3-4 mesi, con poche informazioni disponibili a distanze ulteriori.

Psicoterapie: risultati a breve termine

Tra le psicoterapie, la psicoterapia cognitivo-comportamentale è quella che ha la maggiore dimostrazione di efficacia nel trattamento del DAP (1,2,6). Nella pratica clinica ci risulta che siano utilizzate, non solo in Italia, anche altri tipi di psicoterapie ma i dati pubblicati a riguardo sono assai scarsi. L'efficacia clinica della psicoterapia cognitivo-comportamentale è supportata da un buon numero di studi (17-20), e, almeno a breve termine, sembra essere globalmente equivalente a quella della farmacoterapia (21), sebbene alcuni lavori abbiano documentato di volta in volta una superiorità della terapia cognitivo-comportamentale sulla farmacoterapia (17,22) o, viceversa, della farmacoterapia sulla terapia cognitivo-comportamentale (23).

La terapia cognitivo-comportamentale può essere condotta singolarmente o in gruppo, mediamente con una seduta ogni settimana per circa 12 settimane e con

l'assegnazione di esercizi da fare a casa. Pur essendo considerata una terapia in genere accettata e sicura, tuttavia, l'esposizione a stimoli fobici può, in alcuni casi, aumentare oltremodo l'ansia; questo risultato potrebbe essere considerato come una reazione avversa. Circa il 10%-30% dei pazienti non è in grado di affrontare l'esposizione a stimoli fobici (17,18).

Terapia integrata: risultati a breve termine

Considerando i vantaggi e i limiti relativi ad entrambe i tipi di trattamento, spesso il miglior piano terapeutico per un dato paziente comporta, nella pratica clinica, una combinazione sinergica di farmaci e di psicoterapia. Un trattamento di tipo associato, psicoterapico e farmacoterapico sembrerebbe la modalità più diffusa nella pratica clinica, almeno in Italia, sebbene non esistano studi formali a riguardo. Diverse situazioni limitano, infatti, la proposta di un intervento psicoterapico rigoroso: la disponibilità, il livello di motivazione e la capacità di *insight* del paziente; la presenza di terapeuti preparati; la lunghezza delle liste d'attesa; la distanza dalla propria abitazione (problema gravissimo per un agorafobico e che presuppone una partecipazione attiva da parte del paziente e spesso anche il coinvolgimento dei familiari); il costo delle sedute in ambito privato e la ridotta disponibilità in ambito del SSN. Di particolare rilievo per il DAP è anche la necessità di portare sollievo al paziente in tempi brevi, aiuto che gli ansiolitici e gli AD sono in grado di produrre in modo ottimale. In particolare la tecnica per esposizione può risultare insopportabile per alcuni soggetti che, come già accennato, abbandonano pertanto la terapia. Dall'altra parte la terapia farmacologica pur essendo diffusamente disponibile, meno costosa, meno impegnativa, e con un'azione terapeutica più rapida rispetto alle psicoterapie, comporta, a seconda delle classi di psicofarmaci utilizzati, uno specifico spettro di reazioni avverse, che per un certo numero di pazienti sono causa di abbandono o di sospensione della terapia, oltre che di disagi e di costi aggiuntivi. Le terapie combinate tendono a colmare queste possibili difficoltà. Tale prospettiva di superamento può essere fondata sulla concezione di una biologia della psicoterapia, così come esistono una biologia delle emozioni e della reattività psiconeurobiologica nello stress, ad esempio integrando la prospettiva cognitiva con quella biologica (24-26). Eventi psicologici possono essere trasdotti in modificazioni biologiche, che vanno da variazioni dei livelli plasmatici di ormoni, a modificazioni dell'assetto recettoriale, fino alla modulazione dell'espressione genica (27,28).

Le opinioni riguardanti la terapia integrata sono fra loro contrastanti: secondo alcuni psicoterapeuti, soprattutto dell'area psicodinamica, è inopportuno l'impiego contemporaneo di farmaci in quanto ritengono che essi possano interferire con il lavoro psicoterapeutico. Secondo altri, invece, i farmaci antipánico in alcuni casi permettono una psicoterapia altrimenti impossibile. I farmaci, infatti, aumenterebbero la compliance del paziente alla psicoterapia, riducendo prontamente la frequenza degli attacchi di panico e l'ansia associata all'esposizione (29). A sua volta la psicoterapia può avere un ruolo importante nel migliorare la compliance al trattamento farmacologico (24).

Attualmente, nella pratica clinica, vi è una diffusa accettazione dell'uso combinato di farmaci e psicoterapia. Inoltre, pazienti resistenti alla farmacoterapia possono trarre vantaggi dalla terapia cognitivo-comportamentale (11,30,31) e, viceversa, pazienti che non hanno risposto a una psicoterapia cognitivo-comportamentale possono beneficiare dell'aggiunta di un SSRI (32).

STUDI DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: RISCHIO DI RICADUTE

Dalla letteratura appare dunque evidente l'efficacia che varie terapie, sia psicofarmacologiche che psicoterapiche, hanno nel trattamento in acuto del DAP. Ma se risulta evidente l'efficacia a breve-medio termine dimostrata dalle diverse terapie oggi disponibili, altrettanto evidente appare il problema costituito dal significativo rischio di ricadute dopo la sospensione del trattamento: i benefici ottenuti nel breve termine vengono, infatti, perduti nel tempo in una consistente parte dei casi trattati. Le ricadute determinano ovvie implicazioni sulla già compromessa qualità di vita del paziente, in cui il disagio psicosociale, lavorativo, e a lungo andare economico, si perpetua e peggiora. Il nostro scopo è proprio quello di focalizzare l'attenzione su questo problematico aspetto della terapia del DAP attraverso una revisione degli studi di follow-up pubblicati negli ultimi 11 anni. In particolare, si vuole fornire una visione della reale entità del problema delle ricadute nel lungo termine, analizzandolo in relazione ai diversi tipi di trattamento utilizzati e ai diversi fattori di rischio, possibili fattori predittivi di ricadute, identificati dalla ricerca.

È però necessario fare alcune premesse. Innanzi tutto, la letteratura non è affatto ricca di studi in cui siano specificatamente indagati gli esiti nel lungo termine dei trattamenti effettuati, e decisamente povera di studi che prendano in considerazione un ampio pe-

riodo di follow-up dopo la sospensione di un trattamento (i periodi di osservazione sono nella maggior parte dei casi inferiori ai 2 anni). Inoltre, revisionando gli studi di follow-up esistenti, s'incontrano una serie di problemi metodologici dal momento che la letteratura non riporta sempre risultati fra loro confrontabili: in alcuni casi, infatti, si fa riferimento alla percentuale dei pazienti in remissione completa, in altri, invece, alla percentuale dei pazienti asintomatici o soltanto parzialmente sintomatici; negli studi in cui i pazienti vengono definiti "liberi dal panico", si fa riferimento all'assenza di un numero sufficiente di sintomi per soddisfare i criteri diagnostici del DSM-IV (3), ma non necessariamente all'assenza di tutti i sintomi di panico. Infine, in alcuni studi nel riportare i risultati non si tiene conto dei drop-out, o ancora non vengono chiaramente indicati se e quali trattamenti aggiuntivi i pazienti hanno ricevuto durante il corso del follow-up.

Nonostante queste difficoltà appare piuttosto evidente che il DAP rappresenta un disturbo con spiccata tendenza alle ricadute e alla cronicizzazione soprattutto in assenza (talvolta anche in presenza) di idonei trattamenti.

STUDI NATURALISTICI DI FOLLOW-UP

Al fine di avere una visione realmente clinica del decorso del DAP, l'osservazione naturalistica è uno strumento molto prezioso in quanto il campione di pazienti non selezionato, come nel caso dei trial farmacologici, è costituito anche da pazienti con grave sintomatologia, con disturbi in comorbidità e che spesso hanno già provato, senza successo, numerosi interventi. Studi naturalistici di follow-up su individui trattati in ambienti sanitari terziari suggeriscono che, 6-10 anni dopo il trattamento, circa il 30% degli individui sta bene, il 40-50% è migliorato o presenta sintomi sufficientemente lievi da non compromettere significativamente la propria vita, e il rimanente 20-30% ha gli stessi sintomi iniziali o è leggermente peggiorato (3). Dai risultati del Cross-National Collaborative Panic Study, su un ampio campione di oltre 360 pazienti, è stato realizzato un imponente follow-up di 4 anni che ha permesso di ottenere una fotografia del decorso del DAP. Alla luce di questi risultati, il 20% circa del campione (1 su 5) ha mostrato un andamento grave e poco rispondente alle terapie; un 30% circa (1 su 3) è risultato praticamente guarito e un 50% (1 su 2) ha mostrato un andamento ricorrente con una sintomatologia attenuata, ma subcronica (33). Noyes et al.

(1993), in un'indagine durata circa 83 mesi su 69 soggetti, hanno trovato che solo il 13% era completamente asintomatico, anche se in oltre la metà dei casi veniva registrato un miglioramento complessivo rispetto alle condizioni precedenti al trattamento (1). Keller et al. (1994), nel corso di un anno di osservazione, hanno riportato per 309 soggetti una bassa probabilità di remissione completa, sia per il DAP che per l'agorafobia (39 vs.17), mentre la probabilità di ricadute era pari a circa il 30% per entrambe le condizioni (1). Faravelli et al. (1995), in uno studio della durata di 5 anni su 99 pazienti, hanno registrato remissioni complete nel 37.5% dei soggetti, mentre circa il 60% dei casi presentava ricadute. Nell'11% dei pazienti il DAP-agorafobia mostrava un decorso ricorrente e nel 30% il periodo di buon equilibrio riferito non era superiore al 40% del tempo studiato (1).

Dalle varie indagini di follow-up, il decorso recidivante sembra tipico soprattutto del DAP. I miglioramenti e le remissioni registrate per l'agorafobia, infatti, seppure inferiori rispetto a quelli osservati per il DAP, tendono a perdurare nel tempo. Gli episodi critici di ansia si ripresentano in percentuali elevate anche dopo remissioni complete, mentre i miglioramenti delle condotte fobiche mostrano una maggiore stabilità. Verosimilmente gli attacchi di panico che compaiono durante le ricadute sono meno gravi e non raggiungono l'intensità e la frequenza necessarie per l'induzione di condotte di evitamento. È altresì possibile che l'attitudine ad affrontare le situazioni fobiche, una volta appresa, tenda a persistere, nonostante la ricomparsa di attacchi di panico (1).

Nella **Tabella 1** sono riportati sinteticamente i risultati di alcuni studi naturalistici dai quali è chiaramente evidenziabile l'andamento tendenzialmente cronico, recidivante e remittente, caratteristico del DAP. Le percentuali dei pazienti in remissione variano da un minimo del 12% a 5 anni di follow-up (41) ad un massimo del 38% a 3 anni di follow-up (36). È naturalmente maggiore la percentuale dei pazienti in remissione quando si prendono in considerazione periodi di follow-up più brevi, mentre con l'aumentare degli anni di follow-up la percentuale dei pazienti in remissione decresce con un andamento tendenzialmente lineare, come è possibile osservare dalla **Figura 1**.

Altrettanto evidente è come diminuisce la percentuale dei pazienti in remissione, alla fine del follow-up, quando l'agorafobia entra a far parte della costellazione dei sintomi con cui si manifesta il disturbo. La presenza di agorafobia si assocerebbe quindi a periodi più brevi di remissione sintomatologica (35-37,42).

Dalla maggior parte degli studi emerge un'importante compromissione funzionale del paziente che si

“cronicizza” insieme al disturbo nel corso degli anni (33,35), anche se un recente studio di 11 anni di follow-up (34) riporta risultati più incoraggianti a riguardo; in questo studio viene infatti sottolineato come, nonostante sia evidente il problema delle ricadute nel DAP, si possano comunque ottenere importanti miglioramenti nel tempo, sia per quanto riguarda il disturbo in sé, sia rispetto ai disagi che questo comporta.

In un altro recente studio naturalistico di 8 anni di follow-up si è osservato che i pazienti in remissione, alla fine del periodo di osservazione, erano migliorati soprattutto nei primi due anni, periodo in cui, quando presenti, si manifestano anche le ricadute. Da questo studio non sono emerse differenze di sesso nel decorso clinico e nella prognosi del DAP; tuttavia durante i primi due anni di follow-up i pazienti che presentavano ricadute erano per lo più uomini, tanto che negli anni successivi gli eventi di ricaduta sono risultati 3 volte più frequenti nelle donne rispetto agli uomini (43).

Particolari eventi esistenziali stressanti possono precedere una ripresa della sintomatologia. Talvolta le ricadute assumono un andamento stagionale, soprattutto in quei casi in cui concomitano disturbi dell'umore. In caso di ricaduta i pazienti rispondono solitamente alla ripresa del trattamento con il farmaco usato in precedenza ed è raro che si renda necessario il passaggio ad altri composti. Un nuovo tentativo di sospensione può essere intrapreso dopo un periodo di tempo variabile dai 3 ai 6 mesi (1).

In sintesi, dagli studi naturalistici di follow-up emerge la cronicità del DAP, su cui si alternano periodi di acuzie e periodi di remissione più o meno lunghi a seconda della presenza di fattori di rischio associati, primo fra tutti l'agorafobia. A riprova della cronicità del disturbo, i benefici terapeutici vengono tendenzialmente persi in questi pazienti in modo direttamente proporzionale all'aumentare degli anni di follow-up dopo la fine di un trattamento (**Figura 1**).

PSICOTERAPIA E PSICOFARMACOTERAPIA: STUDI DI FOLLOW-UP

I diversi studi naturalistici ci danno una fotografia del reale decorso del DAP, ma resta comunque da analizzare come questo decorso può in parte essere modificato dalla terapia somministrata. Nelle **Tablelle 2, 3 e 4** viene offerta una schematica revisione degli studi di follow-up esistenti in letteratura rispettivamente dopo trattamento psicofarmacologico, dopo trattamento psicoterapico e dopo trattamento integrato. Sono stati selezionati gli studi degli ultimi 11 anni con periodi di follow-up di almeno 6 mesi. Come già detto, questi

Tabella 1. Studi naturalistici

Autore	N° dei pazienti	Durata del follow-up (anni)	Esiti e commenti
Swoboda H, et al; 2003 (34)	34	11	Durante l'anno precedente al termine del follow-up il 66,7% non aveva manifestato attacchi di panico, durante il mese precedente l'87,5%, e nel 54% non era presente evitamento fobico. Il 90% non riportava significativi disagi nella vita familiare e lavorativa, mentre nella vita sociale questa percentuale si abbassava al 67%. La percentuale dei pz. in completa remissione era del 33%.
Carpiniello B, et al; 2002 (35)	85	3,4	La percentuale dei pazienti in remissione era del 38% in assenza di agorafobia e del 20,6% in presenza di agorafobia. Circa il 60% dei pazienti riportava una significativa difficoltà nello svolgere attività quotidiane. Il 72% dei pz. era ancora sotto trattamento farmacologico al termine del follow-up.
Toni C, et al; 2000 (36)	326, di cui solo 147 disponibili al follow-up	3	Al termine del periodo di osservazione 147 pz. (il 45,1%) erano ancora in trattamento farmacologico. Di quelli che avevano interrotto il trattamento il 38% era in remissione completa. Nel periodo di follow-up, il 67,1% dei pz. senza agorafobia e il 39% di quelli con agorafobia presentavano almeno una ricaduta.
Marchesi C, et al; 1997 (37)	49, 36 con agorafobia e 13 senza	1	Durante il periodo di follow-up, gli attacchi di panico scomparvero nel 75,5% dei pz. e nel 69,5% dei pz. con concomitante agorafobia scomparve l'evitamento agorafobico.
Lepola U, et al; 1996 (38)	55	6	Il 74% dei pz. non presentava attacchi di panico alla fine del follow-up. Il 18% dei pz. presentava Depressione Maggiore. L'11% dei pz. era divenuto a rischio di suicidio. 7 di questi pz. depressi erano divenuti alcolisti. Il 60% dei pz. continuava ad assumere farmaci alla fine del trattamento.
Cowley DS, et al; 1996 (39)	102 di cui 55 disponibili al follow-up	Da 1,3 a 5	Miglioramenti riguardanti la frequenza e la gravità degli attacchi di panico, l'evitamento fobico, i sintomi depressivi e la funzionalità globale. Solo il 10% dei pz. risultava essere asintomatico. Il 30% dei pz. era libero dal panico a 12 mesi, e il 28% alla fine del follow-up. Il 43% dei pz. aveva sperimentato almeno 3 attacchi di panico durante il periodo di follow-up.
Ehlers A; 1995 (40)	39 con DAP; 17 con DAP in remissione; 46 con sporadici attacchi di panico; 22 con fobie semplici; 45 controlli.	1	Il 92% dei pz. con DAP continuava a sperimentare attacchi di panico. Il 41% dei pz. con DAP, inizialmente in remissione, presentava una recidiva. I soggetti con sporadici attacchi di panico svilupparono più frequentemente DAP rispetto ai controlli (15% vs. 2%).
Faravelli C, et al; 1995 (41)	99	5	Solo il 12,12% dei pz. ha raggiunto una remissione stabile e completa dei sintomi. Nel 47,47% dei pz. ci sono stati miglioramenti ma non una guarigione (continuavano ad essere presenti sporadici attacchi o sintomi diminuiti nella gravità ma divenuti cronici). Nel 40,40% dei pz. non si sono raggiunti miglioramenti significativi.
Rosenberg NK, et al; 1994 (33)	40	3	Il 25% dei pz. non soddisfaceva più i criteri per la diagnosi del DAP, ma continuava a presentare una compromissione funzionale dovuta ad una varietà di sintomi (sporadici attacchi di panico, sintomi d'ansia generalizzata, evitamento fobico). Circa 3 pz. su 4 avevano ancora bisogno di assumere il farmaco.
Keller MB, et al; 1994 (42)	309	1	La probabilità di una remissione completa dopo 1 anno di follow-up è del 39% in assenza di agorafobia, e del 17% in presenza di agorafobia.

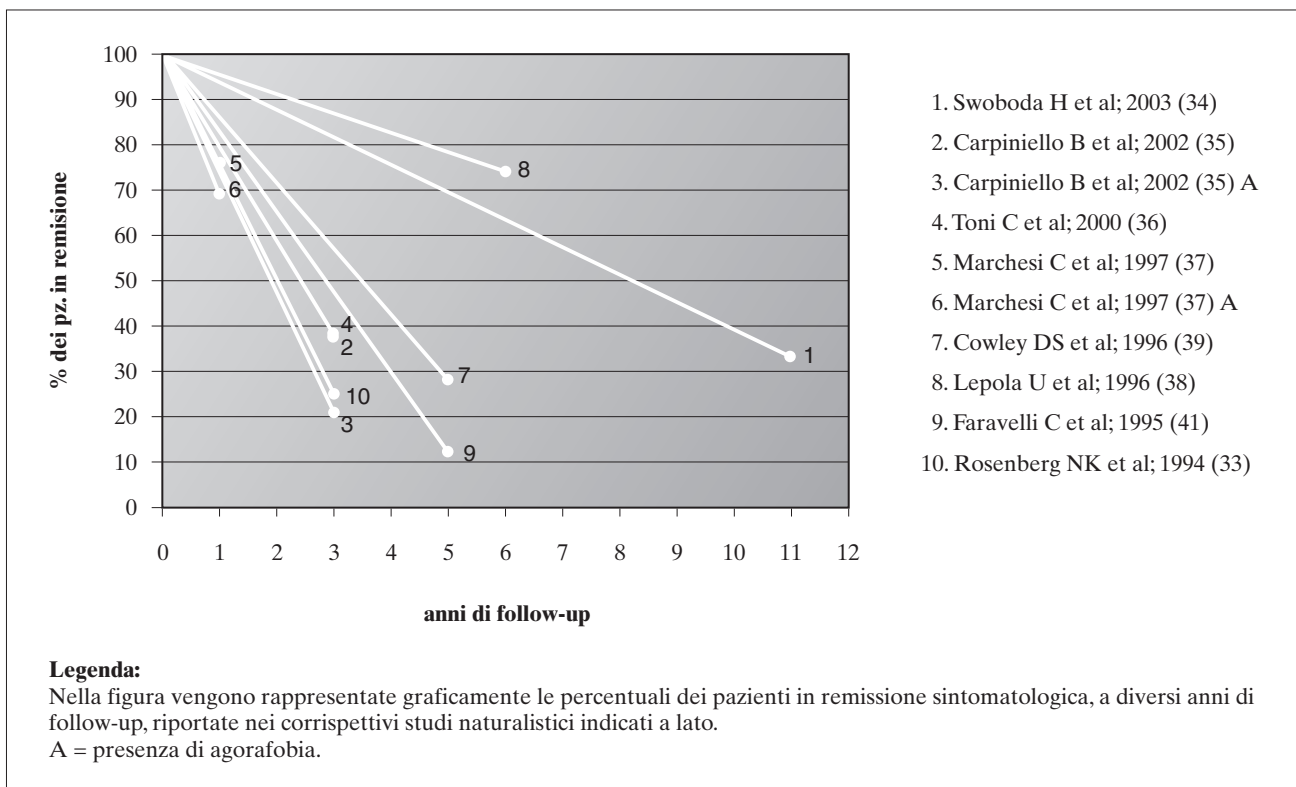


Figura 1. Studi naturalistici di follow-up.

studi non sono molto numerosi e mediamente il periodo di follow-up preso in considerazione è di 1 anno.

Anche solo attraverso un iniziale confronto visivo, che può essere fornito dalle **Figure 2 e 3**, è possibile osservare, seguendo la pendenza delle rette, come per un determinato tempo di follow-up la percentuale dei pazienti in remissione nel grafico relativo alla psicofarmacoterapia (**Figura 2**) è minore rispetto a quella che si ha, per lo stesso tempo di follow-up, nel grafico relativo alla psicoterapia (**Figura 3**). Anche prendendo in considerazione i risultati presenti nelle **Tabelle 2 e 3** si può affermare che i benefici terapeutici vengono mantenuti nel tempo con una probabilità maggiore in seguito ad un trattamento psicoterapico rispetto ad uno psicofarmacologico: nel primo caso, quando viene effettuata una psicoterapia cognitivo-comportamentale, le percentuali di remissione riportate dai diversi studi variano da un minimo del 75-80% a 6 mesi (51,61) ad un massimo del 93-96% a 2 anni (50,64,77), mentre nel secondo caso le percentuali di remissione completa sono circa del 63-85% a 1 anno (11,44), ma arrivano anche a percentuali molto basse, fino al 20%, a 3 anni (45,67). Si deve inoltre tener presente che le basse per-

centuali di remissione riportate in alcuni studi dopo trattamento psicoterapico (53,61) si riferiscono a tecniche psicoterapeutiche diverse dalla terapia cognitivo-comportamentale, e quindi con un'efficacia minore rispetto a quest'ultima, che, come testimoniano gli studi presenti in letteratura, sembra ormai essere la psicoterapia d'elezione per il DAP.

La risposta del paziente al trattamento sembra predire i risultati al follow-up più fedelmente dopo psicoterapia piuttosto che dopo farmacoterapia (20).

Un altro problema che emerge dagli studi di follow-up disponibili, oltre a quello delle ricadute, è quello relativo ai comportamenti di evitamento (46) che, nella maggior parte dei casi, residuano anche dopo la scomparsa degli attacchi di panico. Infatti, se è vero che con la terapia sia psicofarmacologica che psicoterapica si può controllare e contenere la frequenza e l'intensità degli attacchi di panico, è molto più difficile limitare o eliminare l'agorafobia che accompagna il DAP. Rispetto a questo problema la psicoterapia sembra dare dei risultati migliori rispetto alla sola terapia farmacologica. Gli studi longitudinali suggeriscono che la terapia farmacologica dimostra una discreta efficacia nel con-

Tabella 2. Trattamento psicofarmacologico: studi di follow-up

Autore	Farmaco (dose)	N° dei pazienti	Durata della terapia	Durata del follow-up (mesi)	Risultati alla fine del trattamento	Risultati alla fine del follow-up e commenti
Mavissakalian MR, et al; 2002 (44)	Imipramina (2,25 mg/Kg/die)	51 con agorafobia	27 pz. sono stati trattati per 6 mesi con imipramina e per altri 6 mesi con placebo. 24 pz. hanno assunto imipramina sia in una prima fase acuta di terapia (6 mesi) sia in una seconda fase di mantenimento (ulteriori 6 mesi).	12	In tutti i pz. si è raggiunta una remissione dei sintomi alla fine della fase acuta del trattamento.	Dopo la sospensione del farmaco si sono avute ricadute nel 37% dei pz. in entrambi i gruppi. La percentuale di ricaduta a 12 mesi dall'inizio della terapia con imipramina è uguale sia dopo 6 mesi di terapia sia dopo l'aggiunta di altri 6 mesi di mantenimento. La durata del trattamento con imipramina non è risultata essere correlata al rischio di ricadute.
Lotufo-Neto F, et al; 2001 (45)	Clomipramina (variabile da 89.1+/-8.2 mg/die al dosaggio pieno)	81 trattati, di cui 51 (63%) disponibili per il follow-up	Fase acuta di trattamento 16.2 ± 5.5 settimane. Fase di mantenimento di 4-6 mesi.	36	57 pz. (70.3%) hanno raggiunto la completa remissione dopo la prima fase di trattamento. Nessun pz. ha presentato ricadute durante la fase di mantenimento del trattamento.	Dei 51 pz. disponibili al follow-up, 19 (37.2%) sono ricaduti 5.2+/-4.9 settimane dopo la sospensione del farmaco; 22 (43.1%) dopo 42.9+/-35 settimane; 10 (19.6%) sono rimasti asintomatici durante il follow-up. Il bisogno di una più alta dose di clomipramina per raggiungere una remissione completa sembra essere predittiva di una ricaduta precoce.
Rickles K, et al; 1998 (11)	Alprazolam (10 mg/die) Imipramina (250 mg/die) Controllo con il placebo	106 randomizzati e assegnati a uno dei tre gruppi terapeutici	8 settimane di fase acuta, 6 mesi di mantenimento. La maggior parte dei drop-out si è avuta durante la fase acuta del trattamento.	15	I pz. trattati con alprazolam hanno avuto un più rapido miglioramento e minori effetti collaterali. Alla fine della fase di mantenimento il 62% dei pz. trattati con alprazolam e il 26% di quelli trattati sia con imipramina, sia con il placebo erano liberi dal panico.	1/3 dei pz. trattati con alprazolam non è riuscito a sospendere il trattamento. I pz. che avevano completato sia la fase acuta di trattamento che quella di mantenimento avevano molta più probabilità di mantenere la remissione dei sintomi (85% contro 55%). 8 mesi risulta essere un periodo efficace per il trattamento. La sospensione del farmaco deve essere molto graduale.
Katschnig H, et al; 1996 (46)	Terapia farmacologica	423 di cui 367 (86.8%) disponibili al follow-up		48		3 pz. su 5 soffrivano ancora di attacchi di panico occasionali; 2 pz. su 5 erano ancora agorafobici; ma solo nel 20% dei pz. la qualità della vita era ancora compromessa.
Woodman CL, et al; 1994 (47)	Valprovato di sodio (500 mg/die)	12	6 settimane	6	Miglioramenti clinici in tutti i pz.	In 11 pz. sono rimasti i miglioramenti ottenuti nella prima fase del trattamento.
Lepola UM, et al; 1993 (48)	Alprazolam o imipramina	55 pz.	9 settimane	36	1 pz. si è suicidato.	Il 74% dei pz. non soffriva più di attacchi di panico. Dei pz. che presentavano evitamento fobico all'inizio del trattamento (87%), alla fine del follow-up nel 68% dei pz. non era più osservabile. Il 20% dei pz. aveva raggiunto una completa guarigione.

Tabella 3. Trattamento psicoterapico: studi di follow-up

Autore	Psicoterapia	N° dei pazienti	Durata della psicoterapia	Durata del follow-up (mesi)	Risultati alla fine del trattamento	Risultati alla fine del follow-up e commenti
Craske MG, et al; 2003 (49)	2 gruppi: 1. Terapia cognitivo-comportamentale 2. Terapia cognitivo-comportamentale associata ad esposizione in vivo	68 con agorafobia, randomizzati e assegnati a 1 dei 2 gruppi	16 settimane	6	I due trattamenti si sono dimostrati ugualmente efficaci, sia nel ridurre gli attacchi di panico sia nel limitare l'evitamento agorafobico.	Sembra superfluo un intervento aggiuntivo il cui target specifico sia l'agorafobia, in quanto questa risulta essere già efficacemente controllata dal miglioramento del DAP conseguente alla terapia cognitiva comportamentale.
Conti S, et al; 2002 (50)	Psicoterapia comportamentale, basata su compiti di esposizione	200 con agorafobia, di cui 132 selezionati per il follow-up	12 sedute	Da 24 a 168 con una mediana di 96	136 pz. dei 200 pz. trattati non manifestavano più attacchi di panico.	31 pz. dei 132 (23%) hanno presentato una ricaduta durante il follow-up. La percentuale dei pz. in remissione dopo 2 anni era del 93.1%, dopo 5 anni del 82.4%, dopo 7 anni del 78.8%, dopo 10 anni del 62.1%.
Arnitz A; 2002 (51)	2 gruppi: 1. Terapia cognitiva 2. Esposizione	69 senza agorafobia assegnati a 1 dei 2 gruppi	12 sedute	6	Entrambi i trattamenti si sono dimostrati efficaci nel ridurre la frequenza degli attacchi di panico e i livelli d'ansia.	Con entrambe le terapie si è ottenuta una buona percentuale (75%; 92%) di pz. liberi dai sintomi.
Hahlweg K, et al; 2001 (52)	Esposizione ad alta densità	416 con agorafobia	Ogni giorno per 2-3 settimane	12	Riduzione significativa dei sintomi ansiosi, depressivi e dell'evitamento agorafobico.	Risultati mantenuti alla fine del follow-up.
Shear MK, et al; 2001 (53)	Psicoterapia focalizzata sulle emozioni. Controllo con il placebo	30	Visite settimanali per 3 mesi seguite da 6 visite di controllo mensili	6	Scarsi risultati, simili a quelli osservati nel controllo con il placebo. Efficacia molto minore rispetto alla terapia cognitivo comportamentale o alla terapia con imipramina.	Questo tipo di psicoterapia ha dimostrato una bassa efficacia nel trattamento del DAP, e deve essere considerata come una psicoterapia di supporto. Tuttavia, sembra essere superiore rispetto alla terapia farmacologia nell'aiutare i pz. a rimanere in terapia.
Milrod B, et al; 2001 (54)	Psicoterapia psicodinamica focalizzata sul panico	21	24 sedute bisettimanali	6	In 16 pz. su 21 si è ottenuta la remissione sintomatologica	I miglioramenti ottenuti sono perdurati durante il periodo di follow-up.
Park JM, et al; 2001 (55)	Self-Exposure confrontata con l'esposizione guidata dal terapeuta.	80 di cui 68 disponibili per il follow-up	14 settimane	24	Miglioramento clinico in entrambi i gruppi	Il miglioramento clinico è stato mantenuto a 2 anni di follow-up
Ito LM, et al; 2001 (56)	Esposizione (a stimoli fobici sia esterni, sia interni, sia combinando i due tipi di esposizione) confrontato con un gruppo di controllo	80 randomizzati e assegnati ai diversi gruppi	7 sedute in 10 settimane e compiti di esposizione giornalieri	12	Si è ottenuto un miglioramento del 60% similmente dai 3 metodi di esposizione. I 3 gruppi hanno tutti riportato un miglioramento significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo.	A 1 anno di follow-up il miglioramento ha raggiunto il 77%. I tre metodi sono ugualmente efficaci a breve e a lungo termine nel ridurre il panico e l'agorafobia.
Milrod B, et al; 2000 (57)	Psicoterapia psicodinamica breve	14	24 sedute con frequenza bisettimanale	6	Miglioramento del disturbo di panico e della sintomatologia ansiosa e depressiva	Miglioramento clinico mantenuto.

(Segue)

(Segue) **Tabella 3. Trattamento psicoterapico: studi di follow-up**

Autore	Psicoterapia	N° dei pazienti	Durata della psicoterapia	Durata del follow-up (mesi)	Risultati alla fine del trattamento	Risultati alla fine del follow-up e commenti
Stuart GL, et al; 2000 (58)	Psicoterapia cognitivo-comportamentale	81	12	12	Miglioramento clinico evidente	Nell'89% degli 81 pz. non era più possibile diagnosticare il DAP.
Clark DM, et al; 1999 (59)	Terapia cognitiva breve (minor numero di sedute e intensificazione del lavoro personale del pz. tra le varie sedute) e terapia cognitiva completa confrontate con una lista di attesa di 3 mesi	43 randomizzati e assegnati ai due trattamenti e ad una lista d'attesa	12-15 sedute di 1 h per la terapia completa. La terapia breve richiede al terapeuta 6,5 h	12	Si è ottenuto un miglioramento clinico simile in entrambe i trattamenti e superiore significativamente a quello della lista d'attesa.	Miglioramento clinico mantenuto a 12 mesi di follow-up.
Teusch L, et al; 1997 (60)	Psicoterapia ad orientamento introspettivo da sola e associata all'esposizione	40 randomizzati e assegnati alle 2 terapie	12 sedute settimanali	12	Entrambi i trattamenti hanno ridotto il panico, l'evitamento agorafobico e i sintomi depressivi.	Per un breve periodo il trattamento combinato è risultato essere superiore nel ridurre la sintomatologia, ma questa differenza è scomparsa a 1 anno di follow-up.
Arntz A, et al; 1996 (61)	Terapia cognitiva Rilassamento applicato Confronto con una lista d'attesa	36 assegnati ai 2 trattamenti. 18 in lista d'attesa	12 sedute settimanali	6	Entrambi i trattamenti superiori alla lista d'attesa. La frequenza degli attacchi di panico era minore dopo terapia cognitiva.	Il 77,8-83,3% dei pz. trattati con terapia cognitiva, il 50% dei pz. trattati con il rilassamento applicato e il 27,7% dei pz. in lista d'attesa non avevano più presentato attacchi di panico.
Ito LM, et al; 1996 (62)	2 gruppi terapeutici: 1. Esposizione a stimoli fobici esterni 2. Esposizione sia a stimoli fobici esterni che interni	26 con agorafobia, di cui 14 assegnati al gruppo 1 e 12 al gruppo 2	10 settimane			Alla fine del follow-up entrambi i gruppi presentavano significativi miglioramenti; il gruppo con l'esposizione sia a stimoli fobici esterni che interni presentava un miglioramento leggermente maggiore riguardo l'evitamento fobico (del 50% o più).
Ost LG, et al; 1995 (63)	Rilassamento applicato Terapia cognitivo-comportamentale	38	12 sedute	12	Miglioramenti significativi con entrambi i trattamenti. Il 65% dei pz. trattati con il rilassamento applicato e il 74% dei pz. trattati con terapia cognitivo-comportamentale erano liberi del panico alla fine del trattamento.	Alla fine del follow-up, non solo si è osservato il perdurare dei miglioramenti ma anche un loro incremento: l'82% dei pz. trattati con il rilassamento applicato e l'89% dei pz. trattati con terapia cognitivo-comportamentale non presentavano più attacchi di panico. Non si sono osservate recidive durante il follow-up, ma, al contrario, il 55% dei pz. che presentava ancora attacchi di panico alla fine del trattamento era guarito alla fine del follow-up.
Fava GA, et al; 1995 (64)	Terapia comportamentale basata sull'esposizione	110	12 sedute	Da 24 a 108	Alla fine del trattamento 81 pz. erano liberi dal panico.	La percentuale cumulativa stimata dei pazienti in remissione è stata del 96,1% per almeno 2 anni, del 77,6% per almeno 5 anni e del 67,4% per almeno 7 anni. Anche se 1 pz. su 4 non è stato in grado di completare il trattamento o non ne ha tratto benefici soddisfacenti, la terapia con esposizione è stata in grado per la maggior parte dei pz. di portare miglioramenti duraturi nel tempo.

(segue)

(Segue) **Tabella 3. Trattamento psicoterapico: studi di follow-up**

Autore	Psicoterapia	N° dei pazienti	Durata della psicoterapia	Durata del follow-up (mesi)	Risultati alla fine del trattamento	Risultati alla fine del follow-up e commenti
Ost LG, et al; 1993 (65)	Rilassamento applicato (15 pz.) Esposizione in vivo (15 pz.) Terapia cognitiva (15 pz.)	45 randomizzati e assegnati ai 3 gruppi terapeutici	12 sedute settimanali	12	Significativo miglioramento nell'87% dei pz. trattati con rilassamento applicato, nell'80% di quelli trattati con esposizione e nel 60% di quelli trattati con terapia cognitiva.	Alla fine del follow-up è stato osservato un significativo miglioramento nell'85% dei pz. trattati con rilassamento applicato, nel 79% di quelli trattati con esposizione e nel 67% di quelli trattati con terapia cognitiva.
Telch MJ, et al; 1993 (66)	Terapia cognitivo-comportamentale confrontata con un gruppo di controllo	34 trattati e confrontati con 33 casi controllo	8 settimane	6	L'85% dei pz. trattati era libero dal panico contro il 30% dei controlli. Mostrava anche un significativo miglioramento rispetto la sintomatologia ansiosa, depressiva e rispetto l'agorafobia. La guarigione completa venne raggiunta nel 64% dei pz. trattati contro il 9% dei controlli.	Il 63% dei pz. trattati presentava ancora una guarigione completa.

trollare la frequenza degli attacchi di panico, ma risultati scarsi per quanto riguarda il controllo dell'agorafobia e del livello d'ansia generalizzata sottostante (78).

Nonostante la documentata superiorità della psicoterapia sulla farmacoterapia nel mantenere nel lungo termine i risultati ottenuti durante il trattamento del DAP, resta in alcuni clinici qualche dubbio da chiarire. Ad esempio, resta da definire quanto i campioni degli studi di terapia cognitivo-comportamentale siano realmente rappresentativi della popolazione con DAP, e non risentano piuttosto di un *bias* di selezione dei pazienti, dato il tipo di tecnica più attiva, "aderenza alle prescrizioni" del terapeuta e comunque una disponibilità ad esporsi e ad affrontare l'ansia, in molti pazienti assai difficile. È stato suggerito che tale disponibilità ad esporsi possa essere maggiore nei pazienti che intraprendono una terapia cognitivo-comportamentale rispetto a quelli che preferiscono una terapia farmacologica e che questo possa contribuire, in parte, a spiegare i maggiori successi della psicoterapia nel lungo termine.

Rispetto agli esiti nel lungo termine del trattamento integrato (**Tabella 4**) esistono in realtà dei dati contrastanti. Infatti, secondo alcuni studi, l'associazione di farmaci e psicoterapia porterebbe a risultati migliori e più duraturi nel tempo rispetto alle singole terapie (24,67,68,74). In un recente studio di diversi anni di follow-up (67) in cui sono stati messi a confronto pazienti trattati solo farmacologicamente con altri che avevano invece ricevuto un trattamento integrato, il rischio di presentare ricadute dopo la fine del trattamento è risultato essere 12 volte più alto nel primo gruppo rispetto al secondo. Il confronto fra questi dati è stato graficamente rappresentato nella **Figura 2**. Secondo altri studi i pazienti trattati con terapia integrata, pur non presentando un minor rischio di ricadute, avrebbero meno frequentemente bisogno di assumere terapie aggiuntive durante il follow-up (30,70). Infine, esistono studi in cui non è stata trovata alcuna differenza nel lungo termine fra i pazienti trattati con terapia integrata rispetto a quelli trattati con la sola psicoterapia (22,71-73).

Riassumendo, la terapia cognitivo-comportamentale rispetto alla terapia farmacologica sembra conferire al paziente con DAP una maggiore probabilità di mantenere nel tempo i benefici ottenuti durante il trattamento, proteggendolo, in parte, dal rischio di ricadute. La terapia cognitivo comportamentale sembra essere più efficace rispetto alla sola terapia farmacologica, oltre che nel limitare le ricadute, anche nel controllare un altro rilevante problema: l'evitamento agorafobico che spesso residua anche dopo la

Tabella 4. Terapia integrata: studi di follow-up

Autore	Trattamento (dose)	N° di pazienti	Durata del trattamento	Durata del follow-up (mesi)	Risultati alla fine del trattamento	Risultati alla fine del follow-up e commenti
Biondi M, et al; 2003 (67)	2 gruppi terapeutici: 1. Terapia cognitivo comportamentale associata ai farmaci 2. Trattamento farmacologico	98, di cui 34 appartenenti al gruppo 1 e 64 al 2. Nel gruppo 1 sono rimasti disponibili al follow-up 32 pz., nel gruppo 2 21 pz.	Il trattamento farmacologico è durato 4-8 mesi in entrambe i gruppi. Psicoterapia: 1 seduta a settimana per i primi 6 mesi, 2 sedute al mese per i successivi 3-6 mesi.	6-24	Tutti i pazienti erano liberi dal panico da almeno 1 mese, e, nonostante in alcuni residuavano ancora sintomi ansiosi e depressivi, erano comunque presenti miglioramenti significativi rispetto a prima.	Nel gruppo 1 (trattamento integrato) il 78.1% dei pz. sono ricaduti, la maggior parte (il 65.6%) durante il 1° anno dopo la conclusione del trattamento. Nel gruppo 2 (terapia farmacologica) solo 3 pz. sono ricaduti (14.3%), di cui solo 1 (4.8%) durante il 1° anno dopo la conclusione del trattamento. La terapia integrata, in questo studio, ha dimostrato un'efficacia di gran lunga superiore rispetto alla sola terapia farmacologica nel mantenere i risultati terapeutici nel lungo termine.
Barlow DH, et al; 2000 (68)	5 gruppi terapeutici: 1. Solo imipramina (fino a 300 mg/die) a 83 pz. 2. Solo terapia cognitivo-comportamentale a 77 pz. 3. Solo placebo a 24 pz. 4. Terapia cognitivo-comportamentale associata a imipramina a 65 pz. 5. Terapia cognitivo-comportamentale associata a placebo a 63 pz.	312 randomizzati e assegnati ai diversi gruppi terapeutici	Nella fase acuta una volta a settimana per 3 settimane. Nella fase di mantenimento coloro che rispondevano al trattamento venivano visti mensilmente per 6 mesi	6	Durante la fase acuta, si sono ottenuti risultati migliori sia nel gruppo 1 che nel gruppo 2 rispetto al placebo quando sono stati valutati attraverso la PDSS (Panic Disorder Severity Scale; 45.8%, 48.7% e 21.7% rispettivamente) ma non alla CGI (Clinical Global Impression Scale; 48.2%, 53.9% e 37.5% rispettivamente). Dopo il periodo di mantenimento, i risultati dei due trattamenti sono divenuti significativi sia alla PDSS (37.8%, 39.5% e 13.0% rispettivamente), sia alla CGI (37.8%, 42.1% e 13% rispettivamente). Nel gruppo 4, durante la fase acuta, il punteggio alla PDSS era 60.3% e alla CGI 64.1%; durante la fase di mantenimento, 57.1% per la PDSS e 56.3% per la CGI, ma i risultati non erano superiori a quelli ottenuti nel gruppo 5.	Alla fine del follow-up i risultati alla CGI erano: 41% per l'associazione della terapia cognitivo-comportamentale con il placebo (gruppo 5), 31.9% per la sola terapia cognitivo-comportamentale (gruppo 2), 19.7% per la sola imipramina (gruppo 1), 13% per il placebo (gruppo 3) e 26.3% per la terapia cognitivo-comportamentale combinata con l'imipramina (gruppo 4). La terapia integrata sembra quindi dare scarsi vantaggi in acuto, ma vantaggi significativi dopo la fine della fase di mantenimento.
Loerch B, et al; 1999 (69)	4 gruppi terapeutici: 1. Moclobemide più terapia cognitivo-comportamentale 2. Moclobemide più placebo psicologico (gestione clinica) 3. Placebo più terapia cognitivo-comportamentale 4. Placebo più placebo psicologico	55 randomizzati e assegnati ai diversi gruppi terapeutici	8 settimane	6	Il gruppo 3 è quello che ha dato nel breve termine i risultati migliori. Nel gruppo 2 non si sono ottenuti risultati migliori rispetto al gruppo 4. Nel breve termine anche nel gruppo 1 non si sono ottenuti risultati migliori rispetto al gruppo 3.	Nei due gruppi in cui i pazienti sono stati trattati con la terapia cognitivo-comportamentale i miglioramenti sono rimasti stabili durante il follow-up, anche se nel gruppo in cui la terapia cognitivo-comportamentale era associata al placebo in molti pazienti c'è stato bisogno di un trattamento aggiuntivo.

(Segue)

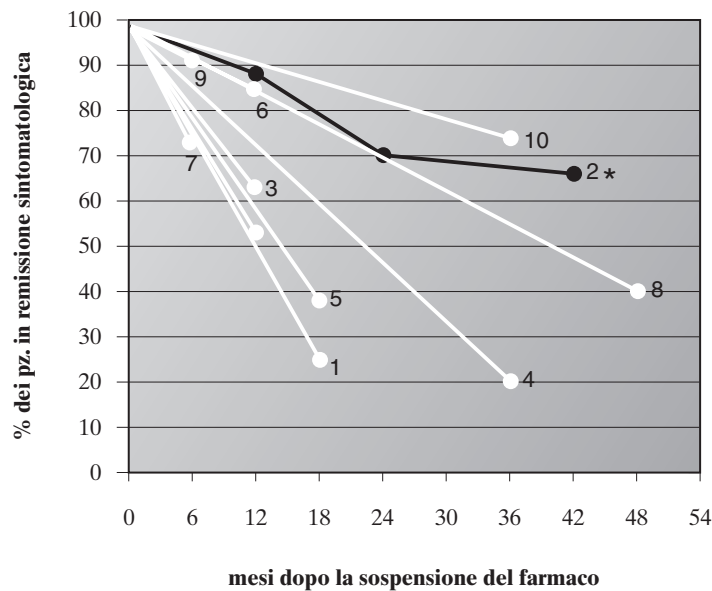
(Segue) **Tabella 4. Terapia integrata: studi di follow-up**

Autore	Trattamento (dose)	N° di pazienti	Durata del trattamento	Durata del follow-up (mesi)	Risultati alla fine del trattamento	Risultati alla fine del follow-up e commenti
de Beurs E, et al; 1999 (70)	4 gruppi terapeutici: 1. Fluvoxamina più esposizione 2. Placebo più esposizione 3. Gestione psicologica del panico più esposizione 4. Esposizione	76 di cui 71 disponibili al follow-up	12 sedute	24	L'associazione dell'esposizione con la fluvoxamina si è dimostrata più efficace rispetto agli altri trattamenti. In particolare l'evitamento agorafobico nel gruppo 1 si era notevolmente ridotto.	Sempre efficace l'associazione di esposizione e fluvoxamina, ma non più superiore agli altri gruppi che nel frattempo avevano riportato significativi miglioramenti. Tuttavia il gruppo che ha ricevuto un trattamento integrato ha richiesto con minor frequenza rispetto agli altri gruppi ulteriori interventi terapeutici durante il follow-up. Il 50% del totale dei pz. ha sospeso la fluoxetina senza presentare delle ricadute.
Biondi M; 1999 (24)	2 gruppi terapeutici: 1. Terapia cognitivo comportamentale associata ai farmaci 2. Trattamento farmacologico	46 di cui 18 assegnati al gruppo 1, 20 al gruppo 2	4-12 mesi il trattamento farmacologico 6-24 mesi il trattamento psicoterapico	12-24	Entrambi i gruppi mostravano un miglioramento significativo alla fine del trattamento.	La terapia integrata si è mostrata più efficace rispetto alla sola terapia farmacologica nel mantenere i benefici ottenuti dal trattamento durante il corso del tempo.
Oei TP, et al; 1997 (71)	2 gruppi terapeutici: 1. Gruppo breve e intensivo di terapia cognitivo-comportamentale 2. Psicoterapia associata ad ansiolitici e ad antidepressivi	106 di cui 40 assegnati al gruppo 1 e 66 al gruppo 2		Da 13 a 74, con un follow-up medio di 38	I risultati nei diversi gruppi non mostravano inizialmente significative differenze.	La psicoterapia (con o senza farmaci) mostrava risultati migliori a lungo termine nella riduzione degli attacchi di panico, dell'evitamento agorafobico e della sintomatologia ansiosa e depressiva. L'80% dei pz. appartenenti al gruppo 1 non ebbe bisogno di assumere farmaci durante il periodo di follow-up. Di coloro che assumevano contemporaneamente farmaci (gruppo 2) il 44% non ne ebbe più bisogno durante il follow-up. La contemporanea assunzione di psicofarmaci quindi non interferisce con i risultati a lungo termine della psicoterapia considerata.
Kilic C, et al; 1997 (72)	Alprazolam e/o esposizione	69 con agorafobia, di cui 31 disponibili per il follow-up	8 settimane	41		Dei 31 pz. molti ebbero una ricaduta alla quarantatreesima settimana. I diversi gruppi di trattamento non differiscono significativamente nei risultati a lungo termine.
Bouvard M, et al; 1997 (73)	2 gruppi terapeutici 1. Terapia cognitivo-comportamentale e buspirone 2. Terapia cognitivo-comportamentale e placebo	77 con agorafobia, divisi nei due gruppi terapeutici		12	La psicoterapia integrata con buspirone mostrava risultati migliori che non la psicoterapia combinata con il placebo.	Il gruppo 2 continuava a migliorare durante il follow-up, e quindi la differenza fra i due tipi di terapia è andata scomparendo nel lungo termine. L'integrazione del buspirone con la psicoterapia accelera le modificazioni comportamentali solo a breve termine.

(Segue)

(Segue) **Tabella 4. Terapia integrata: studi di follow-up**

Autore	Trattamento (dose)	N° di pazienti	Durata del trattamento	Durata del follow-up (mesi)	Risultati alla fine del trattamento	Risultati alla fine del follow-up e commenti
Wiborg IM, et al; 1996 (74)	2 gruppi terapeutici 1. Terapia integrata (clomipramina associata ad una psicoterapia dinamica breve 2. Solo clomipramina	40 randomizzati e assegnati ai 2 trattamenti	9 mesi per la clomipramina. 15 sedute settimanali di psicoterapia.	18	Tutti i pz. sono divenuti liberi dal panico entro la ventiseiesima settimana dall'inizio del trattamento.	Nel trattamento integrato i casi di recidive erano significativamente meno numerosi che non nella terapia solo farmacologica.
O'Rourke e D. et al; 1996 (75)	Terapia comportamentale e antidepressivi	68		63	Miglioramenti significativi.	Il 34% dei pz. presentava ancora i miglioramenti ottenuti durante il trattamento. Il 46% dei pz. era lievemente peggiorato. Nel 20% dei pz. era ancora possibile fare diagnosi di DAP.
Basoglu M, et al; 1994 (76)	Alprazolam e esposizione	40	8 settimane	11		I pz., che all'ottava settimana di trattamento attribuivano i loro miglioramenti al farmaco, presentavano alla fine del follow-up una maggiore perdita dei miglioramenti ottenuti durante il trattamento, rispetto ai pz. che all'ottava settimana attribuivano i loro miglioramenti ai propri sforzi durante il trattamento.
Marks IM, et al; 1993 (22)	4 gruppi terapeutici: 1. Alprazolam ed esposizione 2. Alprazolam e relazione (placebo psicologico) 3. Placebo ed esposizione 4. Placebo e relazione	154	8 settimane	11	Il trattamento integrato ha portato a risultati migliori durante il trattamento. Rispetto al panico, tutti i gruppi hanno portato a dei buoni risultati. Sia l'alprazolam che l'esposizione sono risultati efficaci per gli altri sintomi, ma in maggior misura l'esposizione.	I miglioramenti ottenuti con l'alprazolam sono andati perduti, mentre si sono mantenuti quelli con l'esposizione. La terapia integrata, che aveva lievemente portato a dei risultati migliori durante la terapia, non si è dimostrata superiore ai singoli trattamenti alla fine del follow-up.



1. Biondi M et al; 2003 (67) AD, BDZ
2. Biondi et al; 2003 (67) TI
3. Mavissakalian MR et al; 2002 (44) Tc
4. Lotufo-Neto F et al; 2001 (45) Tc
5. Toni C et al; 2000 (36) Tc, SSRI
6. Rickles K et al; 1998 (11) Tc, BDZ
7. Marchesi C et al; 1997 (37) Tc, BDZ
8. Katschnig H et al; 1996 (46) AD
9. Woodman CL et al; 1994 (47) VS
10. Lepola UM et al; 1993 (48) Tc, BDZ

* In nero viene rappresentato il gruppo di paz. dello studio di Biondi et al (67) trattato con TI (AD e TCC).

Legenda:

Nella figura vengono rappresentate graficamente le percentuali dei pazienti in remissione sintomatologica dopo diversi mesi dalla sospensione della terapia farmacologica, come riportato nei corrispettivi studi di follow-up indicati a lato. Con le linee bianche sono indicati tutti gli studi in cui i pazienti è stato trattato esclusivamente con psicofarmaci. La linea 2 (nera) indica invece uno studio (67) in cui un gruppo di pazienti è stato trattato con l'associazione di farmaci e terapia cognitivo-comportamentale. Si può confrontare la linea 2 con la linea 1 relativa al gruppo di controllo, presente nello stesso studio (67), trattato solo farmacologicamente.

- AD = antidepressivi (triciclici, SSRI, NARI)
- BDZ = benzodiazepine
- TI = terapia integrata (AD e TCC)
- Tc = antidepressivi triciclici
- VS = valproato di sodio
- TCC = terapia cognitivo-comportamentale

Figura 2. Studi di follow-up dopo un trattamento psicofarmacologico.

scomparsa degli attacchi di panico. Gli studi a lungo termine circa la terapia integrata, nonostante il suo diffuso utilizzo nella pratica clinica, sono attualmente scarsi e contrastanti fra loro; sono auspicabili, dunque, ulteriori studi di follow-up per un'appropriate elaborazione dei dati a riguardo e per poter dare delle risposte definitive rispetto all'effettiva efficacia nel lungo termine di questo approccio terapeutico.

FATTORI PREDITTIVI DI RICADUTE

Numerosi sono i fattori, alcuni terapeutamente controllabili e altri meno, che incidono sulla prognosi del DAP e quindi sul mantenimento nel tempo dei be-

nefici ottenuti dal trattamento. L'identificazione di fattori in grado di predire successive ricadute è clinicamente importante, in quanto permetterebbe idealmente di poter preventivamente agire su di essi, al fine di limitare una parte delle ricadute o di prolungare i periodi di remissione.

I fattori predittivi di ricadute nel DAP, più ampiamente studiati e documentati in letteratura, sono: la presenza di agorafobia (35-37,39,40,42,79,80), la maggior durata di malattia (37,79), la maggior gravità dei sintomi (36,80), la comorbidità con il disturbo d'ansia generalizzato (40,79) e con il disturbo depressivo (37,39,50,77,80), la presenza di un disturbo di personalità (39,50,64,77), un cattivo funzionamento psicosociale del paziente (39,79). Alcuni studi non confermano la correlazione fra

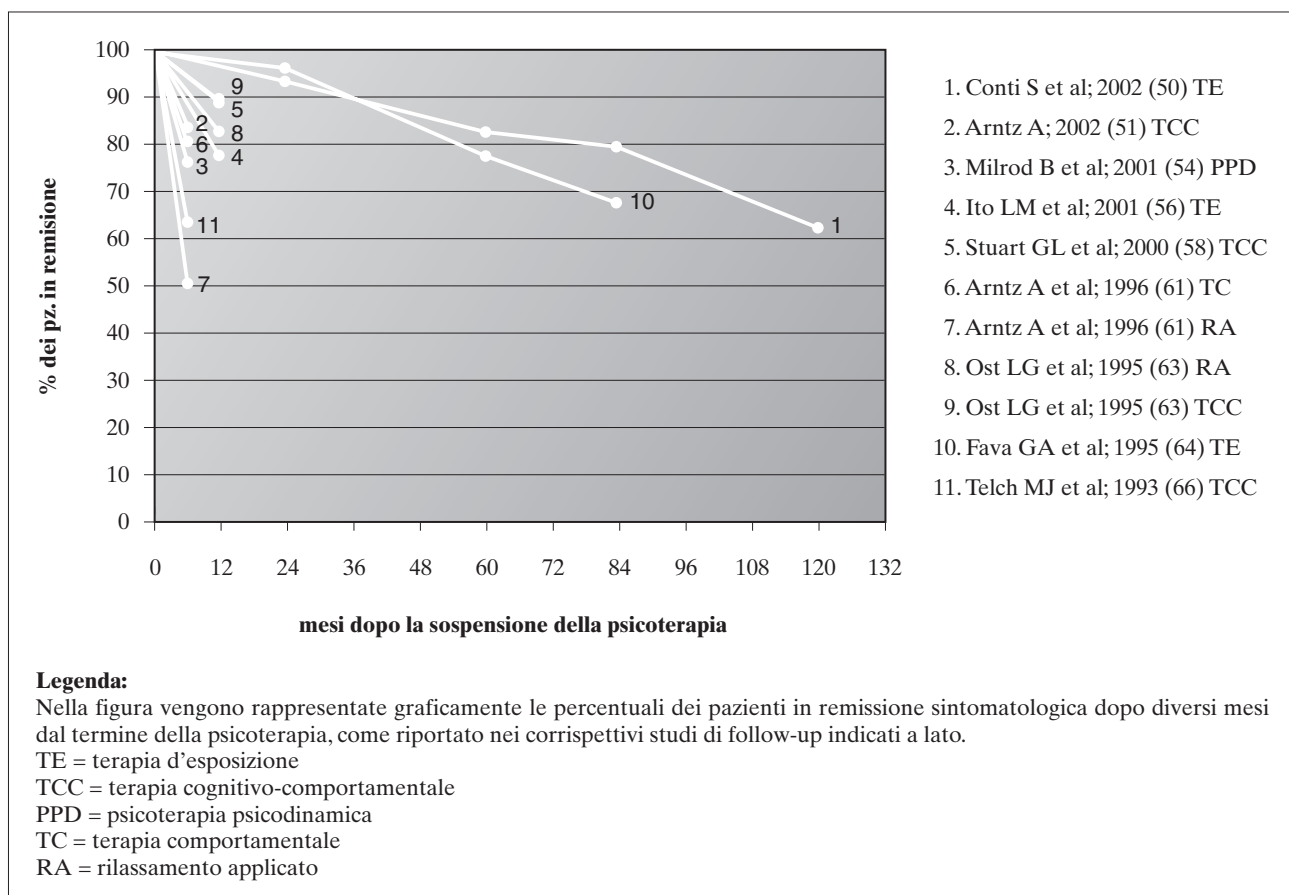


Figura 3. Studi di follow-up dopo trattamento psicoterapico.

la compromissione funzionale del paziente, conseguente al disturbo, prima del trattamento, con un maggior rischio di ricadute durante il follow-up (80).

Una giovane età sembra essere un fattore protettivo, associandosi ad una maggiore percentuale di pazienti in remissione nel lungo termine (50,77).

La presenza di sintomi residui durante la fase di remissione conseguente ad un trattamento si associa ad una maggiore probabilità di successive ricadute al follow-up (81), come anche la presenza di agorafobia residua alla fine del trattamento (50,64,77).

Un altro fattore predittivo di ricadute è stato individuato nella comorbidità con malattie mediche. Ma si è visto che in realtà si associa ad un maggior rischio, non solo la reale salute fisica, ma anche quella percepita dal paziente: un paziente che non crede di essere in buone condizioni di salute è comunque più a rischio di ricadute (82).

Nello studio di Lotufo-Neto F et al. (45), sono stati identificati come fattori predittivi di una ricaduta preco-

ce un alto punteggio alla Beck Depression Inventory prima del trattamento, un alto punteggio alla scala dell'evitamento fobico dopo la completa remissione sintomatologica e il bisogno di dosi maggiori di clomipramina per raggiungere una completa remissione.

Una maggior durata del trattamento farmacologico non sembra essere correlata con una minore probabilità di ricadute alla sospensione del trattamento (44). Secondo alcuni autori i pazienti che durante il trattamento psicoterapico ricorrono all'utilizzo di antidepressivi o di benzodiazepine, sembrano essere più a rischio di successive ricadute (50,77).

Ulteriori dati sono stati ricavati dall'analisi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: Abelson e Curtis (83), hanno evidenziato come elevati livelli di cortisolo, prima dell'inizio della terapia con alprazolam, correlino con esiti sfavorevoli dopo 2 anni di follow-up.

Interpretazioni erranee e catastrofiche, attribuite dai pazienti alle proprie sensazioni somatiche, potrebbero rappresentare un fattore di rischio su cui poter in-

tervenire nel contesto di una psicoterapia cognitiva: maggiore è il grado di convinzione in queste interpretazioni erranee, minori saranno i risultati alla sospensione della terapia (84).

Basoglu et al. (76) hanno dimostrato come l'attribuzione del miglioramento al farmaco, durante trattamento con alprazolam, prediceva una maggior perdita dei miglioramenti ottenuti nel lungo termine rispetto all'attribuzione dei miglioramenti alle proprie capacità di controllare e di affrontare il disturbo. È stato inoltre dimostrato come l'iniziale gravità del disturbo, l'età più elevata, maggiori aspettative rispetto al trattamento farmacologico, maggior presenza di effetti collaterali durante il trattamento erano predittivi a loro volta di attribuzioni esterne (ad es. agli effetti dei farmaci) ma non erano indipendentemente predittivi di ricadute. In linea con i risultati di questo studio, quelli di un più recente studio di follow-up di Biondi et al. (85), in cui viene confermata la presenza di una correlazione positiva fra l'attribuzione dei miglioramenti ottenuti dal paziente al farmaco, indice di un utilizzo passivo di questo, e il rischio di ricadute successive alla sospensione della terapia. L'orientamento interno della localizzazione del controllo (verso le proprie capacità di affrontare il disturbo), piuttosto che quello esterno (verso un farmaco o verso il carisma del proprio terapeuta), sembra giocare un ruolo determinante nel consolidare nel tempo il processo di miglioramento, e la psicoterapia cognitivo-comportamentale può favorire l'internalizzazione del controllo (76,86).

Esistono dunque per alcuni pazienti con DAP dei fattori di rischio, alcuni più documentati altri meno, che quando individuati possono rappresentare per lo psichiatra dei preziosi target sui quali focalizzare un eventuale intervento preventivo. Certo è che su alcuni di essi è potenzialmente possibile agire terapeuticamente (sull'agorafobia ad esempio), su altri è sicuramente impossibile (ad esempio sulla durata di malattia). Sono comunque dei fattori in grado di predire in modo più o meno specifico il rischio di ricadute; una volta individuati i soggetti più a rischio sarà quindi possibile improntare un intervento più attento, personalizzato e mirato. La **Tabella 5** fornisce una sintetica visione dei diversi fattori predittivi di ricadute riportati da studi di follow-up.

Ci sono però altri aspetti del paziente con DAP che, nell'ambito di un sistema diagnostico categoriale, vengono perlopiù trascurati e che potrebbero invece rappresentare chiavi di lettura con cui spiegare e forse prevedere "quel tipo di decorso" in "quel tipo di paziente". In particolare, va considerato che il DAP non è una categoria omogenea, sebbene tutti i

Tabella 5. Studi di follow-up e predittori di ricadute

Autore	Presenza di agorafobia	>durata di malattia	>gravità dei sintomi	Comorbidità con disturbo d'ansia generalizzato	Comorbidità con disturbo depressivo	Presenza di un disturbo di personalità	Agorafobia, o altri sintomi residui dopo la fine del trattamento	Comorbidità con malattie mediche	Alti livelli di cortisolo	Attribuzioni esterne
Biondi M, et al; 2003 (85)										X
Carpiniello B, et al; 2002 (35)	X				X	X	X			
Conti S, et al; 2002 (50)					X		X			
Weisberg RB, et al; 2002 (81)					X	X	X			
Fava GA, et al; 2001 (77)										
Toni C, et al; 2000 (36)	X		X							
Scheibe G, et al; 1997 (79)	X	X		X						
Schmidt NB, et al; 1997 (82)					X			X		
Marchesi C, et al; 1997 (37)	X	X			X					
Scheibe G, et al; 1996 (80)	X		X		X	X				
Cowley DS, et al; 1996 (39)	X				X					
Abelson JL, et al; 1996 (83)									X	
Ehlers A; 1995 (40)	X			X						
Fava GA, et al; 1995 (64)										
Keller MB, et al; 1994 (42)	X					X	X			
Basoglu M, et al; 1994 (76)	X									X

Per ogni studio riportato in tabella i fattori predittivi di ricadute, che in esso vengono indagati, sono contrassegnati con una X.

pazienti con DAP rispondano a dei criteri diagnostici specifici. È ragionevolmente ipotizzabile che un inquadramento psicopatologico dimensionale (87) possa distinguere in modo valido e specifico, tra tutte le diagnosi di DAP, sottotipi con prognosi ed esiti a distanza più o meno favorevoli. Tuttavia, allo stato attuale, mancano studi specifici a riguardo.

CONCLUSIONI

Molti pazienti con DAP migliorano, ma solo un sottogruppo guarisce. Data l'entità del problema delle ricadute, gli studi di follow-up esistenti rappresentano un prezioso strumento per ottimizzare il trattamento di questo disturbo. Appare dunque evidente che un obiettivo fondamentale nella scelta terapeutica deve essere quello di mantenere nel tempo i benefici terapeutici ottenuti. Per fare questo è importante identificare dei fattori predittivi di ricadute, per effettuare quando possibile un intervento preventivo su di essi.

Gli studi presi in rassegna in questo articolo sembrano suggerire come il DAP con agorafobia sia una condizione troppo spesso sottovalutata per la sua gravità, sofferenza e compromissione, forse perché si tende ad assimilare il quadro psicopatologico dominato con l'ansia con un giudizio di gravità minore rispetto ad altri quadri psichiatrici. Un'altra possibile fonte di sottovalutazione è rappresentata dal fatto che nella comune pratica clinica molti pazienti, spinti gli attacchi iniziali e gli allarmi ad essi connessi (visite al Pronto soccorso, controlli medici, primi contatti non specialistici che sottovalutano il problema, ecc.), entrano in una "fase prolungata di quiescenza" e, avendo imparato ad evitare di esporsi, limitano la loro vita per aggirare il rischio di attacchi: tale forma di sofferenza risulta meno appariscente. Gli studi esaminati suggeriscono che il DAP sia un disturbo di gravità e compromissione molto significative. Nel lungo termine anche i trattamenti efficaci a breve termine sono seguiti da un significativo rischio di ricaduta.

Sebbene non esistano per ora studi sistematici a sostegno di questa affermazione, per migliorare l'esito a lungo termine, potrebbe essere utile suggerire due strategie: a) riconoscere e trattare i fattori di rischio documentati; b) poiché i dati di maggiore efficacia a lungo termine sono derivati dall'impiego di psicoterapie cognitivo-comportamentali, utilizzare queste e/o utilizzare terapie sequenziali, dove conseguito il miglioramento con farmaci AD sia in sequenza introdotta tale psicoterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Perugi G, Toni C, Musetti L, Petracca A, Cassano GB: Disturbo di panico e agorafobia. In Pancheri P (a cura di), Trattato Italiano di Psichiatria, Masson, 2002.
2. Kaplan HI, Sadock BJ: Manuale di scienze del comportamento e psichiatria clinica. Ottava edizione, Centro Scientifico Internazionale, Torino, 2001.
3. American Psychiatric Association: DSM-IV. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali. Quarta edizione, Masson, Torino, 1993.
4. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R: Suicidal ideation and attempts in panic disorder and attacks. *New England Journal of Medicine*, 1989, 321, 1209-1214.
5. Schuckit MA, Hesselbroock V: Alcohol dependence and anxiety disorders: where is the relationship. *American Journal of Psychiatry*, 1994, 151, 1723-1724.
6. Brugnoli R: La terapia del disturbo di panico. In: Pancheri P (a cura di), Ansia e non ansia. Diagnosi e terapia di un continuum psicopatologico in evoluzione. Scientific Press, Firenze, 2001.
7. American Psychiatric Association: Linee guida per il trattamento del disturbo di panico. Masson, Milano, 2000.
8. Blier P: Serotonergic drugs and panic disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2000, 25, 237-238.
9. Boyer W: Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 1995, 10, 45-49.
10. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjodin I, Penttinen JT, Pedersen T, Letho HJ: A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59 (10), 528-534.
11. Rickles K, Schweizer E: Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1998, 18 (6 Suppl. 2), 12S-18S.
12. Spiegel DA: Efficacy studies of alprazolam in panic disorder. *Psychopharmacology bulletin*, 1998, 34, 191-195.
13. Davidson JR: Use of benzodiazepine in panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1997, 58 (Suppl. 2), 26-28.
14. Bakish D, Saxena BM, Bowen R, D'Souza J: Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in panic disorder. *Clinical Neuropsychopharmacology*, 1993, 16 (Suppl. 2), S77-S82.
15. Garcia-Borroguero D, Lauer CJ, Ozdaglar A, Wiedemann K, Holsboer F, Krieg JC: Brofaromine in panic disorder: a pilot study with a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A. *Pharmacopsychiatry*, 1992, 25, 261-264.
16. Davidson JR: The long-term treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59 (Suppl. 8), 17-21.
17. Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA: A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1990, 58, 77-84.
18. Craske MG, Brown TA, Barlow DH: Behavioral treatment of panic disorder: a two-year follow-up. *Behavior Therapy*, 1991, 22, 289-304.
19. Beck AT, Sokol L, Clark DA, Berchick R, Wrigth F: A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1992, 149, 778-783.
20. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M: A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *British Journal of Psychiatry*, 1994, 164, 759-769.
21. Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, Heim F, Chneiweiss L, Bernard G, Bouvard M: A controlled study of cognitive behav-

- our therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry*, 1995, 167, 635-641.
22. Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, Noshirvani H, O'Sullivan G, Lelliott PT, Kirby M, McNamee G, Sengun S, et al: Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *British Journal of Psychiatry*, 1993, 162, 776-787.
 23. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J: A comparison of fluoxetine, cognitive therapy and placebo in the treatment of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1993, 50, 44-50.
 24. Biondi M: Terapia integrata del disturbo di panico secondo un modello di psicobiologia dello stress e dell'attaccamento: confronto con sola terapia farmacologica. *Rivista di Psichiatria*, 1999; 34, 241-253.
 25. Biondi M: Beyond the mind-brain dichotomy and toward a common organizing principle of psychotherapy and pharmacotherapy. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1995, 64, 1-8.
 26. Biondi M, Pancheri P: Dallo stress ai disturbi d'ansia: patologie del sistema psicocomportamentale. In: Cassano GB, Pancheri P, Ravizza L (eds.). *Clinica dei disturbi d'ansia*. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1999.
 27. Biondi M, Ricciardi A: Stress, sistema nervoso e sistema immunitario. In: Biondi M (a cura di). *Mente, cervello e sistema immunitario*. Mc Graw-Hill, Milano, 1997.
 28. Biondi M, Pancheri P: Lo stress. In: Pancheri P, Cassano GB (coordinatori). *Trattato Italiano di Psichiatria*. Masson, Milano, 1992.
 29. Spiegel DA, Bruce TJ: Benzodiazepines and exposure-based cognitive behavior therapies for panic disorder: conclusion from combined treatment trials. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154, 773-781.
 30. Otto MW, Pollack MH, Penava SJ, Zucker BG: Group cognitive-behavior therapy for patients failing to respond to pharmacotherapy for panic disorder: a clinical case series. *Behaviour Research Therapy*, 1999, 37 (8), 763-770.
 31. Pollack MH, Otto MW, Kaspi SP, Hammerness PG, Rosenbaum JF: Cognitive behavior therapy for treatment-refractory panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1994, 55, 200-205.
 32. Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63 (9), 772-777.
 33. Rosenberg NK, Rosenberg R: Three year follow-up of panic disorder patients: a naturalistic study. *Scandinavian Journal of Psychology*, 1994, 35, 254-262.
 34. Swoboda H, Amering M, Windhaber J, Katschnig H: The long-term course of panic disorder, an 11 year follow-up. *Journal of Anxiety Disorders*, 2003, 17 (2), 223-232.
 35. Carpiniello B, Baita A, Carta MG, Sitzia R, Macciardi AM, Murgia S, Altamura AC: Clinical and psychosocial outcome of patients affected by panic disorder with or without agoraphobia: results from a naturalistic follow-up study. *European Psychiatry*, 2002, 17 (7), 394-398.
 36. Toni C, Perugi G, Frare F, Mata B, Vitale B, Mengali F, Recchia M, Serra G, Akiskal HS: A prospective naturalistic study of 326 panic-agoraphobic patients treated with antidepressants. *Pharmacopsychiatry*, 2000, 33 (4), 121-131.
 37. Marchesi C, Ampollini P, Signifredi R, Maggini C: The treatment of panic disorder in a clinical setting: a 12-month naturalistic study. *Neuropsychobiology*, 1997, 36 (1), 25-31.
 38. Lepola U, Koponen H, Leinonen E: A naturalistic 6-year follow-up study of patients with panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1996, 93 (3), 181-183.
 39. Cowley DS, Flick SN, Roy-Byrne PP: Long-term course and outcome in panic disorder: a naturalistic follow-up study. *Anxiety*, 1996, 2 (1), 13-21.
 40. Ehlers A: A 1-year prospective study of panic attacks: clinical course and factors associated with maintenance. *Journal of Abnormal Psychology*, 1995, 104 (1), 164-172.
 41. Faravelli C, Paterniti S, Scarpato A: 5-year prospective, naturalistic follow-up study of panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 1995, 36 (4), 271-277.
 42. Keller MB, Yonkers KA, Warshav MG, Pratt LA, Gollan JK, Massion AO, White K, Swartz AR, Reich J, Lavori PW: Remission and relapse in subjects with panic disorder and panic with agoraphobia: a prospective short-interval naturalistic follow-up. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1994, 182 (5), 290-296.
 43. Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB: Chronicity, relapse, and illness course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depression and Anxiety*, 2003, 17 (3), 173-179.
 44. Mavissakalian MR, Perel JM: Duration of imipramine therapy and relapse in panic disorder with agoraphobia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2002, 22 (3), 294-299.
 45. Lotufo-Neto F, Bernik M, Ramos RT, Andrade L, Gorenstein C, Cordas T, Melo M, Gentil V: A dose-finding and discontinuation study of clomipramine in panic disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 2001, 15 (1), 13-17.
 46. Katschnig H, Amering M, Stolk JM, Ballenger JC: Predictors of quality of life in a long-term follow-up study in panic disorder patients after a clinical drug trial. *Psychopharmacology Bulletin*, 1996, 32 (1), 149-155.
 47. Woodman CL, Noyes RJr: Panic disorder: treatment with valproate. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1994, 55 (4), 134-136.
 48. Lepola UM, Rimon RH, Riekkinen PJ: Three-year follow-up of patients with panic disorder after short-term treatment alprazolam and imipramine. *International Clinical Psychopharmacology*, 1993, 8 (2), 115-118.
 49. Craske MG, Decola JP, Sachs AD, Pontillo DC: Panic control treatment for agoraphobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 2003, 17 (3), 321-333.
 50. Conti S, Grandi S, Ruini C, Rafanelli C, Bartolucci G, Saviotti FM, Mangelli L, Fava GA: Follow-up a lungo termine del Disturbo di Panico con agorafobia trattato con psicoterapia comportamentale. *Rivista di psichiatria*, 2002, 37 (3), 116-124.
 51. Arntz A: Cognitive therapy versus interoceptive exposure as treatment of panic disorder without agoraphobia. *Behaviour Research Therapy*, 2002, 40 (3), 325-341.
 52. Hahlweg K, Fiegenbaum W, Frank M, Schroeder B, von Witzleben I: Short- and long-term effectiveness of an empirically supported treatment for agoraphobia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2001, 69 (3), 375-382.
 53. Shear MK, Houck P, Greeno C, Masters S: Emotion-focused psychotherapy for patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2001, 158 (12), 1993-1998.
 54. Milrod B, Busch F, Leon AC, Aronson A, Roiphe J, Rudden M, Singer M, Shapiro T, Goldman Hh, Richter D, Shear MK: A pilot open trial of brief psychodynamic psychotherapy for panic disorder. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research*, 2001, 10 (4), 239-245.
 55. Park JM, Mataix-Cols D, Marks IM, Ngamthipwatthana T, Marks M, Araya R, Al-Kubaisy T: Two year follow-up after a randomised controlled trial of self- and clinician-accompained exposure for phobia/panic disorders. *British Journal of Psychiatry*, 2001, 178, 543-548.
 56. Ito LM, de Araujo LA, Tess VL, de Barros-Neto TP, Asbahr FR,

- Marks I: Self-exposure therapy for panic disorder with agoraphobia: randomised controlled study of external v. interoceptive self-exposure. *British Journal of Psychiatry*, 2001, 178, 331-336.
57. Milrod B, Busch F, Leon AC, Shapiro T, Aronson A, Roiphe J, Rudden M, Singer M, Goldman H, Richter D, Shear MK: Open trial of psychodynamic psychotherapy for panic disorder: a pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157 (11), 1878-1880.
 58. Stuart GL, Treat TA, Wade WA: Effectiveness of an empirically based treatment for panic disorder delivered in a service clinic setting: 1-year follow-up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2000, 68 (3), 506-512.
 59. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Wells A, Ludgate J, Gelder M: Brief cognitive therapy for panic disorder: a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1999, 67 (4), 583-589.
 60. Teush L, Bohme H, Gastpar M: The benefit of an insight-oriented and experimental approach on panic and agoraphobia symptoms. Results of a controlled comparison of client-centered therapy alone and in combination with behavioral exposure. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1997, 66 (6), 293-301.
 61. Arntz A, van den Hout M: Psychological treatments of panic disorder without agoraphobia: cognitive therapy versus applied relaxation. *Behaviour Research Therapy*, 1996, 34 (2), 113-121.
 62. Ito LM, Noshirvani H, Basoglu M, Marks IM: Does exposure to internal cues enhance exposure to external cues in agoraphobia with panic? A pilot controlled study of self-exposure. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1996, 65 (1), 24-28.
 63. Ost LG, Westling BE: Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behaviour Research Therapy*, 1995, 33 (2), 145-158.
 64. Fava GA, Zielezny M, Savron G, Grandi S: Long-term effects of behavioural treatment for panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry*, 1995, 166 (1), 87-92.
 65. Ost LG, Westling BE, Hellstrom K: Applied relaxation, exposure in vivo and cognitive methods in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behaviour Research Therapy*, 1993, 31 (4), 383-394.
 66. Telch MJ, Lucas JA, Schmidt NB, Hanna HN, LaNae Jaimez YT, Lucas RA: Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Behaviour Research Therapy*, 1993, 31 (3), 279-287.
 67. Biondi M, Picardi A: Increased probability of remaining in remission from panic disorder with agoraphobia after drug treatment in patients who received concurrent cognitive-behavioural therapy: a follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2003, 72, 34-42.
 68. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW: Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 283 (19), 2573-2574.
 69. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C, Sandmann J, Benkert O: Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry*, 1999, 174, 205-212.
 70. de Beurs E, van Balkom AJ, Van Dick R, Lange A: Long-term outcome of pharmacological and psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a 2 year naturalistic follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1999, 99 (1), 59-67.
 71. Oei TP, Llamas M, Evans L: Does concurrent drug intake affect the long-term outcome of group cognitive behavior therapy in panic disorder with or without agoraphobia? *Behaviour Research and Therapy*, 1997, 35, 851-857.
 72. Kilic C, Noshirvani H, Basoglu M, Marks I: Agoraphobia and panic disorder: 3,5 years after alprazolam and/or exposure treatment. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1997, 66 (4), 175-178.
 73. Bouvard M, Mollard E, Guerin J, Cottiaux J: Study and course of the psychological profile in 77 patients expressing panic disorder with agoraphobia after cognitive behavior therapy with or without buspirone. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1997, 66 (1), 27-32.
 74. Wiborg IM, Dahl AA: Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53 (8), 689-694.
 75. O'Rourke D, Fahy TJ, Brophy J, Prescott P: The Galway Study of Panic Disorder. III. Outcome at 5 to 6 years. *British Journal of Psychiatry*, 1996, 168 (4), 462-469.
 76. Basoglu M, Marks IM, Kilic C, Brewin CR, Swinson RP: Alprazolam and exposure for panic disorder with agoraphobia. Attribution of improvement to medication predicts subsequent relapse. *British Journal of Psychiatry*, 1994, 164 (5), 652-659.
 77. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Ruini C, Mangelli L, Belluardo P: Long-term outcome of panic disorder with agoraphobia treated by exposure. *Psychological Medicine*, 2001, 31 (5), 891-898.
 78. Pollack MH, Smoller JW: The longitudinal course and outcome of panic disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 1995, 18 (4), 758-801.
 79. Scheibe G, Albus M: Predictors and outcome in panic disorder: a 2-year prospective follow-up study. *Psychopathology*, 1997, 30 (3), 177-184.
 80. Scheibe G, Albus M: Predictors of outcome in panic disorder: a 5-year prospective follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 1996, 25, 41 (2), 111-116.
 81. Weisberg RB, Machan JT, Dyck IR, Keller MB: Do panic symptoms during periods of remission predict relapse of panic disorder? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2002, 190 (3), 190-197.
 82. Schmidt NB, Telch MJ: Nonpsychiatric medical comorbidity, health perceptions, and treatment outcome in patients with panic disorder. *Health Psychology*, 1997, 16 (2), 114-122.
 83. Abelson JL, Curtis GC: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder: prediction of long-term outcome by pre-treatment cortisol levels. *American Journal of Psychiatry*, 1996, 153 (1), 69-73.
 84. Bakker A, Spinhoven P, van Balkom AJ, van Dyck R: Relevance of assessment of cognitions during panic attacks in the treatment of panic disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2002, 71 (3), 158-161.
 85. Biondi M, Picardi A: Attribution of improvement to medication and increased risk of relapse of panic disorder with agoraphobia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2003, 72 (2), 110-111.
 86. Bakker A, Spinhoven P, van der Does AJW, van Balkom AJ, van Dyck R: Locus of control orientation in panic disorder and the differential effects of treatment. *Psychotherapy Psychosomatics*, 2002, 71, 85-89.
 87. Pancheri P, Picardi A, Gaetano P, Pasquini M, Puzella A, Di Fabio F, Biondi M: Validazione della scala per la valutazione rapida dimensionale SVARAD. *Rivista di Psichiatria*, 1999, 34 (2), 84-93.