

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

Caso 1: L'oratrice alla cerimonia di saluto che non riusciva a parlare: ansia refrattaria agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) in un'adolescente.

Il quesito: Cosa fare quando l'ansia non risponde a diversi SSRI e alla terapia cognitivo-comportamentale (*Cognitive Behavioral Therapy*, CBT)?

Il dilemma psicofarmacologico: Molti medici sono incerti sull'opportunità e il momento di prescrivere benzodiazepine come terapia aggiuntiva.



Domanda di autovalutazione pre-caso

Quale tra le seguenti opzioni costituisce un intervento evidence-based per un paziente con ansia resistente al trattamento?

- A. Duloxetina.
- B. Escitalopram ad alto dosaggio.
- C. Clonazepam aggiuntivo.
- D. Guanfacina¹.
- E. Tutte le risposte precedenti.

Risposta: C (Clonazepam aggiuntivo).



Valutazione del paziente all'accettazione

- Studentessa afroamericana, 17 anni, ultimo anno delle scuole superiori, con ansia sociale grave.
- Grave disturbo d'ansia sociale e possibile disturbo d'ansia generalizzata.
- I sintomi da ansia sociale hanno dato luogo a una strategia di evitamento di portata significativa; questa, e l'ansia anticipatoria della critica sociale, hanno perpetuato l'ansia, creando così un circolo vizioso.
- Si teme che fattori familiari possano acuirne l'ansia; tra questi, la reazione o adeguamento al disturbo da parte della famiglia (*family accommodation*).
- Riconosce la natura eccessiva di tali timori, ma ritiene che possano avere una certa influenza e prova senza dubbio preoccupazione soggettiva nei loro confronti.
- La paziente ammette che l'ansia cronica interferisce con la sua vita, le impedisce di godersi sia l'ultimo anno di scuola sia il tempo che trascorre con gli amici e potrebbe minacciare il suo rendimento all'università.



Anamnesi psichiatrica

- I sintomi dell'ansia sociale sono iniziati quando la paziente era in quinta elementare.

¹ Non disponibile in Italia. (N.d.C.)

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

- Alle scuole medie aveva difficoltà a svolgere lavori di gruppo, la prospettiva di uscire con gli amici le provocava ansia e non riusciva a fermarsi a dormire in casa di amici.
- Alle scuole superiori l'ansia sociale si è intensificata. In classe la ragazza temeva di essere chiamata a intervenire o di dover fare delle presentazioni, e a mensa era così a disagio che pranzava nell'ufficio del tutor. Inoltre, evitava di andare al ristorante con la famiglia o non riusciva a ordinare al cameriere perché temeva di dire qualcosa di sbagliato o essere preda di imbarazzo.
- Malgrado l'ansia, a scuola aveva un ottimo rendimento ed era l'oratrice della cerimonia di saluto della classe. Tuttavia, era preoccupata per il discorso pubblico che avrebbe tenuto alla consegna dei diplomi, e ciò era fonte di considerevole distress.
- Riferisce insonnia iniziale con latenza del sonno di 1-2 ore, più marcata la notte prima di andare a scuola. Si sente affaticata e ha difficoltà a concentrarsi, ma nega di sentirsi depressa.
- Quando va al ristorante con la famiglia, spesso sono i genitori a ordinare per lei. In occasione di eventi familiari più importanti, come il Natale a casa della zia, i genitori le consentono di rimanere in macchina o in una stanza tranquilla, lontano dalla famiglia, qualora l'ansia si faccia opprimente.
- I genitori sono molto preoccupati per l'ansia della figlia e perché temono che questo possa impedirle di frequentare l'università. Da notare che la ragazza è stata accettata in tre università, compresa la sua "università dei sogni", che è a 5 ore di distanza dall'abitazione dei genitori.

ABC

Anamnesi sociale e personale

- Vive con la madre e il padre.
- È all'ultimo anno di una scuola superiore femminile e ha un rendimento brillante, anche se l'ansia le rende difficile il rapporto con gli insegnanti.
- Al momento non ha una relazione sentimentale.
- Non ha una storia di abusi o traumi.



Anamnesi medica

- Nata alla 40^a settimana da madre di 37 anni e padre di 40 anni.
- Tappe evolutive normali, sebbene l'ansia da separazione sia persistita fino agli 8-9 anni.
- Allergie stagionali per le quali assume cetirizina (10 mg al giorno).
- Dolore addominale cronico ricorrente, che peggiora nei giorni di scuola.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE



Anamnesi familiare

- Padre con disturbo di panico e disturbo d'ansia generalizzata.
- Madre con ansia sociale e disturbo depressivo maggiore.
- Nonna materna con ansia, disturbo da stress post-traumatico (*Post-traumatic Stress Disorder*, PTSD) e depressione.



Anamnesi farmacologica

- Attualmente in cura con escitalopram, 20 mg al giorno (3 mesi).
- Nessuna risposta alla sertralina, titolata alla posologia di 200 mg al giorno (4 mesi).
- Il bupropione con formulazione a rilascio modificato, 100 mg due volte al giorno, ha peggiorato sia l'ansia sia l'insonnia iniziale poiché le provocava tremore; interrotto a 2 settimane dalla prima assunzione.
- La fluoxetina, 10 mg al giorno, è stata interrotta dopo 2 settimane a causa della sensazione di "nervosismo", del peggioramento dell'ansia e di due attacchi di panico dai sintomi limitati.
- L'acido valproico in formulazione a rilascio prolungato, 500 mg due volte al giorno, è stato interrotto per nausea.
- La quetiapina, 50 mg ogni sera prima di coricarsi, era associata a sedazione.



Terapia farmacologica in atto

- Cetirizina, 10 mg ogni mattina.
- Escitalopram, 20 mg ogni mattina.



Anamnesi psicoterapica

- Al terzo anno delle scuole superiori ha lavorato con un "arteterapeuta" una volta a settimana per 2-3 mesi. La terapia le piaceva ma non contribuiva a migliorare l'ansia.
- In seguito, è passata a un terapeuta cognitivo-comportamentale e ha lavorato soprattutto sui propri pensieri e sull'"anticipazione di ciò che potrebbe accadere".
- Malgrado le due terapie, l'ansia ha continuato a persistere.



Ulteriori indagini

C'è qualcos'altro che vorrebbe sapere sulla paziente? Qualche dettaglio sui tentativi farmacologici precedenti? Quali sono stati gli effetti collaterali della fluoxetina e del bupropione a rilascio modificato?

- La paziente ha riscontrato sia sintomi di attivazione (per es., irrequietezza, aumento dell'ansia, "nervosismo") con la fluoxetina,

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

sia tremore e un peggioramento dell'insonnia con un basso dosaggio di bupropione con formulazione a rilascio prolungato (100 mg, due volte al giorno).

- Gli effetti collaterali di entrambi i farmaci sono emersi relativamente presto durante il trattamento.

Quanto agli altri sintomi fisici e ai parametri vitali?

- Non sono stati segnalati umore depresso, sentimenti di colpa, anedonia o ideazione suicidaria.
- I parametri vitali rientrano nei limiti normali; l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) è al 75° percentile per età e sesso.
- Non riporta intolleranza al caldo o al freddo, perdita di peso recente o dismenorrea.
- Nega sintomi cardiaci, comprese palpitazioni.



Riflessioni del medico curante: valutazione psichiatrica iniziale

- La paziente soffre di un grave disturbo d'ansia sociale e presenta alcuni sintomi del disturbo d'ansia generalizzata.
- I sintomi sono di grado grave e vi sono elementi di farmaco-resistenza.
- Si teme che la *family accommodation* possa avere un impatto:
 - I genitori trovano difficile non prestare attenzione all'ansia della figlia e, per quanto involontariamente, rafforzano l'ansia stessa e le sue reazioni catastrofiche. Nel tempo, questo ha ridotto attivamente il senso di disagio della paziente, agevolando l'evitamento. Sul piano intuitivo, è comprensibile, poiché l'*accommodation* (ossia l'attenzione al comportamento ansioso e l'agevolazione dell'evitamento) perpetua l'ansia.
 - Dal punto di vista familiare, qualunque intervento efficace richiederà non solo il trattamento dell'ansia della paziente, ma anche l'aiuto ai genitori affinché riportino la figlia alle diverse attività di vita (invece di rinforzare l'evitamento) e ne rinsaldino la capacità di affrontare e sopportare il disturbo d'ansia, piuttosto che il comportamento disregolato e ansioso.
- Quanto agli effetti collaterali dei tentativi farmacologici precedenti, va rilevato che la paziente ha riscontrato scarsa tollerabilità, in un lasso di tempo molto breve, a due farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2D6. Gli effetti collaterali (attivazione con fluoxetina e ansia/ tremore con bupropione) possono essere correlati ai livelli ematici (ossia all'esposizione sistemica). Pertanto, si può ipotizzare che la paziente sia una metabolizzatrice lenta del CYP2D6. Inoltre, coerentemente con questa idea, gli effetti collaterali di entrambi i farmaci sono emersi all'inizio del trattamento.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE



Domanda

La paziente ha fatto due tentativi di psicoterapia e sperimentato diversi SSRI, ma i sintomi d'ansia sociale rimangono persistenti e gravi. Quale tra questi potrebbe essere il passo successivo?

- Sospendere l'escitalopram e iniziare la duloxetina.
- Aumentare la dose di escitalopram da 20 a 30 mg al giorno.
- Iniziare una terapia aggiuntiva con clonazepam.
- Ritentare un antagonista misto dei recettori di dopamina e serotonina come terapia aggiuntiva.
- Avviare un tentativo di stimolazione magnetica transcranica (*Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*) ad alta frequenza della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra per 6 settimane.



Esito del caso: primo follow-up intermedio (settimana 4)

- Durante l'ultima visita della paziente, l'escitalopram è stato portato da 20 a 30 mg al giorno.
- La paziente riferisce ottima aderenza e assenza di effetti collaterali.
- Si registra una lieve diminuzione dell'ansia, ma nel complesso si tratta di un miglioramento solo del 20% circa.



Riflessioni del medico curante: primo follow-up intermedio (settimana 4)

- Considerata l'esigua risposta della paziente a due SSRI metabolizzati dal CYP2C19 (sertralina ed escitalopram) e il fatto che la paziente è afroamericana, c'è la ragionevole possibilità che sia una metabolizzatrice ultrarapida (ovvero ha uno o due alleli *17 per il gene *CYP2C19*).
- Da qui la decisione di aumentare l'escitalopram da 20 mg a 30 mg. Se la paziente è davvero una metabolizzatrice ultrarapida, ciò produrrebbe livelli ematici paragonabili a quelli di un metabolizzatore normale trattato con 20 mg al giorno (Strawn et al. 2018b).
- Ciò nonostante, non si è riscontrato un miglioramento significativo dei sintomi d'ansia.



Domanda

La paziente ha fatto due tentativi di psicoterapia e sperimentato diversi SSRI. L'aumento del dosaggio di escitalopram a 30 mg ha prodotto un lieve miglioramento, ma i sintomi d'ansia sociale rimangono persistenti e gravi. Quale tra questi potrebbe essere il passo successivo?

- Sospendere l'escitalopram e iniziare la duloxetina.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

- Iniziare una terapia aggiuntiva di clonazepam.
- Ritentare un antagonista misto dei recettori di dopamina e serotonina come terapia aggiuntiva.
- Avviare un tentativo di TMS ad alta frequenza della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra per 6 settimane.



Esito del caso: secondo follow-up intermedio (settimana 8)

- Dopo aver iniziato ad assumere 0,5 mg di clonazepam due volte al giorno, l'ansia della paziente è migliorata rapidamente.
- Ha ripreso la psicoterapia con un nuovo psicoterapeuta.
- Dopo un breve controllo telefonico programmato, il clonazepam è stato titolato a 0,5 mg ogni mattina e ogni pomeriggio e 1 mg ogni sera prima di coricarsi.



Riflessioni del medico curante: secondo follow-up intermedio (settimana 8)

- Dopo aver iniziato ad assumere il clonazepam, l'ansia della paziente è migliorata rapidamente e non sono stati riscontrati problemi di tollerabilità.
- Aumentare la dose serale per affrontare la persistente insonnia iniziale è un'opzione ragionevole, sebbene uno psicofarmacologo cauto dovrà monitorare la sedazione mattutina, soprattutto se la paziente guida da sola per recarsi a scuola o se alla prima ora ha una lezione che richiede particolare attenzione.
- Il fatto che la paziente abbia ripreso la psicoterapia è importante, lo psicofarmacologo dovrà collaborare a stretto contatto con lo psicoterapeuta. C'è comunque il timore che le precedenti strategie psicoterapeutiche fossero troppo incentrate su un piano cognitivo e non includessero un lavoro di esposizione sufficiente. Quest'ultimo è l'ingrediente chiave per trattare l'ansia infantile e adolescenziale (Peris et al. 2015, 2017).
- Lo psicoterapeuta dovrà altresì lavorare con la famiglia della paziente per affrontare l'adeguamento familiare (*family accommodation*), che può perpetuare l'ansia adolescenziale (Peris et al. 2012).



Esito del caso: terzo follow-up intermedio (settimana 12)

- Il sonno della paziente si è normalizzato e i sintomi d'ansia sono in remissione.
- La psicoterapia procede bene, anche se la ragazza rileva che di quando in quando le situazioni di esposizione, quali ordinare il cibo al fast-food, si sono rivelate difficili.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

- Lo psicoterapeuta riferisce inoltre che la paziente procede bene con i compiti assegnati in seduta, che sta seguendo la struttura delle sessioni e che ha ormai sviluppato una gerarchia di esposizione. Lo stesso psicoterapeuta e lo psichiatra riportano che durante l'ultima seduta della paziente hanno completato due compiti di esposizione in sessione che prevedevano di chiamare alcuni ristoranti per chiedere le indicazioni per raggiungerli. In seguito, hanno discusso l'aspettativa della paziente di "disturbare gli altri" e che tali esposizioni erano, invece, associate a una chiara violazione delle stesse aspettative.
- La paziente si sente sempre più motivata e impegnata a prendersi cura di sé e non riporta effetti collaterali.
- Si allena regolarmente e ha iniziato una dieta per accelerare il metabolismo di cui ha sentito parlare in TV.
 - La dieta prevede verdure a volontà a pranzo e a cena, una porzione di proteine per due pasti al giorno e mezzo pompelmo a ogni pasto.
- Nelle ultime 3-4 settimane la ragazza riferisce, tuttavia, di sentirsi stanca e che per due volte, dopo pranzo, si è addormentata a scuola.



Riflessioni del medico curante: terzo follow-up intermedio (settimana 12)

- Sulle prime, lo psicofarmacologo era preoccupato per la mancata aderenza, data la comparsa improvvisa dei sintomi; tuttavia, un'anamnesi scrupolosa ha messo in luce che la causa dei nuovi effetti collaterali era il pompelmo.
- Il pompelmo influisce in modo significativo sulla farmacocinetica della gran parte delle benzodiazepine (e di altri farmaci metabolizzati dal CYP3A4). Infatti, aumenta la concentrazione plasmatica massima delle benzodiazepine (C_{MAX}) di quasi il 60%, il tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima (t_{MAX}) dell'80% e incrementa l'assorbimento fino al 50%.
- Lo psicofarmacologo ha anche considerato la possibilità che la stanchezza della paziente fosse correlata agli effetti antistaminici che possono verificarsi con dosi elevate di escitalopram. L'ipotesi, però, non era molto probabile poiché in precedenza non erano presenti.
- Lo psicofarmacologo ha inoltre chiesto informazioni sull'eventualità fosse stato aggiunto un inibitore di pompa protonica per la cattiva digestione della paziente, che potrebbe aver influito sui livelli di escitalopram, con un conseguente "nuovo" effetto collaterale connesso all'escitalopram stesso.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE



Esito del caso: quarto follow-up intermedio (settimana 16)

- La paziente è incoraggiata dalla perdita di peso, si sente meglio e intende continuare la “dieta del pompelmo”. Pertanto, la dose di clonazepam viene ridotta del 50%, con un miglioramento della stanchezza.
- È decisa a parlare con lo psicofarmacologo nel momento in cui modificherà la dieta, in modo che la sua prescrizione di benzodiazepine venga rivalutata.



Take home messages

- Spesso i disturbi d’ansia hanno inizio durante l’infanzia e, se non trattati, possono causare un deterioramento cumulativo che mette adolescenti e giovani adulti a rischio di uno scarso adattamento e comportamenti disadattivi.
- Nei bambini e negli adolescenti il comportamento ansioso può essere rinforzato e quindi ripresentarsi quando il paziente evita efficacemente i fattori scatenanti dell’ansia stessa. Tale ciclo peggiora quando i genitori rinforzano involontariamente questo comportamento assecondando l’evitamento.
- Per quanto non siano trattamenti di prima linea per l’ansia, le benzodiazepine hanno un cospicuo ruolo coadiuvante, in particolare nei pazienti con risposta parziale alle terapie di “prima linea”.
- Quando si opta per le benzodiazepine, considerare i fattori di rischio per disturbi da uso di sostanze e la farmacologia della benzodiazepina (per es., lipofilia, emivita ecc.).
- Le interazioni, in particolare quelle riguardanti il CYP3A4, sono particolarmente importanti per le benzodiazepine.



Considerazioni critiche nella pratica clinica: confessioni di uno psicofarmacologo

- Una benzodiazepina avrebbe potuto essere già tentata prima in particolare considerando che la paziente è un’adolescente, non ci sono fattori di rischio per abuso e in passato ha provato un altro SSRI metabolizzato dal CYP2C19 (sertralina) ad alto dosaggio.
- Poiché bere quantità rilevanti di succo di pompelmo è insolito in questa fascia d’età, il medico non ne ha parlato con la paziente. Se ne avesse discusso prima, avrebbe potuto prevenire l’interazione.



Consigli e perle cliniche

- Gli SSRI e la psicoterapia rimangono il cardine del trattamento dei disturbi d’ansia pediatrici (Locher et al. 2017; Strawn et al. 2018b, 2021).

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

- Le meta-analisi rivelano che gli SSRI danno luogo a un miglioramento maggiore e più rapido rispetto agli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) nei bambini e negli adolescenti con disturbi d'ansia generalizzata, da separazione e sociale (Figura 1.1). Inoltre, in queste meta-analisi, il miglioramento correlato agli SSRI si verifica in una fase precoce del trattamento antidepressivo (settimana 2 sia per gli SSRI sia per gli SNRI). Infatti, circa il 50% del miglioramento correlato al trattamento a 12 settimane si è verificato entro la settimana 4 (Strawn et al. 2018b).

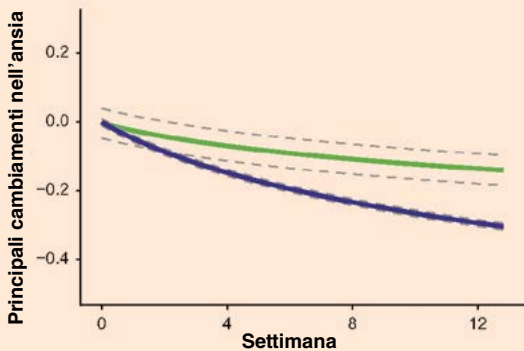


Figura 1.1 Traiettorie della risposta nei pazienti pediatrici con disturbi d'ansia generalizzata, da separazione e sociale trattati con antidepressivi. Le linee verdi e blu rappresentano gli SNRI e gli SSRI. Riprodotto da Strawn et al. (2018b).

- Per gli adolescenti con disturbo d'ansia sociale, qualcuno suggerisce il trattamento con un SSRI prima di iniziare la psicoterapia, sulla base dei dati del Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (Compton et al. 2014; Walkup et al. 2008).
- Le benzodiazepine vengono spesso trascurate, ma rappresentano uno strumento potente quale trattamento coadiuvante dell'ansia, in particolare nel paziente "adatto".



Focus sul meccanismo d'azione

- Tutte le benzodiazepine condividono un meccanismo d'azione comune, ma variano nelle caratteristiche farmacologiche (Strawn e Stimpfl 2023).
- Le benzodiazepine sono modulatori allosterici positivi dei recettori A dell'acido gamma-amminobutirrico ($GABA_A$). La combinazione di benzodiazepine e GABA aumenta la frequenza di apertura dei canali inibitori del cloro (anche se non aumenta né la conduttanza del cloro attraverso i singoli canali né il tempo di apertura del canale) (Figura 1.2).

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

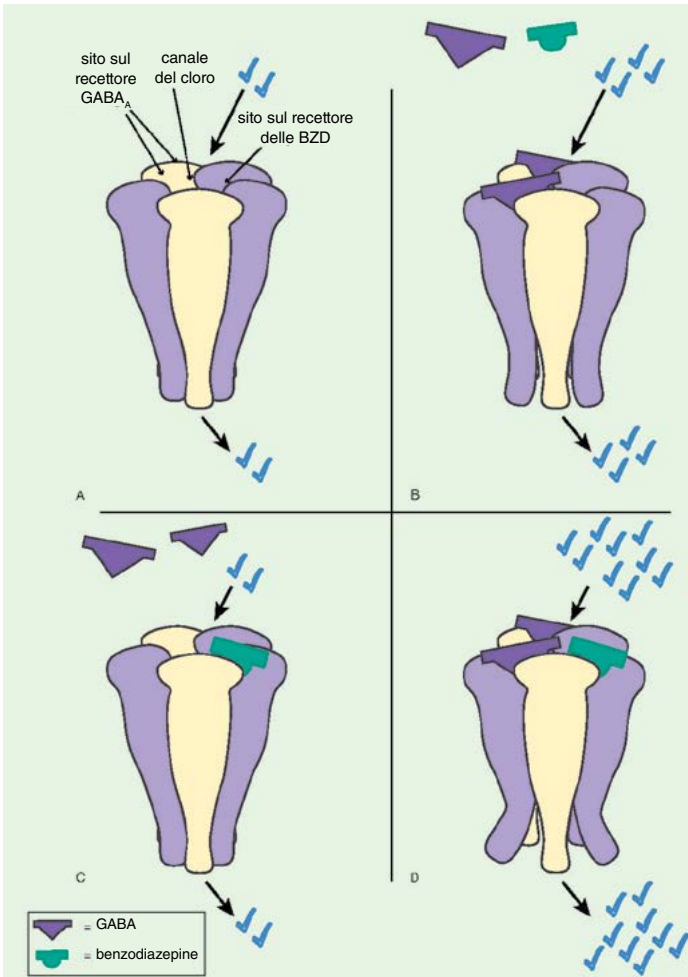


Figura 1.2 Modulazione allosterica positiva dei recettori GABA_A. (A) I recettori GABA_A sensibili alle benzodiazepine (BZD), come quello mostrato qui sopra, sono costituiti da cinque subunità con un canale centrale del cloro, e hanno siti di legame non solo per il GABA ma anche per i modulatori allosterici positivi (per es., le benzodiazepine). (B) Quando il GABA si lega ai suoi siti sul recettore GABA_A, aumenta la frequenza di apertura del canale del cloro e quindi permette il passaggio di più ioni di cloro. (C) Quando un modulatore allosterico positivo, come una benzodiazepina, si lega al recettore GABA_A in assenza di GABA, non esercita alcun effetto sul canale del cloro. (D) Quando un modulatore allosterico positivo, come la benzodiazepina, si lega al recettore GABA_A in presenza di GABA, fa sì che il canale si apra più di frequente rispetto a quando è presente il solo GABA. Riprodotto da *Essential Psychopharmacology*, Stahl 2021.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

- Si ipotizza che le benzodiazepine modulino l'eccessivo output dell'amigdala durante le reazioni di paura nei pazienti con disturbi d'ansia. In teoria, tale attività dell'amigdala si riduce migliorando le azioni inibitorie dei modulatori allosterici positivi delle benzodiazepine a livello dei recettori GABA_A postsinaptici all'interno dell'amigdala per attenuare le risposte di paura (Stahl et al. 2021).
- Le benzodiazepine possono essere classificate in base alla loro lipofilia, e queste differenze influenzano il profilo clinico (Figura 1.3).

Altamente lipofilo	Meno lipofilo
<ul style="list-style-type: none"> • Entrano nel cervello più rapidamente • Attivano l'effetto prontamente • Terminano l'effetto più rapidamente e scompaiono velocemente nel grasso • Effetto più intenso 	<ul style="list-style-type: none"> • Le BZD meno lipofile (per es., il lorazepam) producono un effetto più lento • Forniscono un sollievo più prolungato, nonostante un'emivita più breve • Effetto meno intenso

Figura 1.3



Mini-tutorial di due minuti: le benzodiazepine

- Malgrado gli studi clinici sulle benzodiazepine negli adulti con disturbi d'ansia ne dimostrino regolarmente i benefici (Strawn et al. 2018a; Williams et al. 2017), quelli sulle benzodiazepine nei pazienti pediatrici hanno dato luogo a risultati contrastanti e gli studi in doppio cieco controllati con placebo e le meta-analisi non rivelano differenze tra le benzodiazepine e il placebo (Dobson et al. 2019). Si trattava, però, di studi di piccole dimensioni e includevano bambini molto piccoli e dosi elevate di benzodiazepine ad emivita breve (per es., l'alprazolam).
- In questi studi pediatrici, la scarsa tollerabilità – in particolare nei pazienti più giovani, differenti, dunque, dalla paziente descritta nel nostro caso – potrebbe essere correlata a fattori farmacodinamici legati all'età.
- È importante sottolineare che la farmacodinamica del recettore GABA nei bambini e negli adolescenti differisce da quella negli adulti, considerando che l'espressione/funzione adulta non viene raggiunta fino all'età di 14-17 anni e mezzo per le regioni subcorticali e di 18-22 anni per le regioni corticali (Figura 1.4), sebbene l'espressione adulta dei recettori GABA avvenga leggermente prima nelle ragazze rispetto ai ragazzi (Chugani et al. 2001).
- Le interazioni farmacologiche con le benzodiazepine sono particolarmente importanti, ma spesso vengono trascurate.
- Sul piano clinico, le interazioni significative per le benzodiazepine includono succo di pompelmo (inibizione del CYP3A4), cibo e antiacidi (Figura 1.5).

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

- Il succo di pompelmo aumenta la concentrazione plasmatica massima delle benzodiazepine (C_{MAX}) di quasi il 60%, il tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima (t_{MAX}) dell'80% e incrementa l'assorbimento fino al 50% (Figura 1.5).
- Il cibo rallenta l'assorbimento delle benzodiazepine, anche se non ne altera l'assorbimento totale (Figura 1.6).
- Gli antiacidi riducono la concentrazione ematica massima delle benzodiazepine (C_{MAX}) e il tasso di assorbimento; i farmaci, pertanto, impiegano più tempo per raggiungere la concentrazione massima (t_{MAX}) (Greenblatt et al. 1980) (Figura 1.6).

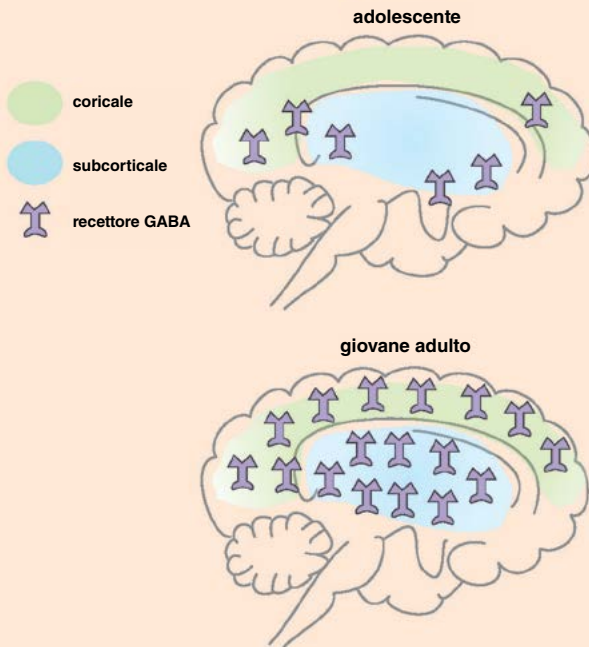


Figura 1.4 L'espressione dei recettori delle benzodiazepine cambia in misura significativa durante lo sviluppo. Tale differenza può influenzare la tollerabilità di questi farmaci nei bambini, rispetto agli adolescenti e agli adulti.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

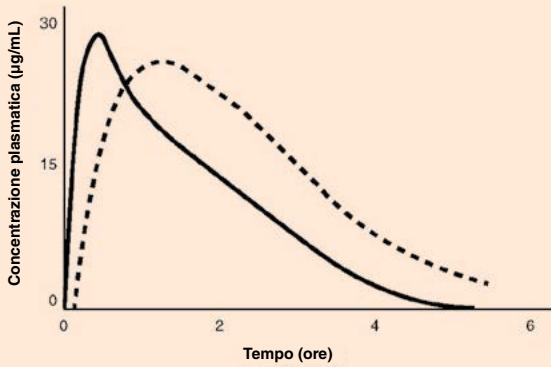


Figura 1.5 Il succo di pompelmo altera in misura considerevole la farmacocinetica di diverse benzodiazepine. Le linee tratteggiate e continue rappresentano il diazepam con e senza succo di pompelmo, rispettivamente. In questo studio, la somministrazione della benzodiazepina con succo di pompelmo ha aumentato l'assorbimento del 50% e ha modificato il tempo alla concentrazione massima (t_{MAX}) dell'80%. Adattato da Kupferschmidt et al. (1995)

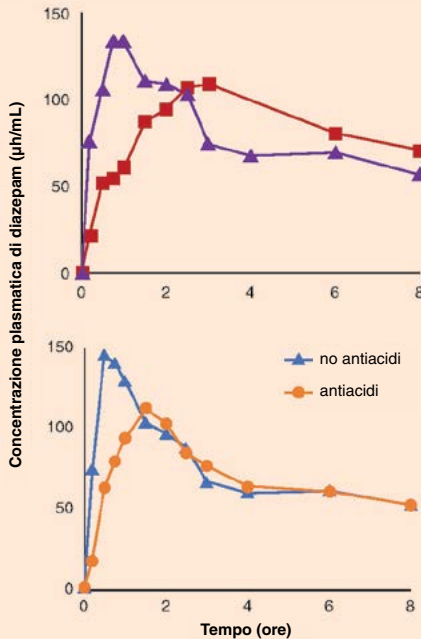


Figura 1.6 Il cibo e gli antiacidi possono influenzare in modo significativo la farmacocinetica delle benzodiazepine. I quadrati rossi e i triangoli viola rappresentano la somministrazione di diazepam rispettivamente con e senza cibo.

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE



Domanda di autovalutazione post-caso

Quale tra le seguenti opzioni costituisce un intervento evidence-based per un paziente con ansia resistente al trattamento?

- A. Duloxetina.
- B. Escitalopram ad alto dosaggio.
- C. Clonazepam aggiuntivo.
- D. Guanfacina.
- E. Tutte le risposte precedenti.

Risposta: C (Clonazepam aggiuntivo).

La duloxetina è approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) americana per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzata negli adolescenti (Strawn et al. 2015)²; tuttavia, gli SNRI sono meno efficaci rispetto agli SSRI nei disturbi d'ansia pediatrici (Strawn et al. 2018b). Di per sé, difficilmente l'escitalopram ad alto dosaggio può aiutare nei disturbi d'ansia refrattaria ed espone i pazienti pediatrici a rischio di effetti collaterali, in particolare i metabolizzatori lenti del CYP2C19 (Aldrich et al. 2019; Strawn et al. 2019). La formulazione di guanfacina a rilascio prolungato è stata esaminata in un piccolo studio su bambini e adolescenti con disturbi d'ansia generalizzata, da separazione e sociale, e ha prodotto una risposta migliore rispetto al placebo (Strawn et al. 2017), ma non è stata studiata in pazienti pediatrici con disturbi d'ansia resistenti agli SSRI.

Bibliografia

1. Aldrich, S. L., Poweleit, E. A., Prows, C. A., et al. Influence of CYP2C19 metabolizer status on escitalopram/citalopram tolerability and response in youth with anxiety and depressive disorders. *Front Pharmacol* 2019; 10: 99. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00099>
2. Chugani, D. C., Muzik, O., Juhász, C., et al. Postnatal maturation of human GABA_A receptors measured with positron emission tomography. *Ann Neurol* 2001; 49: 618–26. <https://doi.org/10.1002/ana.1003>
3. Compton, S. N., Peris, T. S., Almirall, D., et al. Predictors and moderators of treatment response in childhood anxiety disorders: results from the CAMS trial. *J Consult Clin Psychol* 2014; 82: 212–24. <https://doi.org/10.1037/a0035458>

² In Italia non è approvata per tale indicazione in età pediatrica. Di nota, in Italia a oggi nessun SSRI e nessun SNRI presenta specifica approvazione per terapia di disturbi d'ansia in età pediatrica in RCP. (N.d.C.)

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

4. Dobson, E. T., Bloch, M. H., Strawn, J. R. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders: a network meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 17r12064. <https://doi.org/10.4088/JCP.17r12064>
5. Greenblatt, D. J., Allen, M. D., Harmatz, J. S., Shader, R. I. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 301–12. <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.40>
6. Kupferschmidt, H. H., Ha, H. R., Ziegler, W. H., Meier, P. J., Krähenbühl, S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clinical Pharmacol Ther* 1995; 58: 20–28. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90068-3](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90068-3)
7. Locher, C., Koechlin, H., Zion, S. R., et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo in common psychiatric disorders: a meta-analysis in children and adolescents. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 1011–20. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
8. Peris, T. S., Sugar, C. A., Lindsey Bergman, R., et al. Family factors predict treatment outcome for pediatric obsessive compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol* 2012; 80: 255–63. <https://doi.org/10.1037/a0027084>
9. Peris, T. S., Compton, S. N., Kendall, P. C., et al. Trajectories of change in youth anxiety during cognitive–behavior therapy. *J Consult Clin Psychol* 2015; 83: 239–52. <https://doi.org/10.1037/a0038402>
10. Peris, T. S., Caporino, N. E., O'Rourke, S., et al. Therapist-reported features of exposure tasks that predict differential treatment outcomes for youth with anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56: 1043–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.10.001>
11. Stahl, S., Grady, M. M., Muntner, N. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 5th edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2021.
12. Strawn, J. R., Stimpfl, J. Practical pharmacology: optimizing benzodiazepine treatment in anxiety disorders. *Current Psychiatry* 2023; in press.
13. Strawn, J. R., Prakash, A., Zhang, Q., et al. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 283–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.01.008>

CARTELLA CLINICA DEL PAZIENTE

14. Strawn, J. R., Compton, S. N., Robertson, B., et al. Extended release guanfacine in pediatric anxiety disorders: a pilot, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27: 29–37. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0132>
15. Strawn, J. R., Geraciotti, L., Rajdev, N., Clemenza, K., Levine, A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother* 2018a; 19: 1057–70. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>
16. Strawn, J. R., Mills, J. A., Sauley, B. A., Welge, J. A. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018b; 57: 235–44.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>
17. Strawn, J. R., Mills, J. A., Schroeder, H., et al. Escitalopram in adolescents with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 20m13396. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13396>
18. Strawn, J. R., Lu, L., Peris, T. S., Levine, A., Walkup, J. T. Research review: pediatric anxiety disorders – what have we learnt in the last 10 years? *J Child Psychol Psychiatry* 2021; 62: 114–39. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13262>
19. Walkup, J. T., Albano, A. M., Piacentini, J., et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359: 2753–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804633>
20. Williams, T., Hattingh, C. J., Kariuki, C. M., et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD001206. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001206.pub3>