**Progetto PIA.DAO SISDCA-ANSISA 2012-2014**

**Manuale Propedeutico Didattico e Funzionale**

4.b.ì Benefici possibili dei farmaci. Farmaci e sostanze psicoattive

Milano (Capofila 1)

Todisco (Capofila 2)

Esperti collaboratori:

Cerro, Miotello, Di Luzio, Scita

a. Introduzione

i. I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) sono importanti patologie ad alto impatto sociale, che colpiscono prevalentemente le fasce più giovani della popolazione con un andamento clinico caratterizzato da frequenti riacutizzazioni o ricadute, tendenza alla cronicizzazione, significative sequele mediche e comorbidità psichiatriche che rende queste patologie tra le più invalidanti e mortali in ambito psichiatrico (Treasure 2010).

ii. Il trattamento dei DCA è sostanzialmente multidimensionale e va dalla riabilitazione nutrizionale alla gestione delle complicanze mediche, dalle psicoterapie al trattamento farmacologico. La farmacoterapia, sostanzialmente incentrata su sostanze psicoattive, si è rilevata utile sia nel tentativo di controllare i core symptoms dei DCA sia per trattare le comorbidità psichiatriche, estremamente frequenti in questo tipo di patologie.

iii. Quesiti

1. Nella pratica corrente può il clinico aspettarsi vantaggi dall’uso degli psicofarmaci nel trattamento dei DCA?
2. Essendo i DCA patologie croniche possono i farmaci mantenere l’efficacia sui core symptoms per periodi sufficientemente lunghi?
3. Sono utili i farmaci nel trattamento delle comorbidità psichiatriche dei DCA?
4. Al momento esistono farmaci autorizzati dai vari enti regolatori nazionali ed internazionali per il trattamento dei DCA?

b. Stato dell’arte

i. Nonostante i DCA abbiano una discreta incidenza nella popolazione, specie in quella adolescenziale e giovanile, modeste sono le risultanze evidence-based in letteratura sul trattamento farmacologico dei DCA e praticamente non esistenti per quanto riguarda il trattamento dei bambini e degli adolescenti.

Anche le linee guida internazionali sul trattamento farmacologico dei DCA sono decisamente esigue nel numero (NICE 2004, APA 2006, WFSBP 2011).

ii.Evoluzione storica dell’uso degli psicofarmaci

Sostanzialmente tutti gli psicofarmaci introdotti in clinica sono stati testati nel tentativo di trattare le manifestazioni cliniche dei DCA, sebbene con risultati sovente contraddittori.

È tra l’altro importante ricordare che, con l’eccezione della fluoxetina per il trattamento della Bulimia Nervosa (BN), nessun farmaco è stato autorizzato degli enti regolatori nazionali e internazionali per la cura dei DCA.

c. Discussione

i. Vantaggi e limiti delle singole classi farmacologiche.

**Antipsicotici**

I farmaci antipsicotici (AP) sono utilizzati, seppure con cautela, nel trattamento dell’anoressia nervosa (AN). L’azione degli AP è prevalentemente incentrata sui sistemi dopaminergici e serotoninergici e frequentemente inducono aumento dell’appetito e quindi incremento ponderale nei pazienti affetti da importanti patologie psichiatriche come per es. la schizofrenia o il disturbo bipolare (Hay 2011). Paradossalmente nell’AN gli AP non sono particolarmente utili nel recupero ponderale ma sono usati per tentare di ridurre altri sintomi presenti in questo disturbo come la dispercezione dell’immagine corporea, l’ideazione patologicamente incentrata sul peso e sul cibo, la paura di ingrassare, i sintomi ossessivo-compulsivi, le pseudo-allucinazioni, l’iperarausal e l’agitazione(Powers 2004).

Gli antipsicotici di prima generazione (FGA), pimozide e sulpiride, in vari studi randomizzati e controllati con placebo (RCT) non hanno dimostrato una sufficiente capacità di favorire l’aumento ponderale mentre sono risultati più utili gli antipsicotici di seconda generazione (SGA), in particolare l’olanzapina, un antagonista dei recettori D2/5HT2 (Flament 2011).

Mondraty et al (2005) in uno studio hanno evidenziato la netta efficacia dell’olanzapina (10 mg/die) rispetto alla clorpromazina (50 mg/die) nel ridurre le ”anorexic ruminations”

Brambilla et al (2007) hanno comparato basse dosi di olanzapina (2,5 mg/die nel primo mese e poi 5 mg/die per due mesi) con placebo, in 30 pazienti anoressiche in trattamento con psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT) ambulatoriale. Nel gruppo trattato con olanzapina solo le pazienti con AN binge-purge hanno riportato un maggior incremento ponderale e una significativa riduzione dei sintomi depressivi e dell’aggressività. Bissada et al (2008) hanno confrontato l’olanzapina con placebo in un periodo di 10 settimane in un campione di 34 pazienti con AN. Il gruppo in trattamento con olanzapina ha presentato un più alto tasso di recupero ponderale e il miglioramento dei sintomi ossessivo-compulsivi, misurato con la Yale-Brown Obsessive-Compulsive rating Scale (YBOCS).

Altri SGA, come il risperidone, la quetiapina, l’aripiprazolo e lo ziprasidone non sono stati estensivamente studiati in trial clinici randomizzati (RCT) come l’olanzapina nel trattamento dell’AN(Powers 2009).

I pochi RTC al momento disponibili in letteratura suggeriscono un possibile ruolo degli SGA nel ridurre i sintomi psichiatrici associati all’AN e nel favorire il recupero ponderale; tuttavia questi farmaci non sono facilmente accettati dalle pazienti anoressiche che li vivono come particolarmente intrusivi e coercitivi rispetto alla propria personalità. I possibili effetti collaterali, come manifestazioni extrapiramidali e allungamento del QT, inoltre, ne rendono rischioso l’uso in pazienti fragili, sottopeso e con possibili squilibri elettrolitici, come sono le anoressiche. Al momento le principali linee guida internazionali (APA 2006, NICE 2004) inseriscono l’uso degli SGA tra le possibilità di cura secondarie.

Non ci sono studi controllati sull’uso degli antipsicotici nel trattamento della Bulimia Nervosa (BN) e del Binge Eating Disorder (BED); vi sono invece varie evidenze che gli SGA possono indurre o esacerbare crisi di binge eating in pazienti con DCA, così come in pazienti psicotici in trattamento (McElroy 2012).

**Antidepressivi**

L’uso dei farmaci antidepressivi (AD) nel trattamento dei DCA appare plausibile non solo in relazione agli alti tassi di comorbidità (superiore al 50%) con i disturbi dell’umore in questi pazienti(Mischoulon 2011), ma anche per il marcato coinvolgimento nella genesi di queste patologie di alcuni neurotrasmettitori come la serotonina e la noradrenalina.

L’efficacia degli AD, sia dei triciclici (TCA) che dei più recenti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), nel ripristino del peso nei pazienti con AN è decisamente poco significativa. I TCA, negli scarsi RTC presenti in letteratura non hanno dimostrato significativi vantaggi rispetto al placebo. I possibili effetti collaterali sull’apparato cardiovascolare dei TCA, inoltre, ne limitano molto l’uso nelle pazienti anoressiche. Anche gli SSRI, in alcuni RCT con fluoxetina hanno mostrato scarsa efficacia nel favorire il recupero del peso in questi soggetti. È stato postulato che gli insoddisfacenti risultati ottenuti dai farmaci serotoninergici nella fase acuta dell’AN siano in relazione al modestissimo intake di triptofano, precursore della serotonina, con l’alimentazione. Kaye (2008) ha ipotizzato che ci sarebbe una scarsa risposta agli AD perché il digiuno avrebbe un effetto avverso sui recettori 5HT1a e sulla concentrazione di serotonina extracellulare.

Al contrario, vari studi RTC, revisioni sistematiche e meta-analisi, hanno dimostrato l’efficacia degli AD (TCA, SSRI, SNRI e inibitori delle monoamino ossidasi - IMAO) nel trattamento della BN, per la capacità di ridurre le crisi di binge eating, i comportamenti di purging e nel migliorare l’umore e l’ansia. Sebbene abbastanza efficaci sia gli IMAO sia, in particolare, i TCA non sono consigliati nell’uso clinico per i frequenti e importanti eventi avversi collegati al loro utilizzo. Per quanto riguarda gli SSRI vari studi dimostrano non solo l’efficacia nel ridurre i principali sintomi della BN, ma anche la sostanziale sicurezza della loro assunzione; le maggiori evidenze riguardano la fluoxetina, il citalopram, la sertralina e la fluvoxamina (Bacaltchuck 2003, Milano 2004, Milano 2005a, Flament 2011). Mediamente la dose efficace degli SSRI nel trattamento della BN è più alta rispetto a quella utilizzata nel trattamento della depressione (Hay 2011)

La fluoxetina è stata la molecola più studiata tra gli SSRI. Un ampio studio multicentrico ha comparato la fluoxetina al placebo: alla dose di 60 mg/die si è dimostrata superiore al placebo per la riduzione sia della crisi di binge (67 % vs 33 %) sia dei fenomeni di purging (56% vs 5%) (Fluoxetine BN collaborative study group 1992).

In particolare bisogna ricordare che la fluoxetina, al momento, è l’unico farmaco autorizzato dalla FDA per il trattamento della BN alla dose di 60 mg/die.

La BN è una patologia il cui decorso è caratterizzato da tendenza alla cronicizzazione e da frequenti ricadute, pertanto studi su brevi periodi hanno un limitato valore clinico. La maggior parte delle evidenze di efficacia è supportata, purtroppo, da trial della durata di pochi mesi. La loro limitata durata è dovuta anche alla scarsa compliance ai farmaci di questa tipologia di pazienti(Martiadis 2007). Lo studio RTC con la maggiore durata di osservazione (58 settimane) ha dimostrato l’efficacia della fluoxetina rispetto al placebo non solo nel ridurre gli episodi di binging e di purging e i sintomi ossessivo-compulsivi ma anche nel ridurre la frequenza delle ricadute; tuttavia l’attrition rate fu alto: 83% dei pazienti in trattamento con fluoxetina rispetto al 92% di quelli con placebo (Romano 2002).

Gli AD si sono rivelati utili anche nel trattamento del Binge Eating Disorder, sia nel diminuire la frequenza delle crisi di binge-eating che nel migliorare la sintomatologia depressiva e ansiosa sovente presente in questa patologia.

Un’ampia meta-analisi (Stefano 2008),su pazienti affetti da BED, ha evidenziato che il trattamento con SSRI favoriva, rispetto al placebo, una significativa riduzione delle crisi di abbuffata. Queste stesse meta-analisi, invece, hanno riportato un modesto effetto degli SSRI usati, rispetto al placebo, nel ridurre il peso corporeo dei pazienti. Anche la duloxetina, un AD con azione di inibitore della ricaptazione sia della serotonina che della noradrenalina (SNRI), ha dimostrato, in un recente studio controllato e randomizzato su 40 pazienti affetti da BED, la capacità di ridurre sia gli episodi che la frequenza delle crisi di binge-eating, il peso corporeo e la sintomatologia depressiva (Guerdjikova2011).

Un altro farmaco ad azione simile agli AD, la sibutramina, un agente anti-obesità con azione anti-ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, ha dimostrato in due studi RCT (Apollinario 2003, Milano 2005b) una significativa efficacia nel ridurre sia le crisi di binge che il peso corporeo rispetto al placebo. Da qualche anno, tuttavia, per la possibile insorgenza di eventi avversi di natura cardiovascolare, la sibutramina è stata ritirata dal commercio sia in Europa che negli Stati Uniti.

**Stabilizzatori dell’umore**

Negli ultimi anni numerosi studi hanno suggerito l’uso di diversi farmaci antiepilettici (AED) nel management di alcune forme di DCA. Varie ragioni sono alla base di queste considerazioni. Gli AED si sono rilevati utili nel trattamento di varie patologie psichiatriche correlate ai DCA come il disturbo bipolare, la cefalea, i disturbi d’ansia, i disturbi di personalità e l’abuso di sostanze. Molti farmaci ad azione antiepilettica, inoltre, interagiscono con vari sistemi neuronali coinvolti nella regolazione dell’appetito e del peso corporeo come i sistemi glutaminergici, GABAergici, serotoninergici, dopaminergici e sul neuro peptide Y (Gao 2008, Meister 2007). Il valproato e il pregabalin, ad esempio, sono associati ad aumento dell’appetito e conseguente incremento ponderale mentre il topiramato, la zonisamide e il fenalbato sono associati a riduzione dell’appetito e a decremento del peso (McElroy 2012).

Il topiramato ha dimostrato di possedere un ampio spettro di azione come anti binge eating, anti purging e per favorire la perdita di peso e pertanto potrebbe essere utilizzato nel trattamento sia della BN che del BED. Due trials controllati hanno riportato che l’uso del topiramato nel trattamento della BN ha indotto una significativa riduzione delle crisi di binge e di purge. Nel primo, in pazienti trattati con un dosaggio medio di topiramato di 100 mg/die, i giorni caratterizzati da crisi di binging e di purging si sono ridotti del 44,8% rispetto al 10% in quelli che hanno assunto placebo (Hedges 2003). Nel secondo il topiramato, alla dose media di 250 mg/die, ha indotto una significativa riduzione della frequenza degli episodi di abbuffate e condotte di eliminazione, del peso corporeo e dei valori alla scala SF 36 Health Survey (Nickel 2005).

Per quanto riguarda il trattamento del BED, lo studio più ampio, una multicentrica controllata e randomizzata con oltre 407 pazienti seguiti per 16 settimane, ha riportato che il topiramato alla dose media finale di 300 mg/die ha indotto una netta riduzione della frequenza degli episodi di binge con significativa perdita di peso (p<0.001) e miglioramento della comorbidità psichiatrica (McElroy 2007).

Il topiramato però presenta alcuni importanti eventi avversi che devono essere presi in considerazione nella comune pratica clinica e sono la riduzione delle capacità mnesiche, la confusione, l’astenia e la riduzione della capacità di concentrazione.

La zonisamide, insieme alla CBT, si è dimostrata utile nel trattamento del BED associato a obesità in un open trial della durata di un anno su 52 pazienti, ottenendo la riduzione delle manifestazioni binge e perdita di peso (Ricca 2009), sebbene presenti sostanzialmente lo stesso profilo di eventi avversi del topiramato.

**Farmaci anti obesità**

L’orlistat, un inibitore specifico delle lipasi gastrointestinali a lunga durata d’azione, si é dimostrato utile nel ridurre, seppur modestamente, i sintomi binge e di favorire la perdita di peso nei pazienti affetti da BED. Alla dose di 120 mg x 3 volte al dì, insieme ad una dieta moderatamente ipocalorica, ha indotto una riduzione del peso del 7,4% rispetto al 2,3% del placebo in 24 settimane di trattamento; il numero delle crisi bulimiche non si è, invece, ridotto significativamente rispetto al placebo (Golay 2005).

**Farmaci inibitori selettivi del meccanismo di trasporto pre-sinaptico della** [**noradrenalina**](http://it.wikipedia.org/wiki/Noradrenalina)**.**

L'atomoxetina è stata valutata in uno studio controllato della durata di 10 settimane su 40 pazienti affetti da BED, alla dose finale media di 100 mg/die. Questo farmaco, rispetto al placebo, ha indotto una maggiore riduzione delle crisi di binge, della fame e del peso corporeo. I più comuni effetti avversi verificatisi con l’atamoxetina sono stati: bocca secca, nausea, insonnia, nervosismo, cefalea, vertigini (McElroy 2007b).

ii. Farmaci e sostanze psicoattive: benefici possibili per i bambini e adolescenti

Il numero di soggetti in età evolutiva che sono riconosciuti affetti da DCA, in particolare da AN, sono in costante aumento e rappresentano un importante sfida, sia per quanto riguarda il riconoscimento precoce che la presa in carico multiprofessionale. All’interno del progetto di cura lo spazio occupato dalla terapia farmacologica è alquanto ristretto e secondario. Diversi elementi stanno alla base del ridotto ricorso a questo tipo di risorsa terapeutica.

Un primo fattore è costituito, specialmente in Italia, da una cultura che sconsiglia l’uso di farmaci psicotropi in fase di sviluppo per le possibili conseguenze negative sul sistema nervoso centrale e la convinzione che l’approccio farmacologico determini un disconoscimento delle dinamiche relazionali sempre presenti nella psicopatologia.

Un secondo fattore critico è rappresentato dalla ridotta disponibilità di lavori scientifici e di trials controllati sull’efficacia e maneggevolezza di sostanze psicoattive in età evolutiva. Per quanto riguarda i DCA, in particolare, le pubblicazioni disponibili considerano prevalentemente soggetti adulti o casistiche disomogenee per età rendendo difficile e non significativa la lettura dei risultati ottenuti che non possono essere generalizzati all’infanzia (Gowers 2004).

Esiste, inoltre, un ulteriore elemento da segnalare relativamente ai vincoli prescrittivi sostenuti dalla normativa vigente che autorizza in età evolutiva, un numero molto limitato di farmaci psicotropi, stabilendo il loro utilizzo in situazioni cliniche specifiche a un dosaggio definito e non prima di un’età target. Nell’ambito degli SSRI la fluoxetina è l’unico farmaco utilizzabile per gli episodi di depressione maggiore a un dosaggio iniziale di 10 mg/die aumentabile al massimo a 20 mg/die da prescrivere a cura del neuropsichiatra infantile o dallo psichiatra dopo 4-6 sedute di psicoterapia a partire dagli otto anni di età. Non esiste in Italia indicazione specifica al trattamento farmacologico dei DCA in età evolutiva con sostanze psicoattive, al contrario dell’adulto dove ad esempio la fluoxetina è autorizzata per il trattamento della bulimia nervosa.

Le evidenze di un intervento efficace nei DCA dell’età evolutiva sono sorprendentemente deboli (Steiner 1998) e la reale utilità dei farmaci è controversa (Couturier 2007).

L’esperienza clinica ed evidenze non controllate indicano, tuttavia, che alcuni bambini e adolescenti possono trarre beneficio da farmaci psicotropi all’interno di un piano di trattamento multimodale, in particolare quando sono evidenti sintomi ossessivi e depressivi (Powers 2012).

Le principali tipologie di farmaci psicoattivi utilizzabili all’interno del piano di trattamento dei DCA in età evolutiva, sono rappresentati dagli SSRI. La fluoxetina, la fluvoxamina e la sertralina sono gli unici principi attivi autorizzati nel nostro paese per il trattamento della depressione e del disturbo ossessivo compulsivo a partire, rispettivamente, dagli otto anni per il primo e il secondo e dai sei anni per il terzo, rispettando i vincoli metodologici soprariportati.

In letteratura esistono 3 studi controllati e randomizzati in età evolutiva (2 con fluoxetina, 1 con citalopram) sull’efficacia degli SSRI nei quadri di AN a esordio nell’infanzia e nell’adolescenza. Questi studi dimostrano un ruolo poco chiaro del trattamento farmacologico: azione positiva solo sui sintomi depressivi e DOC, incerto sulle ricadute (Holtkamp 2005, Kotler 2000).

Non vi sono evidenze di efficacia riguardanti l’utilizzo dei triciclici nei DCA dell’adolescenza, in particolare sull’amitriptilina (Biederman 1985).

Per la bulimia nervosa in età evolutiva gli SSRI autorizzati possono essere prescritti in associazione con la psicoterapia individuale e familiare (NICE 2004). Vi sono prove di efficacia della fluoxetina 60 mg/die su binge eating e vomito (evidenze forti in fase iniziale, incerte nel medio-lungo termine) e di una sua azione positiva sui sintomi depressivi (Reinblatt 2008).

Al momento non sono presenti in letteratura evidenze dell’efficacia degli stabilizzatori dell’umore nei DCA in età evolutiva, in particolare del topiramato, per la mancanza di trials specifici per questa fascia di età (Arbaizar 2008). Le pubblicazioni sull’atomoxetina prodotte recentemente, riguardano una casistica disomogenea per età che non consente di validarne l’efficacia nell’infanzia (McElroy 2009).

Gli antipsicotici atipici, in particolare l’olanzapina, rappresentano da tempo una opzione terapeutica mirata al trattamento dei disturbi del pensiero e delle distorsioni dell’immagine corporea nei DCA (Mehler 2008). Nel nostro paese l’olanzapina non è prescrivibile prima dei diciotto anni e non è pertanto un farmaco utilizzabile in età evolutiva, se non con modalità off-label e con la stesura di un piano terapeutico da parte di servizi di neuropsichiatria infantile riconosciuti. Alla famiglia è richiesto di sottoscrivere il consenso informato.

Esistono alcuni studi randomizzati in doppio cieco sull’utilizzo di questo farmaco su popolazioni al di sotto dei diciotto anni affette da anoressia nervosa (McKnight 2010): uno di questi ha dimostrato che non vi sono prove certe sull’efficacia di questo farmaco (Norris 2011).

d. Problemi aperti

ì. Pochi studi randomizzati e controllati

La farmacoterapia dei DCA dovrebbe, in teoria, non solo indurre una remissione dei core symptoms nella fase acuta della malattia, ma anche prevenire le ricadute nel tempo ed essere efficace nel trattare le frequenti comorbidità psichiatriche. Al momento però non esistono farmaci efficaci su tutti questi aspetti clinici.

Non molte sono le evidenze in letteratura basate su trial controllati e randomizzati. Gli RCT disponibili presentano, come abbiamo descritto, limiti significativi per quanto riguarda l’ampiezza dei gruppi di pazienti studiati e i periodi di osservazione, raramente superiori ai 12 mesi.

ìì. Il numero dei drop-out è elevato e la compliance a lungo termine è scarsa

I pazienti affetti da DCA, in particolare le pazienti anoressiche, spesso vivono come intrusivi, aggressivi e incontrollabili i trattamenti farmacologici. I possibili effetti collaterali dei farmaci, in particolare l’aumento di peso, e le comorbidità organiche, spesso presenti in questi pazienti, riducono di molto la compliance a lungo termine al trattamento farmacologico. Il numero dei drop-out negli studi clinici, pertanto, è notevolmente elevato.

ìii. La posologia del farmaco non è sempre standardizzabile.

Un’ulteriore criticità è rappresentata dalla mancanza di una chiara standardizzazione della posologia; nelle gran parte degli RCT presenti in letteratura esiste un’ampia variabilità posologica nell’ambito della stessa patologia. Questa evidenza è legata anche alla particolare fragilità dei singoli pazienti in relazione alle condizioni di malnutrizione che possono determinare alterazioni sia della farmacocinetica che della farmacodinamica delle molecole usate, esponendoli maggiormente a possibili eventi avversi (Hay 2011).

e. Raccomandazioni

i. Per la pratica clinica

I farmaci hanno un ruolo ancora limitato, non decisivo né sufficiente, nel trattamento dei DCA. Sono però degli aiuti preziosi e molti studi hanno dimostrato una loro utilità. Nel trattamento dei DCA è necessario, come in altri campi della psichiatria, associare, caso per caso, la migliore terapia farmacologica con il trattamento psicoterapeutico più appropriato, disegnando di volta in volta, la strategia d’intervento in funzione del tipo di patologia (indicatori diagnostici) e delle caratteristiche individuali del paziente (indicatori clinici)(Cuzzolaro 2003).

ii. Per la ricerca

Significativi progressi sono stati compiuti nelle ultime decadi nella ricerca riguardante la terapia farmacologica all’interno del trattamento dei DCA. Al momento sono, però, necessari miglioramenti metodologici che includano tra gli outcome non solo valutazioni sul peso, sui comportamenti alimentari e sui fenomeni di purging ma anche valutazioni sulle alterazioni sottostanti di tipo psicologico e cognitivo. Sarebbero necessari, inoltre, trial su larga scala e per periodi di osservazione sufficientemente lunghi che studino combinazioni di trattamenti (psicoterapie e farmacoterapie) anche in pazienti con severe condizioni di malnutrizione e di comorbidità (Flament 2011). È chiaro che fino a quando non avremo una maggiore conoscenza dei meccanismi neurobiologici alla base delle alterazioni del comportamento alimentare non potremo disporre di trattamenti specifici ed è altrettanto evidente che la condizione essenziale sulla quale si fonderanno gli sviluppi in tale settore è raffigurata dall’affidabilità dei risultati della ricerca sui DCA.

iii. Risposte ai quesiti

1 Nella pratica corrente può il clinico aspettarsi vantaggi dall’uso degli psicofarmaci nel trattamento dei DCA?

R: Si, attualmente i farmaci sono validi aiuti seppure non in maniera esaustiva. Le evidenze della letteratura permettono di affermare che la fluoxetina consente di ridurre gli episodi di binge mentre il topiramato può diminuire la frequenza degli episodi di binging e di purging.

2 Essendo i DCA patologie croniche possono i farmaci mantenere l’efficacia sui core symptoms per periodi sufficientemente lunghi?

R. No, al momento gli studi controllati e randomizzati di efficacia dei farmaci nel trattamento dei DCA non superano l’anno di osservazione. Inoltre il numero dei drop-out è elevato e la compliance a lungo termine è scarsa.

3 Sono utili i farmaci nel trattamento delle comorbidità psichiatriche dei DCA?

R: Si, la maggiore efficacia si rileva proprio nel controllare le manifestazioni psichiche che si presentano in comorbidità con i DCA in maniera molto frequente. In particolare i disturbi dell’umore, l’ansia, i disturbi di personalità e del comportamento e la sintomatologia ossessivo-compulsiva.

4 Al momento esistono farmaci autorizzati dai vari enti regolatori nazionali e internazionali per il trattamento dei DCA?

R: Si, l’unico farmaco autorizzato dagli enti regolatori nazionali e internazionali è la fluoxetina, al dosaggio raccomandato di 60 mg/die, per il trattamento della BN. L’uso di tutti gli altri farmaci deve essere considerato off-label e pertanto devono essere valutate tutte le precauzioni previste dalle normative nazionali. Per quanto riguarda l’età evolutiva in Italia non esiste indicazione specifica al trattamento farmacologico dei DCA con sostanze psicoattive.

f. Brevi conclusioni

i. Buone evidenze della letteratura suggeriscono l’uso degli SSRI, in particolare della fluoxetina ad alte dosi, nel trattamento della BN e nel ridurre gli episodi di binge nei pazienti con BED, nel breve termine.

Livello di Prova I Forza della Raccomandazione A

ii. Anche per il topiramato (un farmaco AED) vi sono buone evidenze di efficacia nel ridurre la frequenza e l’entità degli episodi di abbuffata con riduzione del peso corporeo, sia nella BN che nella terapia del BED.

Livello di Prova I Forza della Raccomandazione B

iii. A tutt’oggi modesti dati sostengono l’uso di basse dosi di antipsicotici di seconda generazione nel tentativo di ridurre l’ideazione polarizzata su peso e forme corporee, la componente ossessiva e ansiosa nelle pazienti anoressiche.

Livello di Prova II Forza della Raccomandazione B

iv. La farmacoterapia presenta, invece, una notevole efficacia nel trattare le patologie psichiatriche che si presentano in comorbidità con i DCA, come disturbi dell’umore, ansia, insonnia, sintomatologia ossessivo-compulsiva, disturbi di personalità e del comportamento.

Livello di Prova I Forza della Raccomandazione A

v. Per quanto riguarda la terapia farmacologia dei DCA nei bambini e negli adolescenti gli antidepressivi hanno un ruolo leggermente più utile di altri farmaci, in particolare quando il soggetto è depresso o presenta altre manifestazioni psichiatriche in comorbilità, mentre gli antipsicotici atipici hanno un ruolo molto limitato.

g. Riassunto

Il trattamento dei DCA è principalmente multidimensionale e va dalla riabilitazione nutrizionale alla gestione delle complicanze mediche, dalle psicoterapie al trattamento farmacologico. La farmacoterapia, sostanzialmente incentrata su sostanze psicoattive, si è rilevata utile sia nel tentativo di controllare i core symptoms dei DCA sia per trattare le comorbidità psichiatriche, estremamente frequenti in questo tipo di patologie. Gli antidepressivi, in particolare gli SSRI, hanno dimostrato di essere abbastanza efficaci nel trattamento della bulimia nervosa, riducendo sia le crisi di binge che i fenomeni compensatori e nel trattamento del BED mentre il topiramato, un farmaco antiepilettico e stabilizzatore dell’umore, si è rivelato utile nel trattamento del BED, favorendo non solo una riduzione delle crisi di binge ma anche del peso. Per quanto riguarda l’AN, basse dosi di antipsicotici, in particolare l’olanzapina, possono essere utili per ridurre i livelli d’ansia e l’ideazione ossessivamente incentrata sul cibo e sul peso ma ulteriori trials controllati sono necessari. È importante ricordare che, con l’eccezione della fluoxetina per il trattamento della Bulimia Nervosa, nessun farmaco è stato autorizzato degli enti regolatori nazionali e internazionali per la cura dei DCA.

h. Bibliografia

1. Aigner M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for pharmacological treatment of eating disorders World J. Biol Psychiatry 2011 12:400-443
2. American Psychiatric Association (APA) Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders. In: Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders 3th ed. 2006
3. Appollinario JC. et al A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramina in the treatment of binge eating disorder Arch Gen Psychiatry 2003 60:1109-1116
4. Arbaizar B et al. Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry. 2008 Sep-Oct;30(5):471-5.
5. Bacaltchuck J, Hay J Antidepressants vs placebo for people with bulimia nervosa Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 1 art N° CD003391
6. Biederman J. et al. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 1985 5(1):10-6.
7. Bissada H. et al.  Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial 2008 Am J Psychiatry 165:1227-1228
8. Brambilla F. et al. Olanzapine therapy in anorexia nervosa: psychobiological effects Int Clin Psychopharmacology 2007 22:197-204
9. Couturier J, Lock J. A review of medication use for children andadolescents with eating disorders. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 Nov;16(4):173-6
10. Cuzzolaro M. Il trattamento dei Disturbi del Comportamento Alimentare Noos 2003 1:49-66
11. Flament MF. et al. Evidence-based pharmacotherapy of eating disorders Int J Neuropsychopharm 2011 Jan 26 1-19
12. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group “ Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial” Arch Gen Psychiatry 1992 49:139-147
13. Gao O, Horvast TL Neuronal control of henergy homeostasis FEBS Lett 2008 582: 132-41
14. Golay A. et al. Effect of orlistat in obese patients with binge eating disorder Obes Res 2005 13(10):1701-8
15. Gowers S. Et al Management of child and adolescent eating disorders:the current evidence base and future directions. J Child Psychol Psychiatry. 2004 45(1):63-83.
16. Guerdjikova AI. et al Duloxetine in the tratment of binge eating disorder with depressive disorders: a placebo-controlled trial Int J Eat Disord 2011 45:281-289
17. Hagman J et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011 Sep;50(9):915-24.
18. Hay PJ. et al. Clinical psychopharmacology of eating disorder: a research update Int J Neuropsychopharm 2011 6:1-14
19. Hedges DW. et al. Treatment of bulimia nervosa with topiramato in a randomized, double-blind, placebo controlled trial, part 2: improvement in psychiatric measures J Clin Psychiatry 2003 64: 1449-1459
20. Holtkamp K et al. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy. J Psychiatr Res. 2005 May;39(3):303-10.
21. Kaye WH et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. Biol Psychiatry. 2001 Apr 1;49(7):644-52.
22. Kaye WH Neurobiology of anorexia nervosa purdue ingestive behavior research center symposium influences on eating and body weight over the lifespan Child Adol Psysiol Behav 2008 94:121-135
23. Kotler LA, Walsh BT. Eating disorders in children and adolescents:
24. pharmacological therapies. Eur Child Adolesc Psychiatry 2000 9(1):I108-16
25. Lock J. Treatment of Adolescent Eating Disorders: Progress and Challenges. Minerva Psichiatr. 2010 Sep;51(3):207-216.
26. Martiadis V et al. The role of psychopharmacotherapy in the management of eating disorders Clin Neuropsychiatry 2007 4(2):51-60
27. 26. McElroy SL, Hudson JI et al. Topiramato for treatment of binge eating disorder associated ad obesity: a placebo Biological Psychiatry 2007a 61: 1039-1048
28. . McElroy SL, Guerdjikova AI et al Atamoxetina in the treatment of binge eating disorder: a randomized placebo-controlled trial J Clin Psychiatry 2007b 68(3):390-398
29. . McElroy SL. et al Current pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder Expert Opin Pharmacother 2012 13:2015-2026
30. . McKnight RF, Park RJ. [Atypical antipsychotics and anorexia nervosa: a review.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054875) Eur Eat Disord Rev. 2010 Jan;18(1):10-21.
31. . Mehler-Wex C et al. Atypical antipsychotics in severe anorexia nervosa in children and adolescents--review and case reports. Eur Eat Disord Rev. 2008 Mar;16(2):100-8.
32. . Meister B “ Neurotrasmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight” Physiol Behav 2007 92:263-71
33. . Milano W. et al. Treatmente of bulimia nervosa with sertraline: a randomized controlled trial Advances in Therapy 2004 21:232-237
34. Milano W. et al. Treatment of bulimia nervosa with fluvoxamine: a randomized controlled trial Advances in Therapy 2005 23:278-283
35. Milano W. et al. Use of sibutramina, an inhibitor of the reuptake of serotonin and noradrenaline, in the treatment of binge eating disorder: a placebo-controlled study” Advances in therapy 2005b 22:25-31
36. Mischoulon D, Eddy KT, Keshaviah A et al. Depression and eating disorders: treatment and course J Affect Disord 2011 130(3):470-477
37. Mondraty N, Birmingham CL, Touyz S et al Randomized controlled trial of olanzapine in the treatment of cognitions in anorexia nervosa Australasian Psychiatry 2005 13:72-75
38. National Institute for Clinic Excellence (NICE) “Eating disorders: core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimis nervosa and related disorders. Clinical guideline Number 9. 2004 London
39. Nickel C. et al. Topiramato treatment in bulimia nervosa patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial Int J Eat Disord 2005 538:295-300
40. Norris ML et al. Olanzapine use for the adjunctive treatment of adolescents with anorexia nervosa. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2011 Jun;21(3):213-20.
41. Powers PS, Santana C. Available pharmacological treatments for anorexia nervosa Expert opinion in Pharmacotherapy 2004 5:2287-2292
42. Powers PS, Bruty H Pharmacotherapy for Eating disorders and Obesity Child Adolescs Psychiatric Clin N Am 2009 18 175-187
43. Powers PS, Cloak NL. [Psychopharmacologic treatment of obesity and eating disorders in children and adolescents.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040904) Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2012 Oct;21(4):831-59.
44. Reinblatt SP et al. Medication management of pediatric eating disorders. Int Rev Psychiatry. 2008 Apr;20(2):183-8.
45. Ricca V. et al Zonisamide combinated with cognitive-behaviour therapy in binge eating disorder: one -year follow-up study Psychiatry 2009 6:23-28
46. Romano SJ. et al. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetina treatment Am J Psychiatry 2002 159(1): 96-102
47. Stefano SC. et al Antidepressant in schort-term treatment of binge eating disorder: systematic review and meta-analysis Eating Behaviours 2008 9: 129-136
48. Steiner H, Lock J. Anorexia nervosa and bulimia nervosa in children andadolescents: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.1998 Apr;37(4):352-9.
49. Treasure J, Claudino A, Zucher N “ Eating disorder” Lancet 2010 375: 583-593