

# Trattamento con escitalopram e peso corporeo: dati preliminari

## *Escitalopram treatment and weight changes: preliminary data*

B. Pacciardi<sup>1</sup>, C. Cargioli<sup>1</sup>, S. Belli<sup>1</sup>, B. Cotugno<sup>1</sup>, S. Augusto<sup>1</sup>, A. Di Fiorino<sup>2</sup>, M. Mauri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa; <sup>2</sup> Ospedale della Versilia, Lido di Camaiore (LU)

### Summary

#### **Introduction**

Weight gain is a common problem during antidepressant treatment, an important factor contributing to noncompliance, and a key issue influencing obesity-related illnesses. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) seem to differ in terms of their effects on body weight, but the available literature on this topic is sparse, contradictory and lacking of data about new generation SSRIs.

#### **Methods**

This work evaluated clinical improvement and weight changes during the first three months of escitalopram treatment in 34 outpatients affected with depression and comorbid anxiety, assessed in a naturalistic follow-up. Outcome measures were weight change and clinical improvement assessed with CGI.

#### **Results**

After the first three months of therapy, there was a slight decrease in average body weight compared to baseline. However, the weight loss at three months did not reach statistical significance. Response to treatment was demonstrated by a statistically significant reduction in CGI score.

#### **Limitations**

Both the small sample size and short follow-up times limit our results. Other variables such as depressive severity, atypical features and premorbid weight should be taken into account during further follow-up.

#### **Conclusions**

Our preliminary data suggest that escitalopram may not be involved in weight gain, and confirm the efficacy of escitalopram treatment for depression with comorbid anxiety.

#### **Key words**

Escitalopram • Weight • Depression • Comorbid anxiety

### Introduzione

L'aumento di peso è un problema relativamente comune durante il trattamento antidepressivo sia a breve che a lungo termine, rappresenta un importante fattore che contribuisce alla non corretta aderenza ai trattamenti da parte dei pazienti e un elemento chiave delle patologie correlate all'obesità<sup>1-10</sup>. D'altra parte, è pur vero che il miglioramento della sintomatologia depressiva può indurre esso stesso un miglioramento dell'appetito con un conseguente incremento ponderale<sup>2 11-15</sup>.

L'incremento ponderale indotto dai farmaci antidepressivi comporta problemi di ordine metabolico e cardiovascolare, come ad esempio intolleranza glucidica, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia e ipertensione arteriosa, con un incremento del rischio di cardiopatia ischemica<sup>16 17</sup>. Le conseguenze di questi effetti indesiderati hanno un impatto non trascurabile sulla qualità di vita e diventano pertanto una delle principali preoccupazioni nel trattamento

farmacologico dei disturbi affettivi<sup>18 19</sup>. I farmaci antidepressivi includono una varietà di molecole con diversi profili farmacologici e meccanismi di azione che non condividono un background farmacologico comune<sup>20 22</sup>. Pertanto, antidepressivi diversi possono avere diverse azioni sui sistemi monoaminergici coinvolti nel controllo del peso corporeo<sup>22</sup>.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), ritenuti inizialmente neutri nei confronti del peso corporeo<sup>1 23</sup>, dopo anni si sono dimostrati in grado di indurre un aumento di peso<sup>19 24-26</sup>, seppure in modo minore rispetto agli antidepressivi triciclici (TCA) e inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO)<sup>27 28</sup>. Ogni singolo SSRI, in aggiunta alla propria attività serotoninergica, presenta caratteristiche farmacologiche differenti<sup>22</sup> e un peculiare profilo di affinità per i recettori noradrenergici, colinergici, dopaminergici e istaminergici, tale profilo si riflette su un differente effetto sul peso corporeo<sup>2 29 30</sup>. Ciascun SSRI può quindi interagire con i meccanismi coinvolti nella re-

#### Correspondence

Bruno Pacciardi, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italia • Tel. +39 050 992965 • E-mail: bruno.pacciardi@gmail.com

golazione dell'appetito in modo diverso rispetto agli altri farmaci della stessa classe, con risultati diversi in termini di comportamento alimentare e di regolazione del peso corporeo<sup>31-32</sup>.

La letteratura su questo argomento appare piuttosto scarsa, contraddittoria e particolarmente carente di dati riguardo agli SSRI di nuova generazione, con particolare riferimento a escitalopram<sup>22-33-39</sup>.

In diversi studi escitalopram si è mostrato efficace sia nel trattamento dei disturbi depressivi che dei disturbi d'ansia dimostrando una efficacia e una tollerabilità almeno paragonabili a quella degli altri SSRI<sup>40-42</sup>.

Tali lavori non riportano tuttavia dati esaustivi riguardo all'effetto di escitalopram sul peso corporeo<sup>22</sup>.

Questo studio ha pertanto come obiettivo principale, oltre alla valutazione della risposta al trattamento, l'analisi dei cambiamenti di peso durante il trattamento con escitalopram in un gruppo di pazienti affetti da depressione in comorbidità con disturbi d'ansia, nel tentativo di dare un contributo alla conoscenza dei reali effetti sul peso corporeo degli SSRI di nuova generazione.

## Materiale e metodo

Per questo lavoro sono stati valutati 34 pazienti ambulatoriali (26 femmine e 8 maschi) tra quelli ammessi al programma per il trattamento integrato della depressione e dell'ansia organizzato presso la Clinica psichiatrica nel Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie dell'Università di Pisa. Le caratteristiche sociodemografiche del campione sono rappresentate in Tabella I. I pazienti sono stati selezionati sulla base della diagnosi ICD-10 di un disturbo depressivo in comorbidità con almeno un disturbo d'ansia che assumevano trattamento con escitalopram in monoterapia. Sono stati inclusi nella valutazione pazienti con comorbidità ansioso-depressiva poiché escitalopram è indicato sia nel trattamento della depressione che dei principali disturbi d'ansia.

L'età media dei pazienti era 48,1 ( $\pm 14,9$ ) anni e variava da un minimo di 21 a un massimo di 73 anni. Per l'inclusione nel follow-up era necessaria l'assunzione di escitalopram ed era consentito il trattamento aggiuntivo con ansiolitici e ipnoinducenti solamente durante le prime 3 settimane di trattamento.

Eventuali condizioni mediche generali associate sono state registrate al momento dell'ammissione al programma. La presenza di una condizione medica, purché stabilizzata, in comorbidità con un disturbo ansioso-depressivo non è stata considerata un criterio di esclusione dal nostro studio. Durante il periodo di osservazione le variazioni dello stato clinico, la psicopatologia e il peso dei 34 soggetti sono stati valutati al momento del ricovero e dopo tre mesi di trattamento. La risposta al trattamento è stata valutata mediante la compilazione della scala *Clini-*

**TABELLA I.**

Caratteristiche socio-demografiche del campione. *Socio-demographic characteristics of the sample.*

| Caratteristiche socio-demografiche del campione al T0 |                 |
|---|-----------------|
| Età (media $\pm$ DS)                                  | 48,1 $\pm$ 14,9 |
| <b>Sesson (%)</b>                                     |                 |
| Femmine   | 26 (76,5)       |
| Maschi  | 8 (23,5)        |
| <b>Stato coniugale (%)</b>                            |                 |
| Coniugato   | 29 (85,3)       |
| Divorziato  | 4 (11,7)        |
| Single  | 7 (20,6)        |
| Convivente  | 1 (2,9)         |
| <b>Categoria lavorativa n (%)</b>                     |                 |
| In cerca di occupazione                               | 2 (5,9)         |
| Occupato  | 11 (32,4)       |
| Casalinga   | 4 (11,7)        |
| Pensionato  | 8 (23,5)        |
| <b>Istruzione n (%)</b>                               |                 |
| Elementare  | 4 (11,7)        |
| Media inferiore                                       | 11 (32,4)       |
| Media superiore                                       | 13 (38,2)       |
| Laurea  | 4 (11,7)        |

*cal Global Impression: CGI-S (Severity), CGI-I (Improvement), CGI-E (Efficacy Index)*<sup>43</sup>.

## Le diagnosi psichiatriche

Le diagnosi nel nostro campione di pazienti sono state effettuate in accordo con la Classificazione Internazionale delle Malattie-10 (ICD-10):

- disturbo affettivo maggiore, episodio depressivo singolo, grado non specificato (cod. 296.20);
- stato di ansia non specificato (cod. 300.00).

## Le diagnosi e le terapie mediche

Le comorbidità mediche più significative riguardavano 12 pazienti e sono di seguito riportate:

- 3 diagnosi di diabete di tipo II in terapia con ipoglicemizzanti orali;
- 6 diagnosi di ipertensione essenziale in terapia con sartani;
- 2 diagnosi di malattie della tiroide in terapia ormonale sostitutiva con levotiroxina;
- 1 diagnosi di endometriosi non in trattamento;
- 1 diagnosi di cisti ovariche non in trattamento;

- 1 diagnosi di emicrania in terapia con farmaci anti infiammatori non steroidei al bisogno;
- 1 diagnosi di epatite B non in trattamento.

## Esami ematochimici e strumentali

Tutte le condizioni mediche generali e i trattamenti non psicotropi assunti dai pazienti erano stabili da almeno quattro settimane al momento dell'inizio dello studio. Al momento della prima visita sono stati prescritti un elettrocardiogramma ed esami ematochimici di controllo e, laddove necessario, sono stati ripetuti a distanza di un mese e anche al termine del periodo di osservazione. I risultati dei test di laboratorio effettuati all'inizio dell'osservazione rientravano nella norma, fatta eccezione per minime alterazioni della glicemia nei pazienti con diagnosi di diabete mellito e per gli indici di sierologia, che erano positivi nel paziente con epatite B.

## Trattamenti farmacologici e non farmacologici

I pazienti sono stati trattati con escitalopram a un dosaggio di 10-20 mg/die (dose media di 12,3 mg/die), in associazione al quale, durante le prime tre settimane di trattamento, poteva essere aggiunta terapia con benzodiazepine o altri ipnoinducenti. Tutti i pazienti si sono regolarmente sottoposti a controlli specialistici ambulatoriali e hanno ricevuto terapia psico-educazionale con informazioni sul trattamento e la gestione dei disturbi dell'umore e d'ansia, l'utilizzo dei trattamenti farmacologici proposti e la gestione di eventuali effetti indesiderati, secondo gli standard del programma di trattamento della depressione e l'ansia organizzato presso l'Università di Pisa.

Durante la nostra osservazione le terapie mediche non sono state modificate e i pazienti hanno assunto quanto prescritto dai medici di medicina generale con la facoltà di aggiungere farmaci anti infiammatori in caso di bisogno. Durante il periodo di trattamento non vi sono stati cambiamenti delle condizioni mediche generali o alterazioni dei risultati degli esami di rilevanza tale da rendere necessario modificare le terapie mediche in corso, oppure da rendere consigliabili consultazioni specialistiche

che aggiuntive oltre a quanto programmato dai pazienti. Nello stesso periodo nessun paziente nel campione ha presentato eventi avversi di rilievo.

## Risultati

All'inizio del periodo di trattamento il peso corporeo medio dei pazienti era di 75,01 ( $\pm 21,94$ ) kg, corrispondente a un indice di massa corporea (BMI) di 27,63 ( $\pm 7,86$ ) kg/m<sup>2</sup>. Dopo tre mesi di trattamento il peso corporeo medio era sceso a 73,70 ( $\pm 15,71$ ) kg e a un BMI di 27,22 ( $\pm 5,93$ ) kg/m<sup>2</sup>. Tale diminuzione ponderale non era tuttavia risultata statisticamente significativa (test  $t = 0,912$ ,  $p < 0,05$ ) (Tab. II).

I punteggi alle scale di valutazione della risposta clinica al trattamento presentavano invece differenze statisticamente significative rispetto all'inizio dell'osservazione, con l'item numero 1 della CGI (CGI-S) che variava in modo statisticamente significativo tra l'inizio (T0 CGI-S) e il terzo mese (T2 CGI-S) del periodo di osservazione (Test di *Wilcoxon Signed Ranks*,  $z = -3,126$ ; *Asymp Sig. 2-codice* = 0,002). Al terzo mese di osservazione il punteggio medio dell'item 2 (CGI-I) era  $1,29 \pm 0,3$ , vale a dire tra 2 (= moderatamente migliorato) e 1 (= molto migliorato), mentre il valore medio dell'item 3 (CGI-E) era  $5,31 \pm 0,4$  (corrispondente a un effetto terapeutico moderato con effetti collaterali che non interferiscono in maniera significativa con le prestazioni dei pazienti).

I risultati di questo studio sembrano quindi confermare l'efficacia del trattamento con escitalopram in monoterapia nel trattamento dei disturbi depressivi in comorbidità con i disturbi d'ansia. La leggera tendenza verso la perdita di peso osservata durante il trattamento non raggiunge invece la significatività statistica.

## Limitazioni

I nostri risultati preliminari sono limitati dall'esiguità numerica del campione e dal breve periodo di osservazione. Durante un ulteriore sviluppo di questo follow-up sarebbe opportuno prendere in considerazione altre variabili quali la gravità della psicopatologia depressiva, il tipo di comorbidità di asse I e III, la presenza di

**TABELLA II.**  
Risultati. *Results.*

| Risultati       | Peso kg (media $\pm$ DS) | BMI (media $\pm$ DS) | CGI item 1 (media) |
|-----------------|--------------------------|----------------------|--------------------|
| T0 (baseline)   | 75,01 $\pm$ 21,94        | 27,63 $\pm$ 7,86     | 3,70*              |
| T2 (terzo mese) | 73,70 $\pm$ 15,71        | 27,22 $\pm$ 5,93     | 2,94*              |

\* Variazione statisticamente significativa.

eventuali caratteristiche di atipicità della depressione e il peso corporeo precedente l'inizio della patologia psichica.

## Conclusioni

I dati della letteratura riguardanti l'effetto di escitalopram sul peso corporeo non sono conclusivi, anche se Serretti et al. (2010) in una recente metanalisi hanno osservato una lieve tendenza alla perdita di peso durante il trattamento acuto, ma scarsi effetti durante la terapia di mantenimento<sup>22</sup>. Questa osservazione naturalistica sarebbe pertanto in accordo con tali dati indicando che escitalopram non induce un aumento di peso durante i primi tre mesi di terapia. La riduzione media del peso osservata in questo campione, non raggiungendo la significatività statistica, non consente estrapolazioni riguardo alle eventuali proprietà di escitalopram nel controllo del peso. La significatività dei cambiamenti nelle valutazioni della risposta clinica al trattamento conferma invece l'efficacia di escitalopram nel trattamento della depressione complicata da forme di ansia. Un'espansione di questo campione e un periodo più lungo di valutazione potrebbero rendere possibile una lettura più accurata della tendenza verso la perdita di peso registrata nei nostri pazienti, permettendo in tal modo una migliore comprensione degli effetti metabolici di escitalopram nel trattamento a lungo termine della depressione in comorbidità con ansia.

## Bibliografia

- 1 Fava M. *Weight gain and antidepressants*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 11):37-41.
- 2 Harvey BH, Bouwer CD. *Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors*. Clin Neuropharmacol 2000;23:90-7.
- 3 Kachur SG, Hannan CL, Ward KE. *Antidepressant-induced weight gain*. Med Health 2005;R188:359-61.
- 4 Masand PS, Gupta S. *Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update*. Harv Rev Psychiatry 1999;7:69-84.
- 5 Bernstein JG. *Induction of obesity by psychotropic drugs*. Ann NY Acad Sci 1987;499:203-15.
- 6 Garland EJ, Remick RA, Zis AP. *Weight gain with antidepressants and lithium*. J Clin Psychopharmacol 1988;8:323-30.
- 7 Cash TF, Brown MA. *Attitudes about antidepressants: influence of information about weight-related side effects*. Percept Mot Skills 2000;90:453-6.
- 8 Lingam R, Scott J. *Treatment non-adherence in affective disorders*. Acta Psychiatr Scand 2002;105:164-72.
- 9 Schwartz TL, Nihalani N, Virk S, et al. *Psychiatric medication-induced obesity: treatment options*. Obes Rev 2004;5:233-8.
- 10 Ginsberg LD. *Impact of drug tolerability on the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder*. CNS Spectr 2009;14(Suppl 12):8-14.
- 11 Maina G, Albert U, Salvi V, et al. *Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors*. J Clin Psychiatry 2004;65:1365-71.
- 12 Drieling T, Biedermann NC, Schäfer LO, et al. *Psychotropic drug-induced change of weight: a review*. Fortschr Neurol Psychiatr 2007;75:65-80.
- 13 Papakostas GI. *Tolerability of modern antidepressants*. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl E1):8-13.
- 14 Ruetsch O, Viala A, Bardou H, et al. *Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management*. Encephale 2005;31:507-16.
- 15 Uher R, Mors O, Hauser J, et al. *Changes in body weight during pharmacological treatment of depression*. Int J Neuropsychopharmacol 2011;14:367-75.
- 16 McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. *Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities*. Can J Psychiatry 2001;46:273-81.
- 17 Harris EC, Barraclough B. *Excess mortality of mental disorder*. Br J Psychiatry 1998;173:11-53.
- 18 De Fruyt J, Demyttenaere K. *Quality of life measurement in antidepressant trials. Is there an added value?* Psychother Psychosom 2009;78:212-9.
- 19 Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. *Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment*. J Clin Psychiatry 2000;61:863-7.
- 20 Papakostas GI. *The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants*. J Clin Psychiatry 2010;71(Suppl E1):e03.
- 21 Meister B. *Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight*. Physiol Behav 2007;92:263-71.
- 22 Serretti A, Mandelli L. *Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis*. J Clin Psychiatry 2010;71:1259-72.
- 23 Aigner M, Treasure J, Kaye W, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders*. World J Biol Psychiatry 2011;12:400-43.
- 24 Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. *Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials*. J Clin Psychiatry 2001;62:256-60.
- 25 Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, et al. *Psychiatric medication-induced obesity: a review*. Obes Rev 2004;5:115-21.
- 26 Demyttenaere K, Jaspers L. *Review: Bupropion and SSRI-induced side effects*. J Psychopharmacol 2008;22:792-804.
- 27 Benazzi F. *Weight gain in depression remitted with antidepressants: pharmacological or recovery effect?* Psychother Psychosom 1998;67:271-4.

- <sup>28</sup> Leibowitz SF. *The role of serotonin in eating disorders*. *Drugs* 1990;39(Suppl 3):33-48.
- <sup>29</sup> Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
- <sup>30</sup> Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, et al. *Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity*. *Curr Drug Targets* 2005;6:201-13.
- <sup>31</sup> Hainer V, Kabrnova K, Aldhoon B, et al. *Serotonin and nor-epinephrine reuptake inhibition and eating behavior*. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:252-69.
- <sup>32</sup> Kaye W, Gendall K, Strober M. *Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa*. *Biol Psychiatry* 1998;44:825-38.
- <sup>33</sup> Lepola UM, Loft H, Reines EH. *Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211-7.
- <sup>34</sup> Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. *A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder*. *Neuropsychobiology* 2004;50:57-64.
- <sup>35</sup> Muller JE, Wentzel I, Koen L, et al. *Escitalopram in the treatment of multisomatoform disorder: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:43-8.
- <sup>36</sup> Colonna L, Andersen HF, Reines EH. *A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder*. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1659-68.
- <sup>37</sup> Davidson JR, Bose A, Wang Q. *Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1441-6.
- <sup>38</sup> Kasper S, Lemming OM, de Swart H. *Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients*. *Neuropsychobiology* 2006;54:152-9.
- <sup>39</sup> Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, et al. *Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder*. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1303-18.
- <sup>40</sup> Wade AG, Crawford GM, Yellowlees A. *Efficacy, safety and tolerability of escitalopram in doses up to 50 mg in Major Depressive Disorder (MDD): an open-label, pilot study*. *BMC Psychiatry* 2011;11:42.
- <sup>41</sup> Lepola UM, Loft H, Reines EH. *Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211-7.
- <sup>42</sup> Davidson JR, Bose A, Wang Q. *Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1441-6.
- <sup>43</sup> Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised, 1976. DHEW Publication No. (ADM) 76-338, 1976.