

Gli antidepressivi sono davvero utili per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico?

Pietro Panei

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Recensione dell'articolo: Carrasco M, Volkmar FR, Bloch MH. Pharmacologic Treatment of Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders: Evidence of Publication Bias. *Pediatrics* 2012; 129: e1301-10.

Abstract

Are antidepressant drugs really useful in the treatment of autism spectrum disorders?

A recent study published in Pediatrics has examined the efficacy of antidepressant drugs (SRI) for the treatment of repetitive behaviors (RRBs) in autism spectrum disorders (ASD). The Authors have done a meta-analysis of clinical trials to determine the true effectiveness of these drugs in the treatment of RRBs in population affected by ASD. In this paper we analyze the results of the meta-analysis, the method used, and the influence of publication bias on conclusions. A small effect of antidepressant agents was observed but this effect is probably due to a publication bias of unfavorable trial results.

Quaderni acp 2012; 19(6): 257-259

Key words Antidepressant agents. Autism. Meta-analysis. Pervasive child development disorders. Publication bias

In uno studio pubblicato di recente su Pediatrics è stata presa in esame l'efficacia dei farmaci antidepressivi nel trattamento dei comportamenti ripetitivi in soggetti affetti da disturbi dello spettro autistico (ASD). Gli Autori dello studio hanno condotto una meta-analisi dei trials clinici per determinare la reale efficacia degli antidepressivi nel trattamento dei comportamenti ripetitivi di soggetti autistici. In questa recensione vengono analizzati i risultati della meta-analisi, il metodo usato e l'influenza del publication bias sulle conclusioni. L'efficacia, peraltro modesta, degli antidepressivi è probabilmente legata a un vizio di pubblicazione dei risultati favorevoli e sfavorevoli dei trials.

Parole chiave Farmaci antidepressivi. Autismo. Meta-analisi. Disturbi pervasivi dello sviluppo. Publication bias

I disturbi dello spettro autistico (ASD) sono una costellazione di patologie che include l'autismo, la Sindrome di Asperger, la Sindrome di Rett e altre minori. Essi sono caratterizzati da alterazioni della socialità dell'individuo, della capacità e modalità di comunicazione e da comportamenti ripetitivi coattivi. La prevalenza è intorno allo 0,7%: "Considerata la somiglianza tra alcuni comportamenti ripetitivi caratteristici degli ASD e quelli del disordine ossessivo-compulsivo (OCD), numerosi Autori hanno ipotizzato che sintomi sovrapponibili avrebbero risposto agli stessi farmaci, innanzitutto antidepressivi, in particolare agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) e a un antidepressivo triciclico (TCA)" [1]. Questo postulato è alla base dell'uso degli antidepressivi nel trattamento della sintomatologia dell'ASD. Per valutare

l'efficacia di questa categoria terapeutica nel mitigare i comportamenti ripetitivi dei bambini con ASD sono stati condotti vari studi clinici randomizzati che però non hanno contribuito a chiarire in modo definitivo l'incertezza in materia. Gli Autori dell'articolo recensito hanno condotto una meta-analisi degli studi clinici controllati e randomizzati sugli antidepressivi nel trattamento dei comportamenti compulsivi e ripetitivi dell'ASD. Sono state esaminate le variabili che potrebbero influire sull'efficacia dei farmaci, quali dosaggio e tipo di antidepressivo, la struttura della popolazione affetta da ASD, le modalità di valutazione dei comportamenti ripetitivi compulsivi (RRBs). Due revisori hanno condotto su *PubMed* una ricerca dei clinical trials randomizzati. È stata fatta anche una ricerca su www.clinicaltrials.gov per individuare gli RCTs non pubblicati. Gli

studi individuati sono stati inclusi nella meta-analisi se: a) randomizzati, in doppio cieco, con placebo; b) il trattamento farmacologico era di almeno quattro settimane; c) veniva misurato l'effetto del trattamento sulla gravità degli RRBs e dei comportamenti ossessivo-compulsivi; d) i pazienti arruolati avevano diagnosi di ASD. Negli studi sono state utilizzate la Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale modificata per i disturbi pervasivi dello sviluppo, la Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale basata sull'età del paziente e la Aberrant Behavior Checklist. L'outcome primario della meta-analisi è rappresentato dal miglioramento medio nei comportamenti ripetitivi ottenuto calcolando la differenza media standardizzata (SMD) dei punteggi rilevati con le scale di valutazione con e senza terapia farmacologica. Inoltre, nell'analisi secondaria sono stati fatti vari approfondimenti per sotto-gruppi ed è stata condotta anche una meta-regressione per valutare l'associazione tra efficacia degli antidepressivi e dosaggio del farmaco, durata del trial, qualità dello studio, dimensione del campione.

Risultati

La ricerca ha permesso di identificare quindici studi potenzialmente eleggibili per la meta-analisi. Un ulteriore esame ha portato all'esclusione di quattro studi perché uno era una meta-analisi, due erano studi non randomizzati e uno era la versione in inglese di un report già pubblicato in giapponese. Dei rimanenti undici studi ne sono stati esclusi cinque: quattro erano trials non pubblicati di cui non è stato possibile contattare gli sperimentatori e uno non valutava l'effetto del farmaco sui movimenti ripetitivi. Nella meta-analisi, quindi, sono stati inclusi sei trials, cinque dei quali pubblicati e uno no. I farmaci studiati erano tre

Per corrispondenza:

Pietro Panei

e-mail: pietro.panei@iss.it

SSRIs (Fluvoxamina, Fluoxetina, Citalopram) e un antidepressivo triciclico (Clomipramina). I pazienti avevano un'età compresa tra 8 e 22 anni.

Degli studi inclusi nella meta-analisi tre trials pubblicati mostrano un beneficio degli antidepressivi nel trattamento dell'ASD. Gli altri due trials pubblicati e quello non pubblicato non riportano alcun beneficio attribuibile al trattamento. Complessivamente, i sei trials, con 365 pazienti inclusi nella meta-analisi, mostrano una lieve efficacia nel ridurre i comportamenti ripetitivi e compulsivi: SMD 0,22 (IC 0,07-0,37; z score = 2,87; $p < 0,005$). L'efficacia è maggiore se alla meta-analisi viene applicato un modello a effetti random: SMD = 0,37 (IC 0,06-0,68; z score = 2,87; $p = 0,018$). L'attenzione degli Autori è stata, però, attratta dai 5 studi non pubblicati, sebbene fossero stati completati: potevano rappresentare un potenziale bias. Infatti, sia il test di regressione di Egger (intercetta = 4,5; IC 2,3-6,7; $t = 6,6$; $p = 0,007$) che la regressione della dimensione campionaria verso il trial effect size dimostrano la presenza di bias di pubblicazione ($\beta = -0,005$; IC -0,008, -0,001; z score = -2,8; $p = 0,004$). Inserendo nella meta-analisi gli studi non pubblicati non si osserva più un beneficio significativo nell'uso degli antidepressivi per il trattamento dei comportamenti compulsivi e ripetitivi dello spettro autistico: SMD = 0,12 (IC -0,02, -0,27).

L'analisi stratificata per sottogruppi non evidenzia differenze significative tra i singoli antidepressivi, sia nei quattro trials che hanno testato gli SSRIs che nei due che hanno valutato la Clomipramina. Complessivamente, il test per le differenze tra gruppi dà i seguenti valori: $Q = 0,25$, $df = 1$, $p = 0,62$. Un trial ha testato la Fluoxetina, trovando un modesto beneficio sui movimenti compulsivi ripetitivi: SMD = 0,32 (IC 0,0-0,64; $t = 1,94$; $p = 0,05$). Il trial con la Fluvoxamina ha evidenziato una buona efficacia terapeutica: SMD = 1,04 (IC 0,41-1,67; $t = 3,25$; $p = 0,00$).

La risposta terapeutica è risultata correlata in modo significativo alla dose: $\beta = 0,0038$ (IC 0,0012-0,0064; $t = 2,84$; $p < 0,005$). Una correlazione borderline è stata invece riscontrata tra età del paziente e risposta terapeutica: $\beta = 0,03$ (IC 0,0008-0,0530; $t = 1,90$; $p = 0,05761$).

Gli Autori hanno inoltre trovato una correlazione significativa tra la qualità metodologica dello studio e l'efficacia degli antidepressivi: i trials di scarsa qualità riportano una maggior efficacia del trattamento farmacologico.

È stato valutato anche l'impatto del metodo di analisi sui risultati (*intention to treat vs per protocol analysis*) e non sono state trovate differenze significative nella valutazione di efficacia dei trattamenti con i due metodi. Non ci sono differenze attribuibili al disegno dello studio confrontando gli studi con disegno a gruppi paralleli con quelli crossover. Infine, la durata dei trials non ha influito sull'efficacia del trattamento.

Valutazione metodologica

Il titolo del lavoro non corrisponde esattamente al contenuto che è invece un aspetto particolare della farmacoterapia dell'ASD basata sull'uso degli antidepressivi. Il rationale per l'uso degli antidepressivi nei soggetti affetti da disturbi dello spettro autistico si basa sulla presenza di una sintomatologia simile in due entità nosologiche differenti tra loro: l'ASD e il disturbo ossessivo-compulsivo. È un assunto debole perché lo stesso sintomo può essere espressione di meccanismi patogenetici profondamente differenti.

L'uso degli antidepressivi per controllare alcuni sintomi dell'ASD è tuttavia invalso nella pratica clinica. Per valutarne l'efficacia è stata condotta una meta-analisi che include sei trials, uno dei quali non pubblicato. La decisione di eseguire una meta-analisi degli studi effettuati è opportuna tanto più in questo caso in cui il rationale per la terapia con antidepressivi è debole e la sua efficacia, negli studi disponibili, piuttosto bassa. Gli Autori sono coscienti che la numerosità degli studi inclusi e dei pazienti arruolati rappresenta un limite e pone il problema dell'affidabilità dei risultati. Tenendo conto di queste limitazioni, bisogna riconoscere agli Autori di aver condotto correttamente la meta-analisi e di essersi posti il problema della validità dei suoi risultati.

Questo li ha portati a indagare il potenziale effetto degli studi non pubblicati e non inclusi nella meta-analisi, e a individuare la distorsione nei risultati causata da un errore sistematico (*bias*), rappre-

sentato dalla pubblicazione solo di alcuni trials. Pertanto il risultato inizialmente favorevole all'uso degli antidepressivi è tale solo perché i dati sfavorevoli non sono stati pubblicati. Il *publication bias* è un frequente, e spesso misconosciuto, errore sistematico; spesso, infatti, gli studi con risultati "negativi" non vengono pubblicati per scelta degli sperimentatori o dei comitati editoriali delle riviste scientifiche.

Cosa ci dice la letteratura al riguardo

L'uso di farmaci psicotropi nei disturbi dello spettro autistico è oggetto di vari studi clinici. Le categorie di farmaci più utilizzate sono gli antipsicotici e gli antidepressivi con una prevalenza degli SSRIs. Gli antipsicotici mostrano una maggior efficacia degli antidepressivi nel controllo dei movimenti compulsivi ripetitivi ma l'incidenza di eventi avversi ne limita l'uso ai pazienti più gravi [2-3]. In particolare, gli antipsicotici di seconda generazione (Risperidone, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidone, Aripiprazolo) sono utilizzati nei soggetti affetti da ASD associati a disturbo bipolare [4]. Il ricorso a farmaci psicotropi (prevalentemente stimolanti, neurolettici, antidepressivi) è maggiore nelle fasce di popolazione di basso livello culturale e socio-economico e nelle aree depresse [5-6].

Il farmaco, quindi, è anche, in queste situazioni, un sostituto economico d'interventi più complessi e dispendiosi quali le terapie psichiatriche e comportamentali. Il trattamento farmacologico è focalizzato sostanzialmente ad alleviare la sintomatologia e si basa su un approccio empirico con scarsi riscontri in dati scientificamente validi [7].

Gli ASD, inoltre, si associano spesso ad altre patologie psichiche: disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo e altri [8-9]. I farmaci, migliorando il quadro clinico della comorbidità, determinano un miglioramento complessivo delle condizioni del paziente e rendono meno problematica la sua gestione quotidiana [10]. I lavori esaminati indicano generalmente una modesta efficacia del trattamento farmacologico nell'autismo. Un trial pubblicato non molti anni addietro riporta l'efficacia della Fluoxetina nel controllo dei comportamenti ripetitivi dell'autismo; si tratta però di un dato in

contraddizione con altri lavori sugli SSRIs e che necessita di ulteriori studi [11-13]. Sul trattamento farmacologico dei disturbi dello spettro autistico ci sono tre revisioni sistematiche della Cochrane Collaboration: sugli antidepressivi triciclici, sugli SSRIs e sull'Aripiprazolo [12-14]. Entrambe le revisioni sugli antidepressivi concludono che non ci sono evidenze di efficacia; l'Aripiprazolo, invece, sulla base dei risultati di due trials randomizzati, sembra essere efficace nel trattamento di alcuni aspetti del comportamento di bambini affetti da ASD.

Conclusioni

Basandoci sulle conclusioni della Cochrane Collaboration, possiamo affermare che l'uso di farmaci psicotropi per il trattamento di bambini e adolescenti affetti da ASD è problematico, non essendo supportato da evidenze scientifiche robuste ed esponendo, peraltro, il paziente al rischio di eventi avversi di varia gravità. In particolare gli antidepressivi, triciclici e SSRIs, sono del tutto privi di efficacia mentre gli antipsicotici, innanzitutto l'Aripiprazolo, sembrano avere una modesta utilità.

Gli antidepressivi sono stati accreditati come scelta terapeutica valida sulla base di pochi studi affetti, tra l'altro, da lacune metodologiche. Il bias di pubblicazione ha avuto un ruolo importante nel distorcere le meta-analisi fatte su questi studi, come anche il lavoro, qui recensito, ha evidenziato.

L'uso di varie categorie di psicofarmaci (stimolanti, antidepressivi, neurolettici, antipsicotici) è spesso un rimedio "compassionevole" nella gestione complessa dei pazienti con ASD. Peraltro le patologie in comorbilità possono trarre un beneficio dall'uso di questi farmaci. I disturbi dello spettro autistico sono un raggruppamento di entità nosologiche,

molto probabilmente a genesi multifattoriale, di cui non si conoscono ancora bene i meccanismi eziopatogenetici e la storia naturale. È chiaro che in questa situazione, caratterizzata dalla scarsità di opzioni terapeutiche, ogni possibile novità alimenta speranze ed entusiasmi. Tuttavia, compito del clinico è di mantenere un ragionevole grado di separazione tra sfera razionale ed emotiva che gli permetta di scegliere con spirito critico, sulla base delle evidenze disponibili, l'opzione terapeutica più appropriata per il paziente di cui si fa carico. In particolare egli dovrà essere di supporto ai genitori nella gestione quotidiana del figlio con ASD, aiutandoli ad acquisire consapevolezza del fatto che non ci sono "scorciatoie terapeutiche" né rimedi "miracolosi".

Alla luce di queste considerazioni possiamo concludere accettando la raccomandazione contenuta nella Linea Guida dell'Istituto Superiore di Sanità sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti: *"L'utilizzo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) non è raccomandato per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini. La decisione sull'utilizzo degli SSRI per indicazioni cliniche prestabilite che possono presentarsi in concomitanza con l'autismo, come per esempio il disturbo ossessivo-compulsivo e la depressione, dovrebbe essere presa caso per caso"* [15]. ♦

Bibliografia

- [1] Nicholas JS, Carpenter LA, King LB, et al. Completeness of case ascertainment for surveillance of autism spectrum disorders using the autism developmental disabilities monitoring network methodology. *Disabil Health J* 2012 Jul;5(3): 185-9. Epub 2012 May 2.
 [2] Poustka L, Banaschewski T, Poustka F. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Nervenarzt* 2011;82:582-9.

[3] McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011; 127:e1312-21. Epub 2011 Apr 4.

[4] Joshi G, Biederman J, Wozniak J, et al. Response to second generation antipsychotics in youth with comorbid bipolar disorder and autism spectrum disorder. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18:28-33. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00219.x. Epub 2010 Nov 29.

[5] Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, et al. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. *J Autism Dev Disord* 2010; 40:342-51.

[6] De Ocampo AC, Jacobs JM. Medical management of autism. *J S C Med Assoc* 2006;102:274-6.

[7] King BH, Bostic JQ. An update on pharmacologic treatments for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15: 161-75.

[8] Memari A, Ziaee V, Mirfazeli F, Kordi R. Investigation of autism comorbidities and associations in a school-based community sample. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2012 May;25(2):84-90.

[9] Kohane IS, McMurry A, et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One* 2012;7(4):e33224. Epub 2012 Apr 12.

[10] Kaplan G, McCracken JT. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:175-87.

[11] Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:582-9.

[12] Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, et al. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3. Art. No.: CD008372. doi:10.1002/14651858.CD008372.-pub2.

[13] Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 8. Art. No.: CD004677. doi: 10.1002/14651858.CD004677.pub2.

[14] Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 5. Art. No.: CD009043. doi: 10.1002/14651858.CD009043.pub2.

[15] Sistema Nazionale per le Linee Guida/ISS. Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_autismo_def.pdf.

PREMIO "PASQUALE CAUSA" PER I PEDIATRI Invitiamo a partecipare

La sezione del Premio "Nati per Leggere" dedicata a Pasquale Causa - pediatra di libera scelta che ha contribuito in maniera determinante alla diffusione di "Nati per Leggere" - segnala il pediatra che, aderendo al Progetto NpL, promuova, presso genitori e famiglie, la pratica della lettura ad alta voce ai bambini in età prescolare nel modo più efficace. Le domande di partecipazione e la documen-

tazione da presentare dovranno pervenire in versione elettronica entro e non oltre il 31 gennaio 2013 a npl-premio@uib.it. Allo stesso indirizzo e al numero 011 51 84 262, interno 954, potranno essere richieste informazioni e l'invio del materiale necessario alla partecipazione. Il premio per i vincitori consiste in libri nell'edizione speciale "Nati per Leggere", per una somma pari a 2000 euro.

La cerimonia di premiazione si svolgerà **lunedì 20 maggio 2013**, in occasione del XXVI Salone Internazionale del Libro di Torino.