

# Psicofarmaci e bambini: la distanza tra ricerca e pratica clinica

## Qualche riflessione dopo alcune letture (critiche) estive

Daniele Piovani, Antonio Clavenna

Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Negli ultimi anni l'attenzione sui disturbi mentali in età evolutiva è cresciuta notevolmente, grazie anche a un aumento delle evidenze disponibili sugli interventi diagnostici e terapeutici (farmacologici e non). I risultati dei numerosi studi clinici randomizzati (RCT) pediatrici riguardanti il trattamento di disturbi psichiatrici (in particolare ADHD, disturbi depressivi, disturbi d'ansia, disturbi dello spettro autistico) non sono però facilmente trasferibili nelle decisioni terapeutiche del medico, che si collocano in un contesto differente da quello della sperimentazione. Non soltanto per la diversità del paziente "reale" da quello incluso nei *trials*, che ha caratteristiche e livelli di comorbidità diversi, ma anche perché l'intervento sul paziente nella pratica clinica implica una presa in carico a lungo termine, spesso con un approccio multidisciplinare, con interventi che si adattano nel tempo al paziente e al modificarsi del quadro clinico, e dipende da fattori legati al contesto socio-culturale e familiare e alla possibilità di accesso ai diversi servizi. Al contrario, gli studi clinici in ambito di disturbi mentali nell'infanzia e adolescenza sono generalmente a breve termine, si concentrano principalmente su una singola patologia e misura di esito (per esempio la riduzione dei sintomi misurati attraverso scale di valutazione) e spesso confrontano un solo farmaco attivo contro il placebo.

Questo divario tra le evidenze raccolte prima della commercializzazione del farmaco e la pratica clinica quotidiana è ben evidenziato in una revisione condotta da Florence Burgeois e colleghi sugli studi preregistrati dei farmaci per l'ADHD pubblicata a luglio su *PLOS One* [1]. Negli Stati Uniti sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* 10 principi attivi e 20 specialità medicinali, sulla base di un totale di 32 studi condotti prima della commercializzazione. La mediana del numero di minori inclusi negli studi per ciascun principio attivo

era di 75, e 2 bambini su 3 sono stati monitorati per meno di sei mesi. Quattro farmaci sono stati approvati con studi che avevano coinvolto un totale di meno di 100 pazienti. La mediana della durata degli studi pre-registrati di efficacia era di quattro settimane (8 settimane considerando solo i farmaci approvati negli ultimi dieci anni) [1].

Le evidenze su efficacia e sicurezza a lungo termine continuano a scarseggiare anche dopo la commercializzazione. Una revisione degli studi pubblicati nella letteratura biomedica ha identificato solo 6 studi prospettici sulla valutazione della sicurezza a lungo termine dei farmaci per l'ADHD, con una durata del follow-up variabile tra uno e quattro anni [2]. Sebbene gli eventi avversi più frequentemente riportati negli studi siano simili a quelli osservati negli RCT (per esempio diminuzione dell'appetito, insonnia, cefalea), le differenze tra studi nella modalità di riportare i dati rendono difficile un confronto tra farmaci e una valutazione conclusiva sull'efficacia a lungo termine [2].

I limiti osservati per quanto riguarda il trattamento dell'ADHD sono validi anche per la sperimentazione in altri ambiti, per esempio nel caso dei disturbi depressivi: i 14 RCT pubblicati che hanno valutato l'efficacia degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) in età pediatrica hanno una durata massima di dodici settimane, e per 10 la durata non superava le otto settimane. Tra gli SSRI la fluoxetina è risultata l'unico farmaco con sufficienti evidenze di efficacia in età pediatrica [3].

Oltre al divario tra ricerca scientifica e pratica clinica, esiste ancor prima un divario tra evidenze disponibili e registrazione del farmaco (la cosiddetta "licenza d'uso" o autorizzazione all'immissione in commercio).

Lorberg e colleghi in uno studio pubblicato su *JACAAP* sottolineano come per gli antipsicotici in commercio negli Stati Uniti la qualità delle evidenze vari a

seconda del farmaco, con una qualità minore per quelli di vecchia generazione [4]. Nel caso di tioridazina e proclorperazina non sono disponibili studi clinici pediatrici, nonostante siano approvati per i bambini di età  $\geq 2$  anni. Situazione tipica non solo degli Stati Uniti: in Italia, ad esempio l'antipsicotico periciazina può essere prescritto ai bambini indipendentemente dalla loro età, nonostante sia disponibile un solo studio condotto in 15 bambini di età compresa tra 6 e 13 anni. Al contrario, esistono farmaci per cui sono disponibili evidenze, ma l'impiego risulta *off-label*: in Europa il risperidone non è stato registrato per il trattamento dell'irritabilità nei disturbi per lo spettro autistico, nonostante l'efficacia (a breve termine) sia adeguatamente documentata.

Gli studi clinici e la scheda tecnica del farmaco forniscono quindi solo indicazioni parziali sull'efficacia e la sicurezza degli psicofarmaci. Queste considerazioni valgono anche per altre classi di medicinali, ma i disturbi neuropsichiatrici in età evolutiva rappresentano un'area con maggiori incertezze, che richiede al medico maggiore attenzione e sensibilità e ai ricercatori studi clinici più aderenti alla complessità della pratica clinica quotidiana. ♦

### Bibliografia

- [1] Bourgeois FT, Kim JM, Mandl KD. Pre-market safety and efficacy studies for ADHD medications in children. *PLoS One* 2014;9(7):e102249. doi: 10.1371/journal.pone.0102249.
- [2] Clavenna A, Bonati M. Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials. *Arch Dis Child* 2014;99(9):866-72. doi: 10.1136/archdischild-2013-304170.
- [3] Gordon M, Melvin GA. Prescribing for depressed adolescents: office decision-making in the face of limited research evidence. *J Paediatr Child Health* 2014;50(7):498-503. doi: 10.1111/jpc.12517.
- [4] Lorberg B, Robb A, Pavuluri M, et al. Pediatric psychopharmacology: food and drug administration approval through the evidence lens. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(7):716-9. doi: 10.1016/j.jaac.2014.04.015.

Per corrispondenza:

Antonio Clavenna

e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it