

Metilfenidato e ADHD: benefici e effetti avversi

Storebø OJ, Krogh HB, Ramstad E, et al.

Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials

BMJ 2015;351:h5203

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare i benefici e gli effetti avversi del Metilfenidato nel trattamento di bambini e adolescenti con ADHD mediante revisione sistematica della letteratura e metanalisi.

Popolazione

Sono stati ricercati tutti gli RCT a gruppi paralleli o crossover pubblicati in qualsiasi lingua sul Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO e registro dei trials clinici. La diagnosi di ADHD doveva essere in accordo con la definizione del DSM (terza, quarta o quinta edizione) o ICD9 o ICD10; almeno il 75% dei partecipanti dovevano avere meno di 19 anni e un QI >70.

Intervento

Metilfenidato comparato con placebo o con nessun'altra terapia.

Outcomens/Esiti

Primari: i sintomi di ADHD (disattenzione, iperattività e impulsività) sia a breve (entro sei mesi) che a lungo termine (oltre 6 mesi); effetti avversi definiti gravi (morte, rischio di morte, ospedalizzazione, aumento della disabilità).

Secondari: tutti gli eventi avversi definiti come non gravi (alterazioni della crescita, problemi cardiologici, neurologici, gastroenterologici e disturbi del sonno e dell'appetito), comportamento generale e qualità di vita. Tutti gli studi considerati sono stati valutati e classificati ad alto, incerto o basso rischio di bias secondo le linee guida Cochrane.

Tempo

Sono stati analizzati tutti gli articoli pubblicati entro Febbraio 2015.

Risultati principali

Sono stati selezionati 185 RCT di cui 38 RCT a gruppi paralleli (n=5111, durata media del trattamento 49 giorni) e 147 crossover RCT (n=7134, durata media del trattamento di 14 giorni). L'età media in tutti gli studi era di 9.7 anni. L'analisi suggerisce un effetto positivo del metilfenidato sull'attenzione scolastica in 19 studi a gruppi paralleli (differenza media standardizzata (DMS) -0.77, IC95% da -0.90 a -0.64, n=1698), corrispondenti

a una differenza media di -9.6 punti sulla scala di valutazione dell'ADHD (punteggio scala 0-100 con differenza minima significativa predefinita pari a 6.6 punti). Negli studi a lungo termine l'effetto sembra essere minore (DMS -0.47, IC95% da -0.72 a -0.4, dati estratti da uno studio con 253 partecipanti) rispetto a quelli a breve termine (DMS -0.81, IC95% da -0.94 a -0.68, 18 studi con 1445 partecipanti). Solo 9 studi con 1532 partecipanti hanno valutato gli effetti avversi gravi. Non ci sono evidenze che il metilfenidato sia associato a un loro aumento: RR 0.98, IC 95% 0.44-2.22, RR con correzione fattori confondenti 0.91. Il metilfenidato è stato associato con un rischio aumentato di effetti avversi non gravi: RR 1.29 in 21 studi n=3123; RR con correzione fattori confondenti 1.29; i più comuni sono risultati la perdita di appetito e i disturbi del sonno. Il comportamento generale sembrava migliorare con il metilfenidato (DMS -0.87, 5 studi, n=668). Nella meta-analisi effettuata su tre studi con 514 partecipanti, il punteggio del questionario sanitario pediatrico a cui rispondevano i genitori mostrava una differenza di -8 punti (scala 0-100) con un miglioramento della qualità di vita. Il 96.8% degli studi risultava ad alto rischio di errori rispetto alle linee guida Cochrane. Tutti i risultati sono stati valutati di bassa qualità con valutazione effettuata mediante il metodo GRADE.

Conclusioni

I risultati suggeriscono che nei bambini e negli adolescenti con ADHD l'utilizzo del metilfenidato può migliorare l'attenzione scolastica, il comportamento generale e la qualità di vita riportata dai genitori. Tuttavia considerando l'alto rischio di bias presentato dagli studi e la bassissima qualità dei risultati l'entità degli effetti è incerta. L'uso del metilfenidato determina un aumentato rischio di effetti avversi non gravi ma non di effetti gravi.

Altri studi sull'argomento

Il Metilfenidato è un farmaco che viene utilizzato già da lungo tempo nella terapia dell'ADHD. In passato diverse revisioni e meta-analisi hanno descritto i miglioramenti che esso determina, soprattutto nel breve periodo, sulla sintomatologia di bambini e adolescenti affetti da ADHD. Queste revisioni presentano degli evidenti limiti metodologici, mancanza di ricerca esaustiva degli studi, non utilizzo di scale validate per misurare effetti ed eterogeneità degli outcome considerati, mancanza di analisi dei risultati nei diversi sottotipi di ADHD e comorbilità associate. Inoltre la qualità dei lavori selezionati e la forza dei risultati ottenuti non viene correttamente valutata ed esplicitata.

Che cosa aggiunge questo studio

Rispetto alle precedenti revisioni e meta-analisi pubblicate sugli effetti del metilfenidato, quest'ultimo lavoro utilizza una metodologia molto più rigorosa sia nella ricerca degli RCT che nella valutazione della qualità dei risultati ottenuti. Pur confermando il significativo beneficio clinico ottenuto sulla sintomatologia, qualità di vita e comportamento generale, la forza di questa evidenza appare debole e meritevole di nuovi lavori di maggiore qualità e con follow-up di lunga durata, in particolare per verificare eventuali effetti avversi gravi.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: gli autori hanno progettato e sviluppato questa revisione seguendo il manuale delle revisioni sistematiche della Cochrane, hanno ricercato in maniera esaustiva tutti gli RCT (anche quelli non pubblicati); le uniche banche dati non consultate sono state quelle della FDA e dell'EMA. I criteri di inclusioni e gli outcome primari e secondari sono stati definiti in modo chiaro, rispettosi della significatività clinica, utilizzando per la misurazione degli esiti delle scale di valutazione validate e definendo a priori la differenza minima significativa. L'estrazione dei dati è stata effettuata da revisori indipendenti. Per ridurre il rischio di errori casuali della metanalisi è stato effettuato un "Trial sequential analysis", un programma in grado di stimare la numerosità minima dei dati di una metanalisi necessaria per valutare l'efficacia dell'intervento preso in esame. La qualità degli studi selezionati è stata valutata in accordo con le linee guida Cochrane; la forza delle evidenze ottenute è stata stabilita mediante GRADE.

Esiti: il 96,8% degli RCT considerati sono risultati essere ad alto rischio di bias; solo 6 dei 185 studi sono risultati a basso rischio di bias. Le cause principali sono da riferire alla presenza di conflitti di interesse, alla mancanza di cecità sia dei partecipanti che dei valutatori, alla presenza di bias sia nella selezione dei partecipanti che nella selezione dei dati. Un altro limite è rappresentato dal troppo breve periodo di follow-up (la durata media è risultata di 2 mesi), con pochi studi con più di sei mesi di durata. In particolare la rilevazione degli eventi avversi gravi necessita di tempi di follow-up di lungo termine; anche gli effetti sul rendimento scolastico necessitano di dati più robusti nel trattamento prolungato nel tempo.

Conflitto di interesse: tutti gli autori hanno compilato la dichiarazione di conflitto di interesse presso l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Due autori dichiarano di

aver ricevuto un supporto dalla Commissione Europea, Direzione Generale per la salute e la protezione dei consumatori durante lo svolgimento di questo studio. Gli autori dichiarano di non aver avuto rapporti finanziari nei precedenti tre anni con organizzazioni che potrebbero avere un interesse per il lavoro presentato, e nemmeno altre relazioni o attività che potrebbero avere influenzato la compilazione di questo lavoro.

Trasferibilità

Dal giugno 2011 è attivo in Lombardia, come in ogni regione d'Italia, il registro regionale per l'ADHD che raccoglie i dati dei 18 centri specialistici che si occupano del percorso diagnostico-terapeutico dei bambini e adolescenti che soffrono di questo disturbo. I dati finora raccolti mostrano che i bambini segnalati e successivamente diagnosticati (3,5 per mille) sono ampiamente inferiori rispetto alla prevalenza attesa dell'ADHD (2-5%) e che di questi solamente il 15% viene sottoposto a una terapia farmacologica. Anche se i risultati di questa revisione non hanno raggiunto livelli di forte evidenza e anche se sono necessari ulteriori studi con follow-up di lungo periodo, sembra ragionevole considerare il metilfenidato come uno dei possibili trattamenti per migliorare la vita di questi soggetti. La situazione italiana, che permette il suo utilizzo solo nei centri specialistici dopo un iter diagnostico molto rigoroso e accompagnato da interventi psico-educativi, ci protegge da un uso non corretto e generalizzato.

1. Punja S, Zorzela L, Hartling L, et al. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open* 2013;3:e002312
2. Schachter HM, Pham B, King J, et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-88
3. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, et al. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008;28:783-800
4. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

P. Rogari, V. Casotti, R. Cazzaniga, G.P. Del Bono, M. Gozzi, A. Lazzerotti, G. Lietti, L. Martelli, M.L. Melzi, A. Pirola, F. Ragazzon, P. Rogari, C. Ronconi, E. Sala, F. Sala, F. Santus, M.T. Tartero, F. Zanetto.