

Antidepressivi in gravidanza e rischio di autismo: ancora incertezze

Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, et al.

Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children

JAMA Pediatr. 2016;170(2):117-24

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di coorte retrospettivo per valutare il rischio di disordini dello spettro autistico (ASD) nei bambini associato all'uso di farmaci antidepressivi (AD) in gravidanza, in relazione al trimestre di assunzione e tenendo conto della depressione materna.

Popolazione

Sono stati utilizzati i dati di uno studio di coorte canadese, Québec Pregnancy/Children Cohort (QPC), che ha riguardato tutte le gravidanze occorse in Quebec tra il 1998 ed il 2009 per un totale di 186.165 donne. Sono stati inclusi 145.456 bambini vivi nati da gravidanza singola di durata maggiore od uguale a 37 settimane di gravidanza (SG). Le madri rientravano nel registro farmacologico dell'assicurazione di malattia del governo del Quebec, da almeno 12 mesi prima della gravidanza e per tutta la durata della stessa.

Esposizione

Esposti: figli di madri che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaco antidepressivo durante la gravidanza o nel periodo immediatamente precedente la gravidanza (con coinvolgimento dei primi giorni di gestazione). Esposizione differenziata in base ai trimestri di gravidanza: primo (< 14 SG), secondo (15-26 SG), terzo (> 27 SG). Antidepressivi considerati: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici, inibitori delle monoaminoossidasi, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina. **Non esposti:** figli di madri che non hanno assunto terapia antidepressiva nei mesi precedenti la gravidanza e durante l'intera gravidanza. Sono state considerate 4 categorie di potenziali variabili confondenti: caratteristiche socio-demografiche materne (età al concepimento, vivere da sola, assistenza sociale durante la gravidanza, livello scolastico), storia materna di malattie croniche e psichiatriche, caratteristiche del bambino (sesso e anno di nascita).

Outcomens/Esiti

Bambini con disordine dello spettro autistico diagnosticato dalla nascita al termine del follow-up. Diagnosi effettuata in base ai criteri di classificazione ICD-9 o ICD-10.

Tempo

I bambini in studio sono nati tra il 1998 ed il 2009. Il perio-

do di osservazione per le madri ed i loro bambini andava dall'anno precedente il primo giorno di gestazione fino al termine dello studio. Il follow-up si è svolto dalla nascita fino alla diagnosi, o alla morte, o alla data di fine studio: 31 dicembre 2009. L'analisi dei dati è stata effettuata tra Ottobre 2014 e Giugno 2015.

Risultati principali

Sono stati analizzati 145.456 nati, per complessivi 904.035,50 anni/persona (l'anno/persona è l'arco temporale di osservazione di ciascuna persona oggetto dello studio). L'età media dei bambini alla fine del follow-up era di 6.2 anni, (DS 3.19). L'età media alla diagnosi era di 4.6 anni (DS 2.2). Le diagnosi di ASD sono state 1054 (pari a 0.72%) con un rapporto maschi:femmine=4:1. Dopo aggiustamento per le variabili confondenti, l'uso di AD durante il secondo/terzo trimestre di gravidanza risulta associato con un rischio aumentato di ASD (OR 1.87, IC 95% 1.15-3.04) al contrario dell'utilizzo durante il primo trimestre, o nell'anno precedente la gravidanza. In particolare l'uso di SSRI nel secondo/terzo trimestre è risultato statisticamente associato ad un incremento del rischio di ASD (OR 2.17; IC 95% 1.20-3.93), così come l'utilizzo di più di un tipo di farmaco nella stessa fase di gravidanza (OR 4.39; IC 95% 1.44-13.32), per l'uso delle altre categorie di antidepressivi invece non è stata rilevata una analoga associazione. Restringendo il campione studiato ai soli nati da madri con storia clinica di depressione, si confermava la correlazione tra ASD e uso di antidepressivi nel secondo/terzo trimestre di gravidanza (OR 1.75; IC 95% 1.03-2.97).

Conclusioni

L'utilizzo di antidepressivi, in particolar modo SSRI, durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza, aumenta il rischio per il bambino di sviluppare un disturbo dello spettro autistico. Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'associazione tra rischio di ASD e tipo e dosaggio degli antidepressivi in gravidanza.

Altri studi sull'argomento

Negli ultimi anni molti studi hanno cercato di risolvere il problema dei possibili effetti collaterali dei AD in gravidanza, stimolati anche dall'incremento dell'incidenza, sia della depressione in età adulta sia dei disturbi del neurosviluppo in età pediatrica [1]. Uno studio di coorte danese pubblicato nel 2013 coinvolgente tutti i bambini nati in Danimarca tra il 1996 ed il 2006 (668468

bambini) ha evidenziato un hazard ratio aggiustata di 1.5 (IC 95% 1.2-1.9) per i disturbi dello spettro autistico nei bambini esposti a AD in gravidanza [2]. Uno studio caso controllo svedese ha riscontrato un OR significativo per i disturbi dello spettro autistico sia in relazione alla depressione materna (OR aggiustata 1.49, IC 95% 1.08 - 2.08), sia all'assunzione in gravidanza di AD (OR aggiustata 3.34, IC 95% 1.50 - 7.47, $p=0.003$) [3]. Un altro studio caso controllo inglese ha trovato una correlazione tra assunzione di AD e ADHD (OR 1.81, IC 95% 1.22-2.70), ma non per ASD, dopo aver controllato i dati per la storia di depressione materna. (OR 1.10, IC 95% 0.70-1.70) [4]. Infine un recente studio caso controllo americano non ha trovato associazioni tra assunzione di AD in gravidanza e ADHD (OR 0.97, IC 95% 0.53-1.69 per ADHD) o ASD (OR aggiustata 0.90, IC 95% 0.50-1.54 per ASD) evidenziando invece una associazione significativa con l'utilizzo di AD prima della gravidanza [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio, per la prima volta, associa tipologia di AD e periodo di assunzione in gravidanza con possibile aumento di rischio di ASD.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio ben condotto i cui punti di forza sono il campione molto grande di popolazione in studio e le informazioni accurate fornite dalla banca dati. L'esposizione si basa sulla presenza di prescrizioni registrate che potrebbero non riflettere l'uso effettivo del farmaco. L'analisi ha tenuto conto di molte variabili potenzialmente confondenti, tuttavia altre, come il fumo materno, ma anche patologie ed età del padre non sono state considerate. Non è chiaramente interpretabile la Sensitivity Analysis (relativa ai soli casi di diagnosi ASD confermata da uno psichiatra o neurologo) perché non è indicata la numerosità del campione analizzato.

Esiti: i bambini con ASD sono stati identificati sulla base della diagnosi ICD riportata da richiesta di prestazione medica o ospedalizzazione; difficile verificare se questo sia un metodo adeguato. La durata del follow-up non era comunque sufficiente a consentire la comparsa degli esiti nei bambini nati a ridosso della data di conclusione dello studio.

Conflitto di interesse: un autore ha segnalato il proprio coinvolgimento in contenziosi legali che coinvolgono l'utilizzo di AD in gravidanza e danni alla salute alla nascita.

Trasferibilità

Popolazione studiata: non conosciamo la prevalenza di depressione né dell'utilizzo di AD in gravidanza in Italia.

Tipo di intervento: difficilmente trasferibile nella nostra realtà, per mancanza di registri.

Questo articolo ha sollevato una grossa discussione tra gli specialisti del settore e numerosi commenti sono stati pubblicati su JAMA. Anche se gli AA. hanno risposto con accuratezza, alcuni dubbi rimangono e inducono a prendere questi risultati con cautela. Riportiamo di seguito una sintesi delle obiezioni sollevate al lavoro di Boukhris:

- non viene valutato l'hazard ratio (cioè la stima del rischio) di ASD dei bambini esposti agli SSRI delle madri durante tutta la gravidanza, se questo fosse un valore non significativo, il risultato dello studio sarebbe molto meno rilevante.

- Gli AA. non hanno calcolato, riportato e discusso il rischio di ASD dei bambini esposti ai soli SSRI nel 1° trimestre di gravidanza. Se anche questo valore fosse non significativo, questo non sarebbe coerente con i dati preclinici che suggeriscono una associazione fra ASD e una interferenza precoce degli SSRI con lo sviluppo del sistema serotoninergico nel feto. Dal momento che gli AA. si riferiscono a questa ipotesi per spiegare l'aumentato rischio di ASD rilevato nel 2°-3° trimestre, perché non calcolarlo nel 1° quando il feto è ancora più immaturo e la barriera ematoencefalica ancora più permeabile?

- Non viene spiegato perché gli AA raggruppano le madri del "2° e/o 3°" trimestre, invece di calcolare separatamente le esposizioni del gruppo "2° e 3°" trimestre da quelle del gruppo "2° o 3°" trimestre. È probabile che le madri che assumono SSRI per 2 trimestri abbiano una depressione più grave di quelle che li assumono per 1 solo trimestre e questo è un fattore confondente importante.

- La letteratura precedente sulla esposizione agli antidepressivi è piuttosto grigia e parecchi lavori sembrano indicare un aumento significativo del rischio con l'uso di antidepressivi nel 1° trimestre. Pertanto prima di abbandonare gli SSRI solo in base ai risultati del lavoro di Boukhris, che rileva un rischio significativo per il loro uso nel 2° e/o 3° trimestre, ma non calcola il rischio per il 1°, bisognerebbe essere cauti. Anche perché una madre gravemente depressa prende antidepressivi anche per tutti e tre i trimestri della gravidanza e la sua grave depressione potrebbe essere la vera causa dell'aumentato rischio di ASD del bambino e questo lo studio di Boukhris non può dirlo.

- Dallo studio di Boukhris sembra che la prevalenza dei casi di ASD diagnosticati sia rimasta stabile nel periodo dello studio e intorno allo 0.7%. Invece nel periodo 1999-2011 la incidenza e la prevalenza di ASD sono aumentate di 5 volte in tutto il Quebec (dove è stato realizzato lo studio) e sulla base dello stesso registro da cui Boukhris ha preso i suoi dati. Inoltre c'è una differenza di 3 volte tra le diverse regioni del Quebec tra l'inizio e la fine dello studio (10 anni).

- Avere considerato il titolo di studio, il lavoro e il tipo di vita delle madri come indicatore indiretto delle loro condizioni socioeconomiche svantaggiate non è una misura adeguata, perché questi aspetti possono essere anche una conseguenza e non una causa della depressione e questo può rappresentare un altro fattore confondente. Nel registro del Quebec, usato come fonte di dati, esistono indicatori più accurati sia di svantaggio sociale che della gravità della depressione materna, possibile e rilevante fattore confondente, che lo studio non prende in considerazione.

- L'ipotesi formale da valutare e gli outcome primari e secondari non sono stati descritti a priori.

- Gli AA. non riportano il rischio globale di ASD da esposizione agli antidepressivi in utero per ogni antidepressivo e per ogni trimestre, rispetto ai non esposti. Eppure la coorte di 145.000 bambini del registro è un campione piuttosto robusto per valutare la correlazione globale tra esposizione a antidepressivi in utero e rischio di ASD.

- Gli outcome significativi riportati non sono stati aggiustati per i confronti multipli. I sette gruppi usati nel modello di regressione per valutare le associazioni tra esposizione a classi specifiche di

antidepressivi durante il 2° e/o 3° trimestre e il rischio di ASD possono aumentare la possibilità di falsi positivi anche del 25%.

- Non è possibile per il lettore applicare una correzione conservativa di Bonferroni, perché non vengono riportati i valori di p. Con questi limiti metodologici la reale significatività dei dati riportati da Boukhris va interpretata con cautela.

- L'ereditarietà genetica dell'autismo è ben nota e più del 90% dei geni coinvolti nella depressione hanno un ruolo anche nel determinare l'autismo. Eppure gli AA nel loro studio non sono riusciti a controllare efficacemente la storia dei genitori, per esaminare la possibilità di un link genetico.

- Inoltre l'associazione rilevata nella coorte in studio tra esposizione prenatale a antidepressivi e diagnosi di autismo nei figli non risultava significativa quando la diagnosi veniva fatta da un neurologo o da uno psichiatra.

- L'informazione della assunzione di antidepressivi proveniva da un database prescrittivo, quindi non era in grado di fornire con certezza l'informazione se la donna aveva effettivamente assunto l'antidepressivo, da quanto e per quanto tempo. In uno studio che ha esaminato quanto spesso viene effettivamente assunto un antidepressivo prescritto è stato rilevato che solo il 55% delle donne lo assume effettivamente durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza (nello studio di Boukhris la quota riportata è il 94%). Considerando che l'associazione rilevata da Boukhris è significativa nel 2° e 3° trimestre e considerando che i bambini con diagnosi di autismo in questa coorte erano solo 31, se anche solo 1 delle 31 madri non avesse effettivamente assunto l'antidepressivo prescritto, il rischio rilevato non sarebbe più significativo. In uno studio analogo da altro database prescrittivo, pubblicato nel 2013 con numeri ancora più ampi (Sorensen MJ, et al. Clin epidemiol 2013;5:449-459) su 668.468 pazienti, dopo il controllo per importanti fattori confondenti, compreso un confronto con parenti non esposti, non è stata rilevata alcuna associazione. Idem in un altro ampio studio di coorte del 2013 (Hvild A, et al. NEJM 2013;369(25):2406-2415). Nello studio di Boukhris non si fa menzione di questi studi precedenti.

- Gli autori incorniciano i risultati come un "87% di aumento del rischio", che anche se preciso, avrebbe potuto essere definito in modo molto più rassicurante come "inferiore all'1%". Lo studio di Boukhris non ha aggiunto niente di nuovo e ha provocato ansie inutili per le mamme depresse in attesa che assumono SSRI.

- Nello studio di Boukhris il numero di donne esposte è piccolo e le esposizioni del 1° e del 2°/3° trimestre si sovrappongono per 25 donne, con solo 6 nuove esposizioni nel 2°/3° trimestre. L'aumento di rischio (da 0.84 a 1.87) tra le 2 finestre di esposizione non è biologicamente convincente. Il tasso di rischio cala dal 16 al 44% tra i modelli crude e adjusted, il che evidenzia la rilevanza dei fattori confondenti. Fattori confondenti rilevanti come malattie autoimmuni materne, parità, trattamenti per la fertilità, non sono stati rilevati, come pure l'età paterna (un robusto fattore di rischio indipendente dall'età materna): tutti fattori limitanti forti, considerando l'età materna elevata delle madri esposte. Fattori confondenti per indicazione non sono stati esaminati separatamente per l'esposizione agli SSRI e sono stati valutati solo per la depressione. Oltre il 55% delle madri esposte aveva condizioni psichiatriche diverse dalla depressione, il che richiede ulteriori aggiustamenti. La farmacoterapia è dettata dalla gravità dei sintomi più che dal ICD e nella coorte di gravide del Quebec l'uso di antidepressivi era più frequente della depressione stessa. La gravità della depressione sarebbe stata stimata meglio con-

siderando il numero di visite mediche, di ricoveri, la comorbidità, il tipo di specialista consultato, la durata del trattamento. L'aggiustamento per simili variabili, fatto in altri studi, ha ridotto il rischio. Non sorprende il fatto che il rischio fosse più elevato per le madri esposte ad una combinazione di farmaci, fatto che in genere è un indice di gravità.

1. Gentile S. Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? J Affect Disord. 2015;182:132-7

2. Sorensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. Clin Epidemiol. 2013;5:449-59

3. Rai D, Lee BK, Dalman C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. BMJ. 2013 Apr 19;346

4. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. Mol Psychiatry. 2015;20(6):727-34

5. Castro VM, Kong SW, Clements CC, et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. Transl Psychiatry. 2016;6:e708

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

B. Andreola, P. Bonin, C. Grossi, M. Mariot, A. Pedrini, V. Savio, P. Schievano, L. Todesco, G. Toffol, ML. Zuccolo.