

Antonio M. Persico

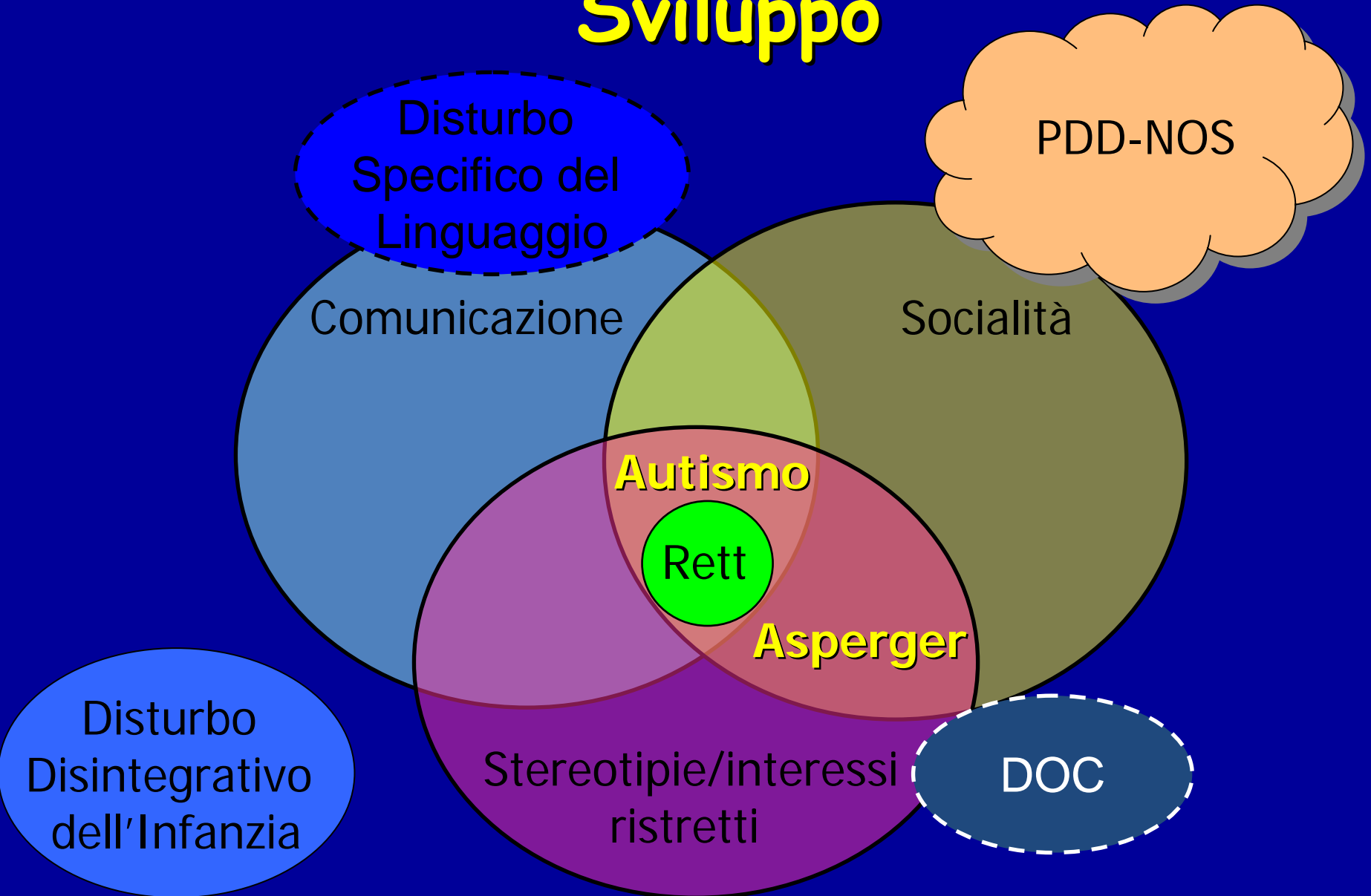
**Unità Ambulatoriale di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza
Laboratorio di Psichiatria Molecolare & Neurogenetica
Università "Campus Bio-Medico" di Roma**

Psicofarmacologia dell'Autismo

Corso di Formazione: "Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri"

Istituto Superiore di Sanità (Roma), 28 Novembre 2012

Disturbi Pervasivi dello Sviluppo



Disturbo Specifico del Linguaggio

PDD-NOS

Comunicazione

Socialità

Autismo

Rett

Asperger

Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia

Stereotipie/interessi ristretti

DOC

Disturbo dello Spettro Autistico



Severity Level for ASD	Social Communication	Restricted interests & repetitive behaviors
<p><i>Level 3</i> ‘Requiring very substantial support’</p>	<p>Severe deficits in verbal and nonverbal social communication skills cause severe impairments in functioning; very limited initiation of social interactions and minimal response to social overtures from others.</p>	<p>Preoccupations, fixated rituals and/or repetitive behaviors markedly interfere with functioning in all spheres. Marked distress when rituals or routines are interrupted; very difficult to redirect from fixated interest or returns to it quickly.</p>
<p><i>Level 2</i> ‘Requiring substantial support’</p>	<p>Marked deficits in verbal and nonverbal social communication skills; social impairments apparent even with supports in place; limited initiation of social interactions and reduced or abnormal response to social overtures from others.</p>	<p>RRBs and/or preoccupations or fixated interests appear frequently enough to be obvious to the casual observer and interfere with functioning in a variety of contexts. Distress or frustration is apparent when RRB’s are interrupted; difficult to redirect from fixated interest.</p>
<p><i>Level 1</i> ‘Requiring support’</p>	<p>Without supports in place, deficits in social communication cause noticeable impairments. Has difficulty initiating social interactions and demonstrates clear examples of atypical or unsuccessful responses to social overtures of others. May appear to have decreased interest in social interactions.</p>	<p>Rituals and repetitive behaviors (RRB’s) cause significant interference with functioning in one or more contexts. Resists attempts by others to interrupt RRB’s or to be redirected from fixated interest.</p>

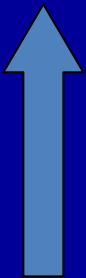
Autismo: un continuum o "Spettro"

Salute

Malattia

Comunicazione sociale ed interazione

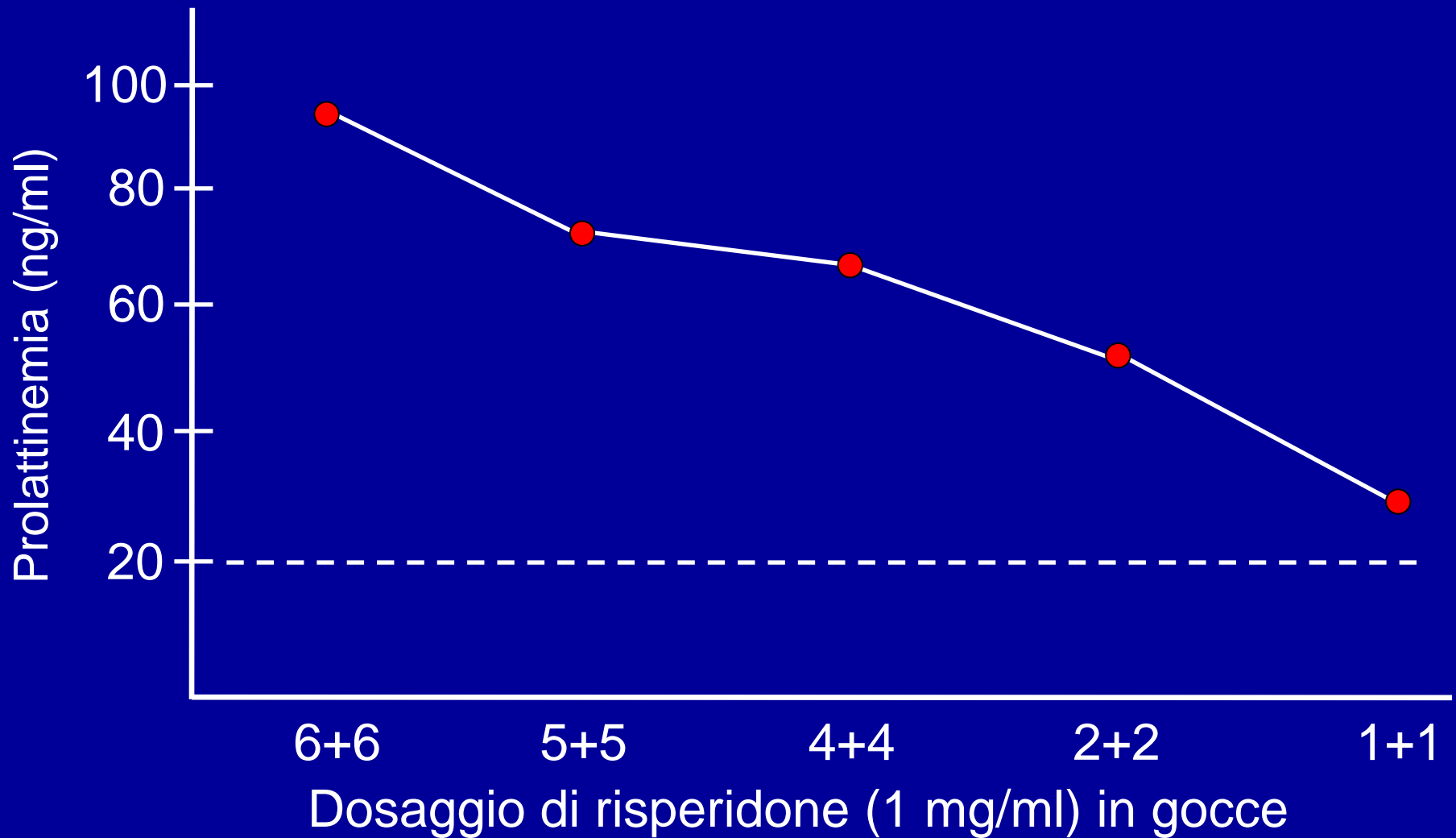
Comportamenti ripetitivi, interessi ristretti



Familiari di
primo grado

Pazienti
autistici

Ipersensibilità ai farmaci in molti pazienti autistici



Ipersensibilità ai farmaci in molti pazienti autistici

1) Avviare il trattamento con un dosaggio iniziale pari a $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ del dosaggio iniziale raccomandato per un soggetto di pari età con sviluppo tipico

**2) Preferire sempre, laddove disponibile, la formulazione in gocce, che permette di definire più accuratamente il dosaggio e di evitare problemi connessi con la deglutizione delle compresse.
Seconda scelta: compresse orodispersibili**

Trattamento farmacologico delle co-morbidità nell'autismo

Possibili sintomi bersaglio:

- **Auto- ed etero-aggressività, irritabilità**
- **Iperattività/impulsività**
- **Crisi di agitazione psicomotoria**
- **Comportamenti stereotipati e ripetitivi**
- **Insonnia**

Psicofarmacologia pediatrica: pochi studi e non tutti equivalenti!

- **Gli studi randomizzati controllati, condotti su campioni di dimensione rappresentativa ($N \geq 30$, età < 13 anni) e diagnosticati con ADOS e/o ADI-R sono relativamente pochi.**
- **Uno studio “aperto” ha una funzione esplorativa, ossia può giustificare l’avvio di uno studio randomizzato controllato, ma da solo non giustifica la prescrizione di un farmaco in ambito clinico.**
- **Attenzione all’uso off-label!**
- **Ciò nonostante la polifarmacologia è la regola, specie nei pazienti a basso funzionamento.**

Studi condotti dopo l'anno 2000 su $N \geq 30$ pazienti con autismo di età < 13 anni e con ADOS e/o ADI-R

Farmaci	Studi r. c.	Studi prospettici	Studi retrospettivi	Totale Letteratura
Antipsicotici	7	2	0	9
SSRIs	2	1	2	5
Psicostimolanti e altri farmaci per l'iperattività	1	0	3	4
Secretina	7	1	0	8
Dieta e/o altro	10	5	1	16
Approccio diagnostico				
Diagnosi Clinica DSM-IV con ADI-R e/o ADOS	13	1	0	14
Durata Trattamento				
1-3 mesi	19	4	0	23
3-6 mesi	3	1	0	4
6-12 mesi	0	3	2	5
>12 mesi	0	0	4	4

(1) Aggressività o “comportamenti problema”: epidemiologia

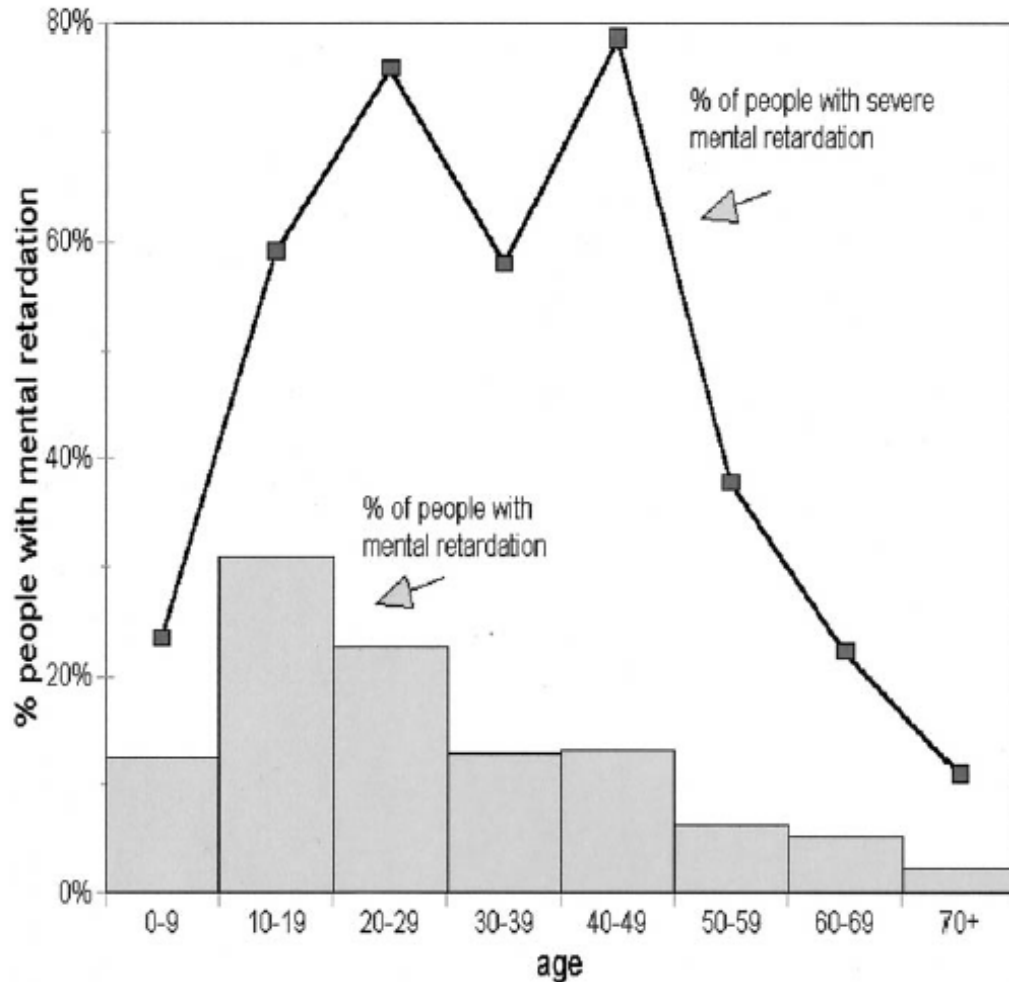
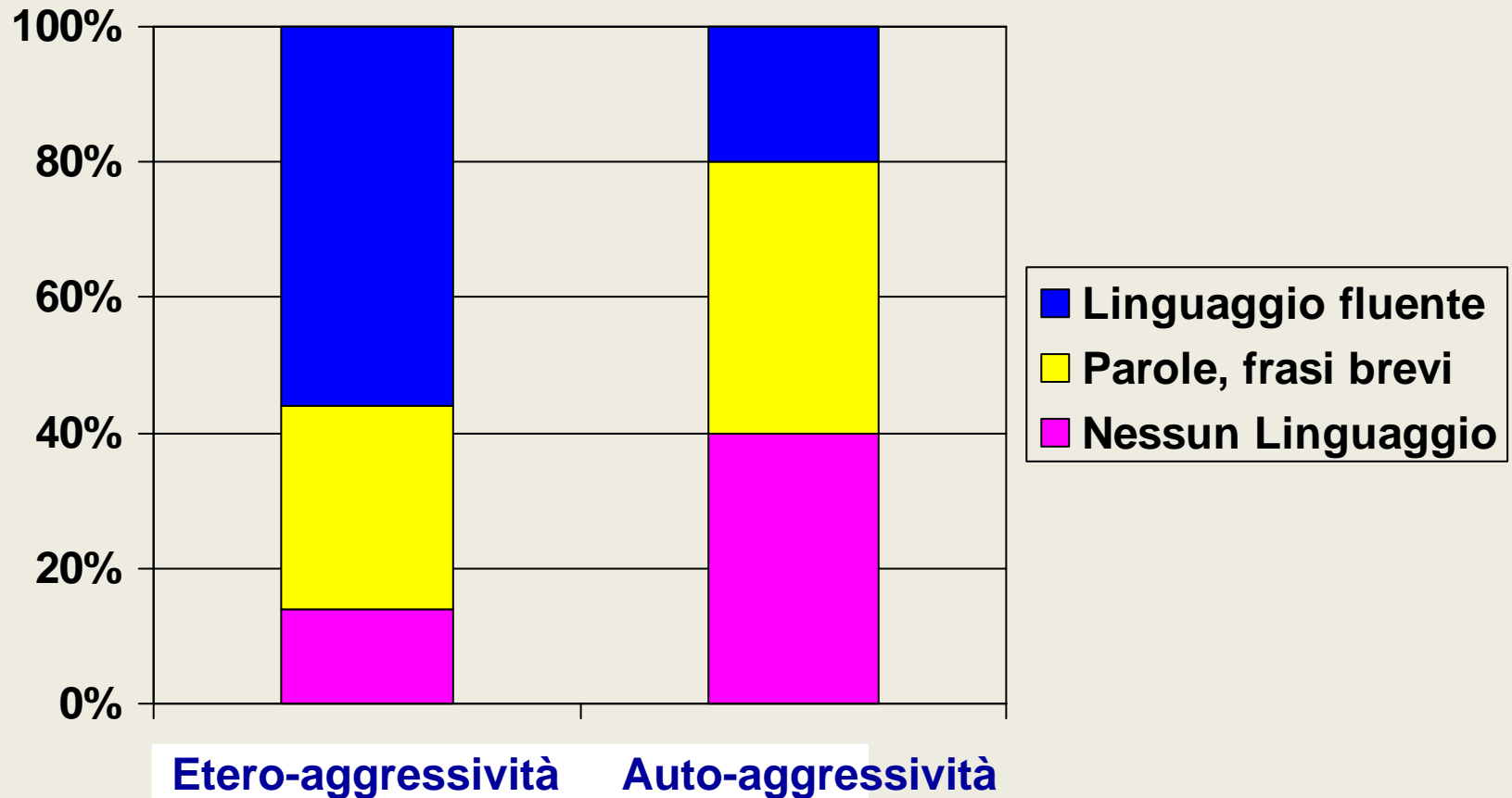


Fig. 2. Age-specific prevalence of challenging behaviors among people with mental retardation.

Presente nel 10-15% dei soggetti con disabilità cognitiva, ma aumenta molto durante l'adolescenza

(2) Aggressività o “comportamenti problema” e comunicazione



(3) Aggressività o “comportamenti problema” e “basso funzionamento”

Caratteristiche associate a maggiore aggressività o “comportamenti problema” nell'autismo:

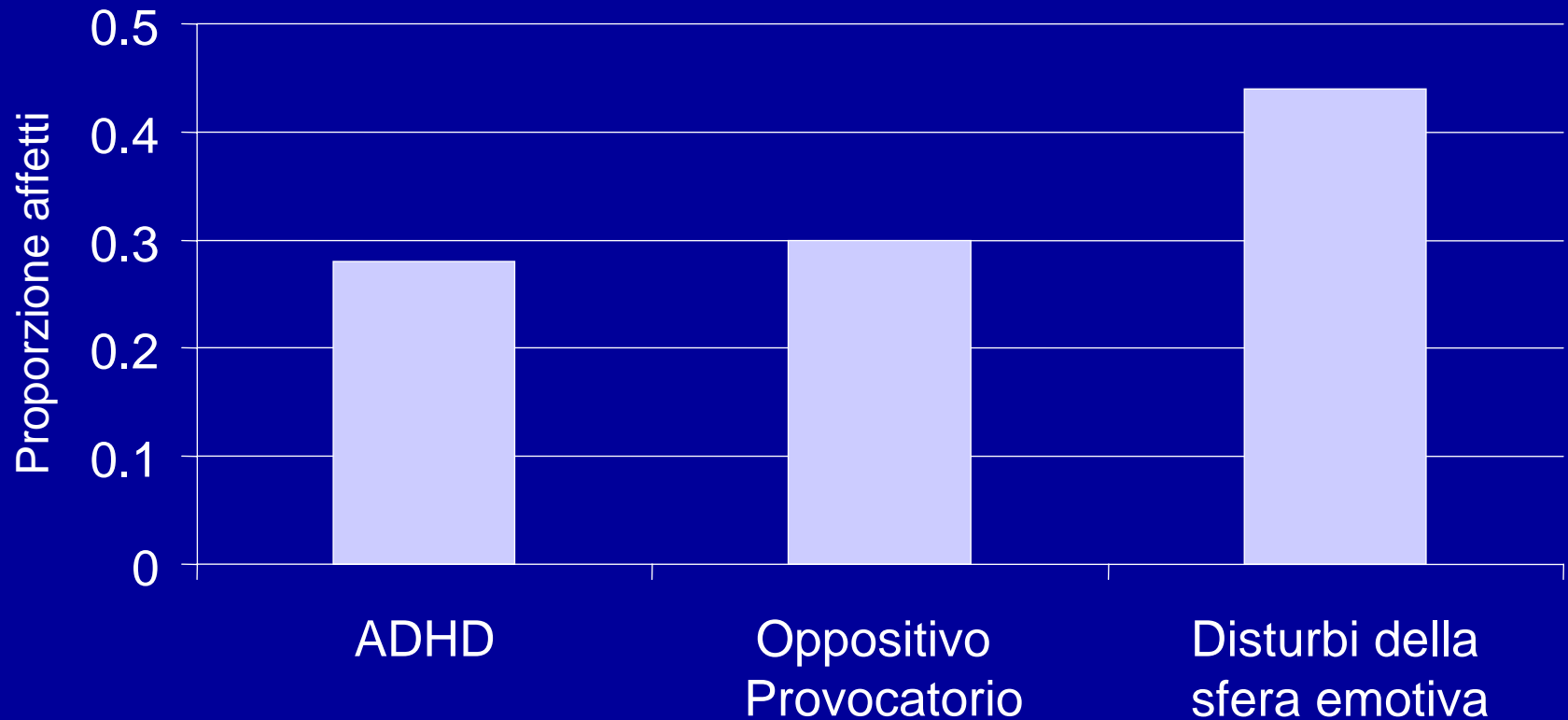
- Scarsa o assente capacità di comunicazione
- Sesso maschile (O.R. circa 2,3)
- Ritardo mentale moderato o grave
- Maggiore disabilità fisica

**Autismo a “basso funzionamento”,
ossia
ad “alto quoziente di disabilità”**

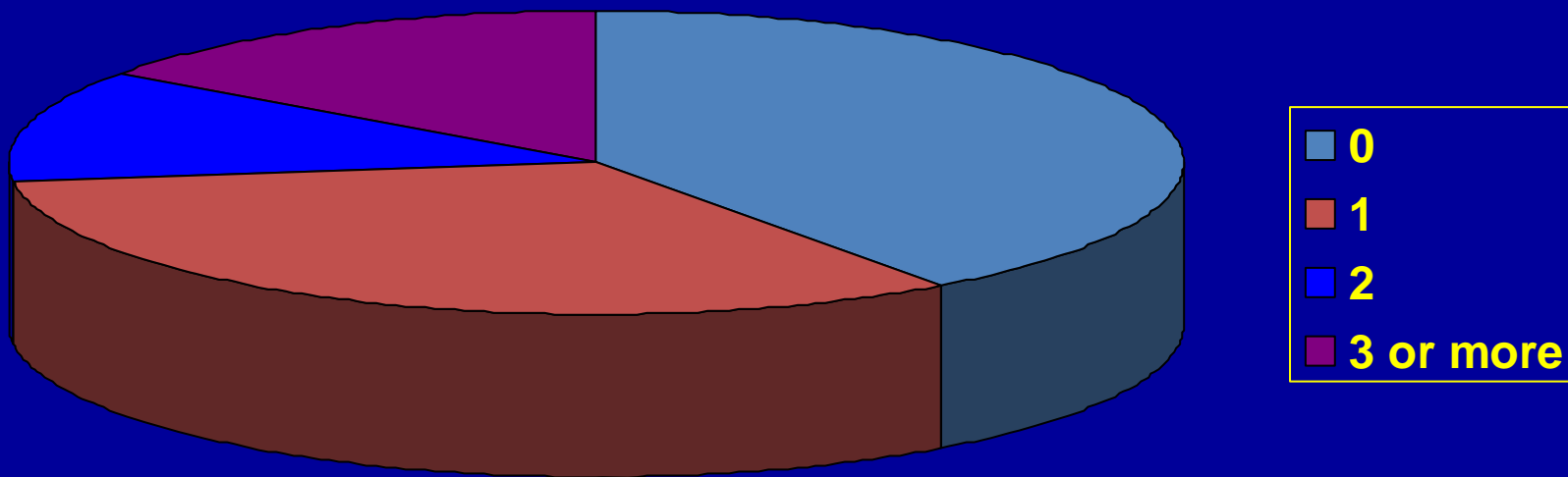
(4) Aggressività: cause comuni in soggetti con autismo

- **Dolore misconosciuto**, costipazione, crisi epilettiche, ipoglicemia.
- Ridotta capacità di comunicare ed esprimere desideri e/o bisogni.
- Ridotta capacità di comprendere le azioni e le loro conseguenze.
- Ridotte abilità imitative.
- **Comportamento appreso per ottenere benefici**; conflittualità con i pari e con le figure di riferimento.
- Disfunzione psicosociale.
- **Co-morbidity psichiatrica**: ADHD, d. oppositivo-provocatorio, psicosi, depressione, mania, ideazioni suicide/omicide.

Co-morbidità tra autismo e ADHD o Disturbo Oppositivo-Provocatorio



Co-morbidità tra autismo e altri disturbi



(5) Aggressività: trattamento farmacologico in soggetti con autismo

- I sistemi dopaminergici, noradrenergici, serotoninergici e oppiacei endogeni sono coinvolti nei comportamenti di aggressività.
- Uno studio di revisione di 21 trials riguardanti 12 differenti farmaci attesta che solamente il risperidone e il metilfenidato sono efficaci; tuttavia lo studio è stato pubblicato prima dell'approvazione da parte della FDA dell'aripiprazolo per il trattamento dell'aggressività nell'autismo.

Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:157–78.

Aggressività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali
antipsicotici			
Aloperidolo	Efficace	Miglioramento delle crisi di rabbia, dell'iperattività, del ritiro sociale, delle stereotipie, dell'apprendimento e delle competenze linguistiche.	Disturbi del movimento inclusa la discinesia tardiva, sindrome metabolica
Risperidone	Efficace	Miglioramento dell'aggressività e dell'irritabilità	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Aripiprazolo	Efficace	Approvazione della FDA per il trattamento dell'irritabilità nell'autismo (6-17 anni)	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Olanzapina	Risultato incerto	Alcuni studi aperti e case reports	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica

Aggressività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Stabilizzanti dell'umore			
Sodio valproato, lamotrigina	Efficaci (?)	Necessari ulteriori studi per supportare le evidenze	Aumento di peso, irritabilità
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina			
Fluoxetina ed altri SSRI	Nessuna	Nessuna evidenza di efficacia	Mal di testa, diarrea, aumento di peso
Psicostimolanti			
Metilfenidato	Efficace	Utile nel trattamento dell'aggressività associata con impulsività e iperattività	Irritabilità, insonnia, anoressia, aggressività paradossa
a2-Agonisti			
Clonidina	Efficace (?)	Un solo studio randomizzato controllato	Sedazione e ipotensione
Antagonisti dei recettori per gli oppioidi			
Naltrexone	Efficace	Utile soprattutto come II scelta per l'autoaggressività	Modesti e transitori

Iperattività/Impulsività

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Psicostimolanti			
Metilfenidato	Efficace	Numerosi studi doppio cieco e aperti; iperattività e impulsività migliorano in misura maggiore rispetto alla disattenzione	Irritabilità, disforia, stereotipie, aggressività paradossa
Non stimolanti			
Atomoxetina	Efficace	Numerosi studi aperti. Un solo studio in doppio cieco	Sedazione, irritabilità, costipazione, nausea
a-Agonisti			
Clonidina	Risultati incerti	Due studi r.c. Risultati variabili ma entrambi dimostrano un miglioramento riferito dai genitori	Sedazione
Guanfacina	Efficace	Studi aperti e una review	Irritabilità e agitazione

Comportamenti ripetitivi

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali
SSRIs			
Fluoxetina	Efficace	A basse dosi riduce i comportamenti ripetitivi.	Mal di testa, diarrea, aumento di peso
Citalopram	Non efficace	Uno studio multicentrico sponsorizzato dal National Institute of Health (12 sett)	Ipereccitabilità, impulsività, diarrea
Antipsicotici atipici			
Risperidone	Efficace	Studio RUPP: Miglioramento nei comportamenti restrittivi e stereotipati (C-YBOCS)	Aumento di peso
Stabilizzanti dell'umore			
Sodio valproato	Efficace	DC, PC trial (8 sett)	Aumento di peso, irritabilità

Risperidone

Approvato dal Min. Salute per il trattamento dell'irritabilità e dell'aggressività nei bambini con autismo di età ≥ 5 anni

Ref.	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure	Efficacia su:
RUPPAN (2002)	8 sett., DC	101	5–17	1.8	ABC CGI	Irritabilità, stereotipie ed iperattività
Shea et al. (2004)	Re-analisi a 8 sett.	79	5–12	1.48	ABC, N-CBRF	Irritabilità, stereotipie, iperattività, insicurezza e ansia, ipersensibilità, ritiro sociale, linguaggio
RUPPAN (2005)	Re-analisi a 4 mesi	63	5–17	2.08	ABC CGI	irritabilità

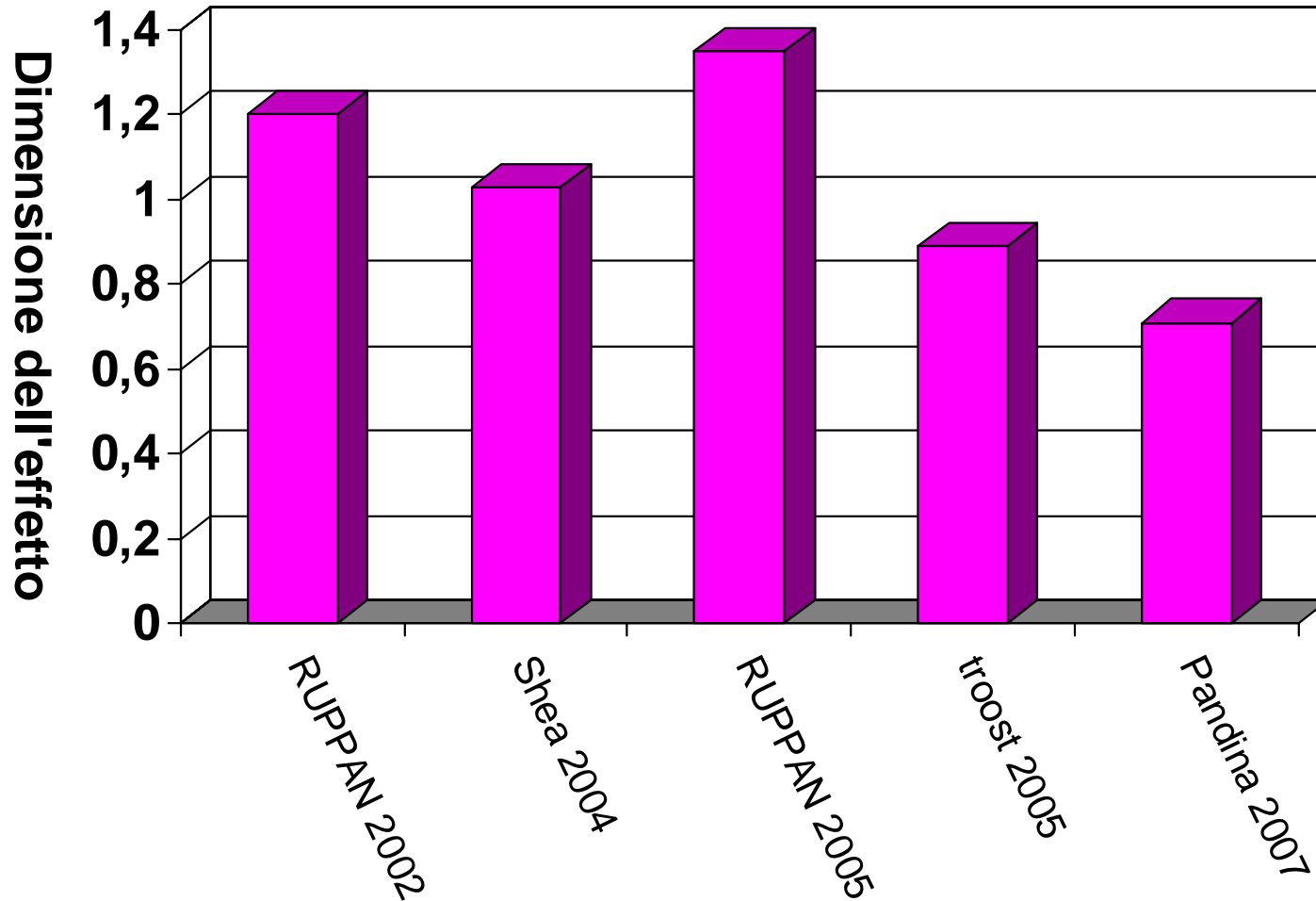
Risperidone

Ref.	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure	Efficacia su:
McDougle et al. (2005)	Re-analisi del RUPPAN (8 sett)	101	5–17	1.8	CY-BOCS	Sintomi senso-motori, reazioni emotive disfunzionali e stereotipie.
Troost et al. (2005)	24 sett OL, 8-sett DC	24	5–17	1.8	ABC CGI-I	Irritabilità + miglioramento globale (CGI)
Nagaraj et al. (2006)	6 mesi, DC	40	2–9	1	CARS C-GAS	Miglioramento complessivo
Luby et al. (2006)	6 mesi, DC	24	2.5–6	0.5–1.5	CARS	Migliorati i sintomi nucleari

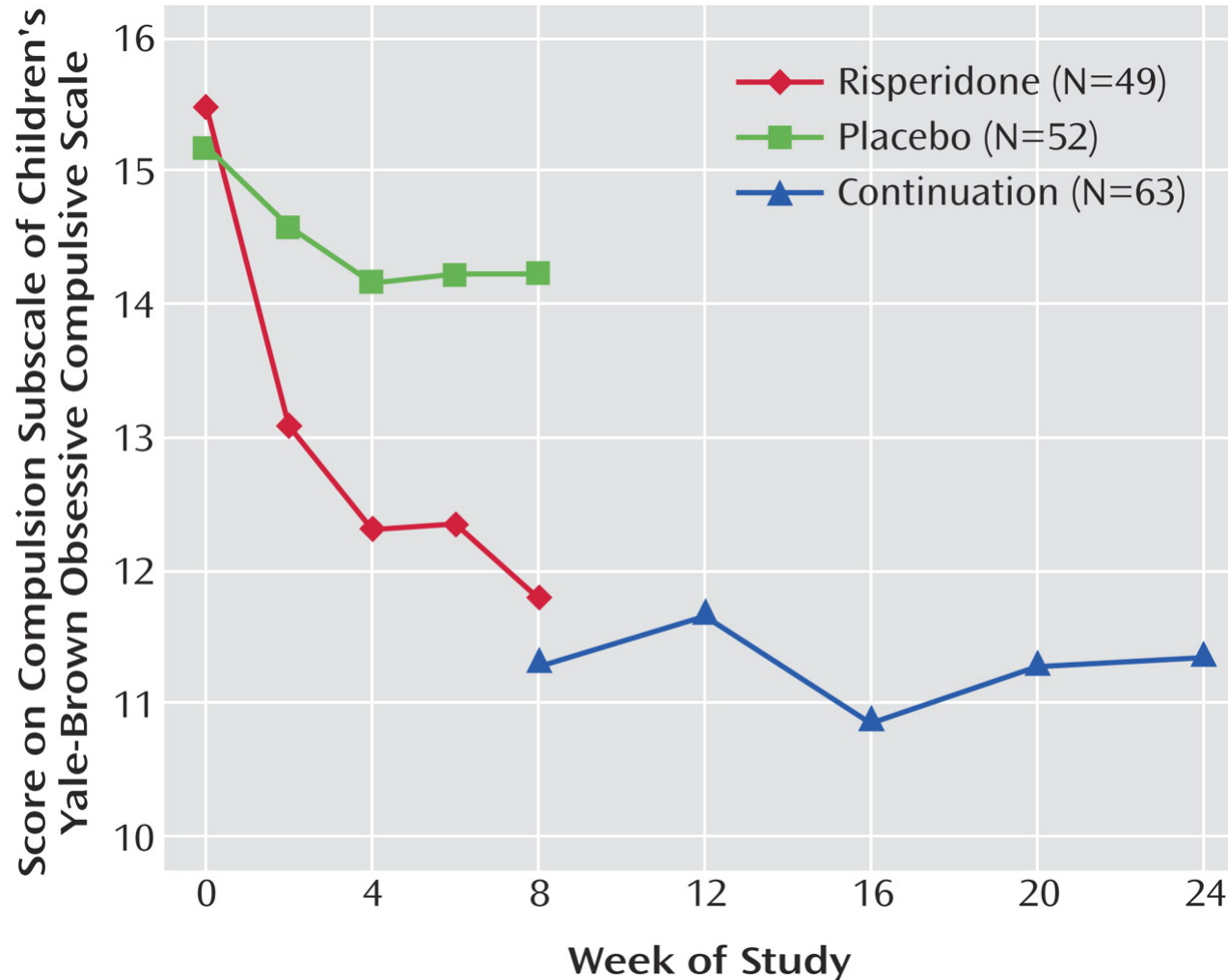
Risperidone

Ref.	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure	Efficacia su:
Pandina et al. (2007)	Re-analisi RUPPAN (8 sett)	55	5–12	1.48	ABC (scala iperattività)	Iperattività, aggressività, irritabilità
Aman et al. (2008)	8-sett DC	38	5–17	0.5–3.5	Test neuro-psicologici	Assenza di deterioramento cognitivo
Miral S et al. (2008)	12-sett DC, risperidone/a loperidolo	30	8–18	0.01–0.08	ABC RF-RLRS	Più efficace dell'aloiperidolo sui sintomi comportamentali e nelle abilità relazionali

Efficacia del risperidone sull'irritabilità



Mantenimento della risposta terapeutica dopo sei mesi di terapia



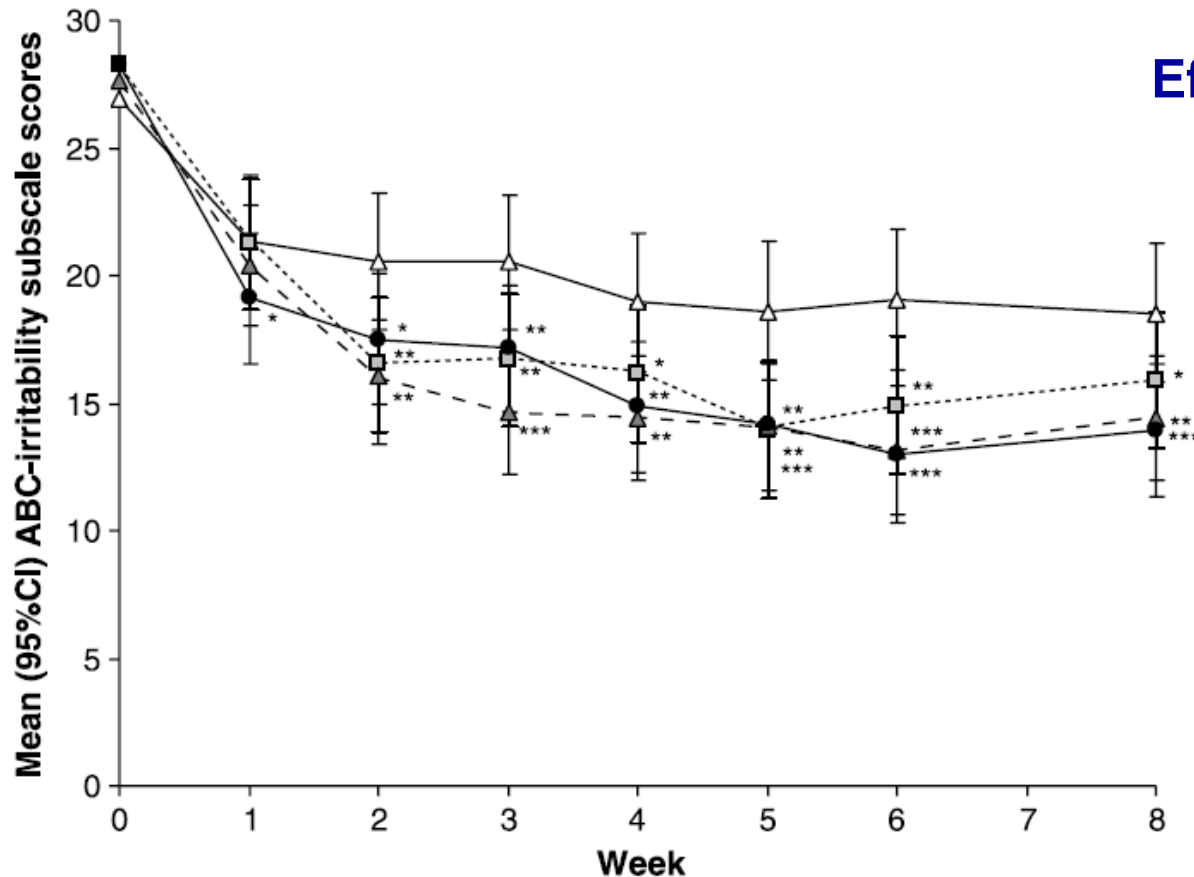
Aripiprazolo

Approvato nel 2009 dalla FDA per il trattamento dell'irritabilità associata all'autismo

Ref.	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure ed efficacia
Marcus et al. (2011)	52 sett, OL	199	6-17	2-15	Sicuro e ben tollerato nel trattamento a lungo termine. Controllare il peso corporeo.
Marcus et al. (2011)	52 sett, OL	199	6-17	2-15	Miglioramento dell'irritabilità (ABC,CGI)
Owen et al. (2009)	8 sett, DC	98	6-17	5-15	Efficace, generalmente sicuro e ben tollerato (ABC,CGI)
Marcus et al. (2009)	8 sett, DC	218	6-17	5-15	Efficace, generalmente sicuro e ben tollerato (ABC,CGI)

Efficacia dell'aripiprazolo sull'irritabilità

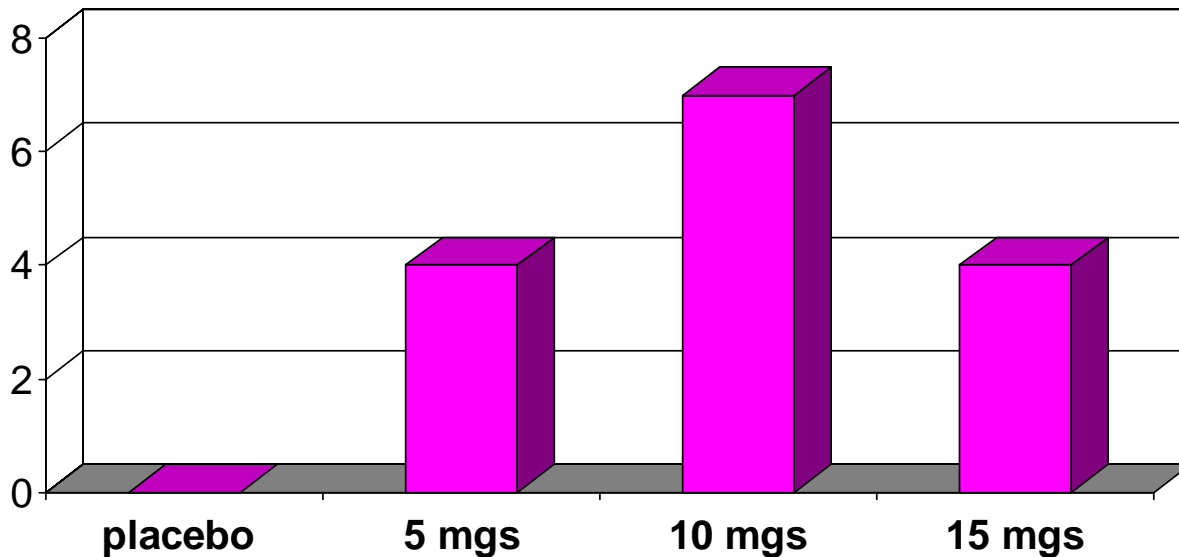
—△— Placebo (n = 49) - - □ - - Aripiprazole 5 mg/day (n = 52)
- - ▲ - - Aripiprazole 10 mg/day (n = 59) —●— Aripiprazole 15 mg/day (n = 53)



Effetto = 0,57 – 0,90

Aripiprazolo: effetti collaterali

Numero di partecipanti che hanno abbandonato lo studio per effetti collaterali frequenti



Effetti collaterali frequenti

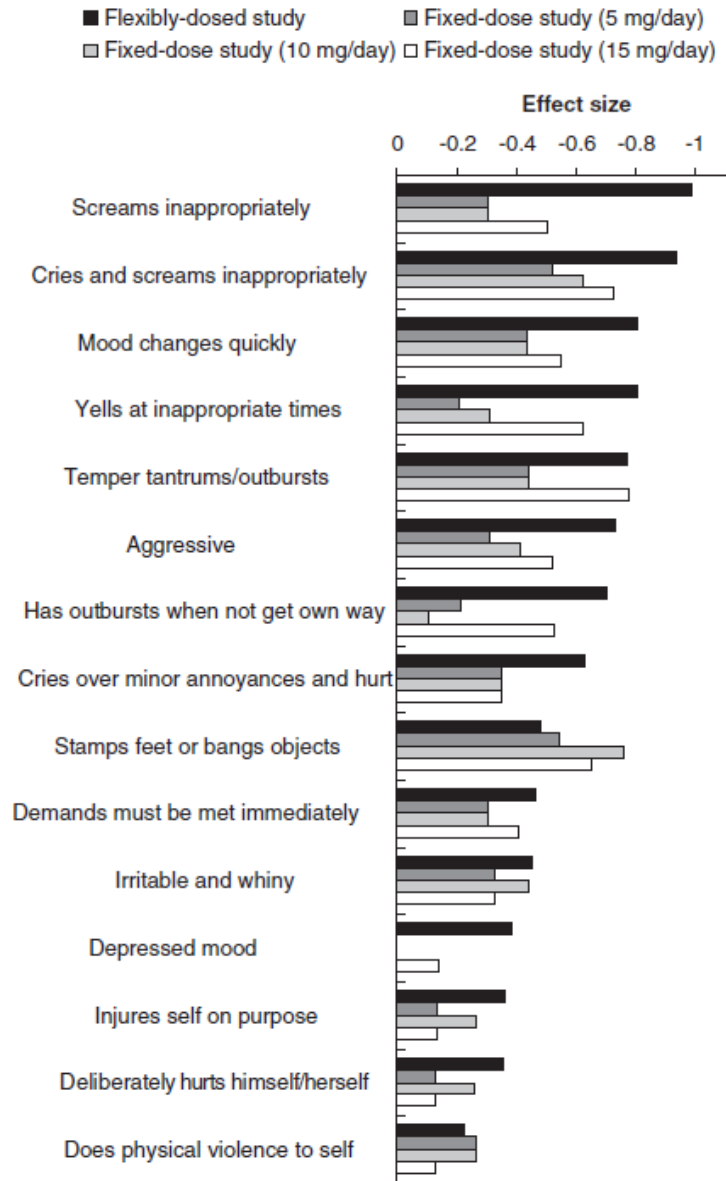
Sedazione

Scialorrea

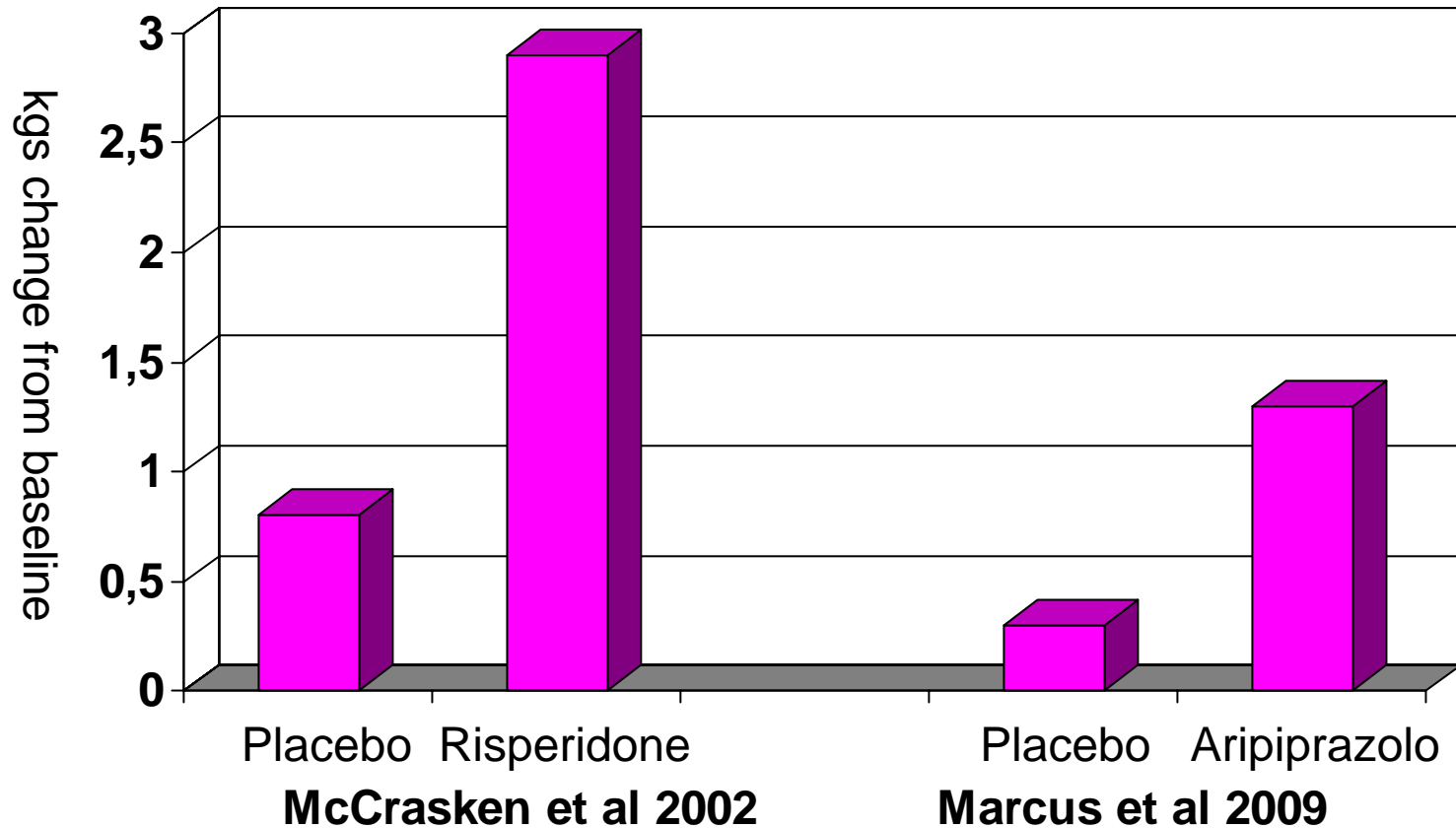
Aumento della irritabilità

Sonnolenza/astenia

Aripiprazolo: dose flessibile o fissa?



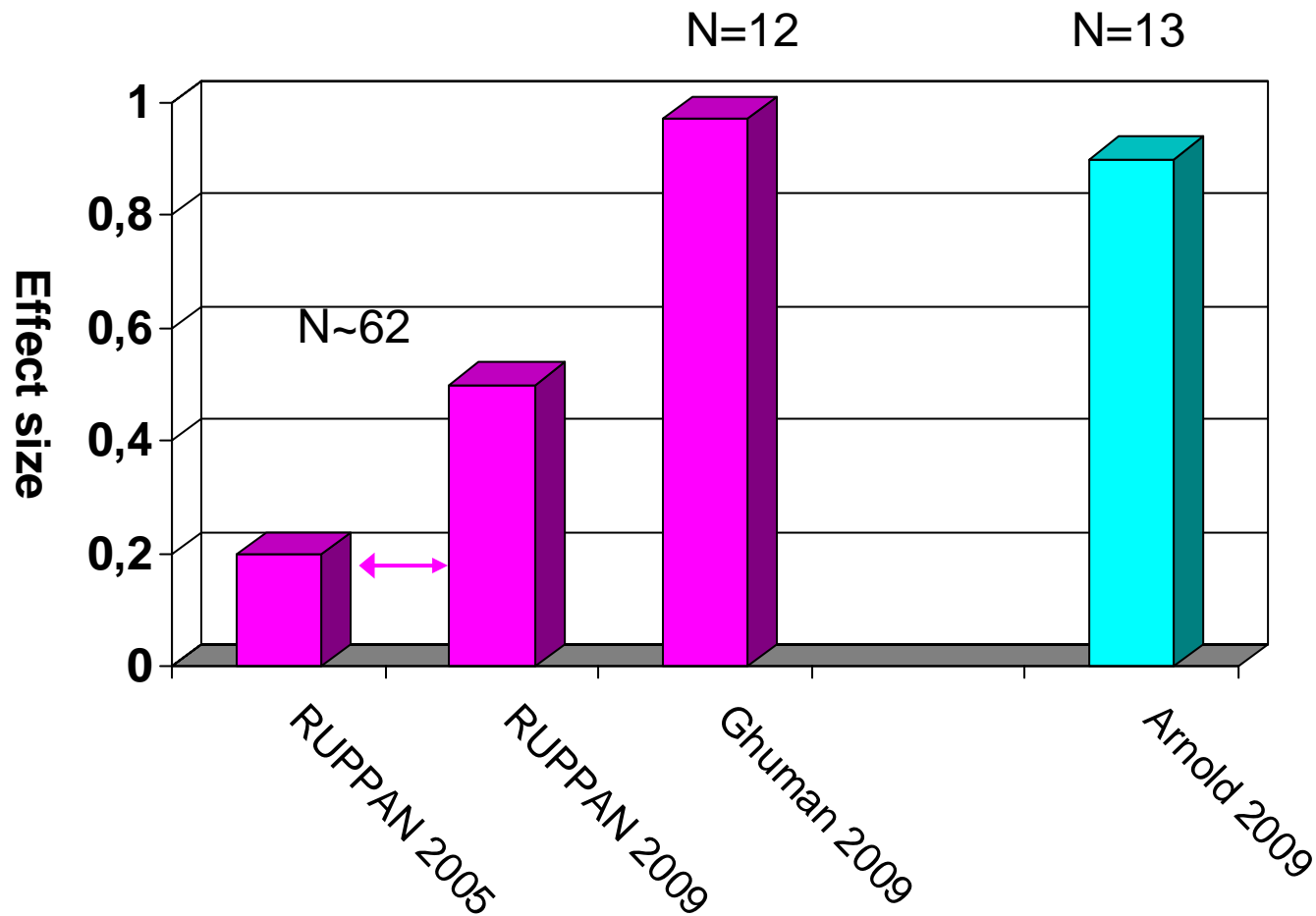
Aumento di peso con risperidone e aripiprazolo a 8 settimane



Psicostimolanti

Ref. e Farmaco	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/Kg)	Misure	Efficacia su:
RUPPAN (2005) Metilfenidato	2-sett DC 8-sett OL	72	5–14	0.125–0.5	ABC hyperactivity subscale, CGI	Iperattività
RUPPAN (2009) Metilfenidato	Re-analisi 4-sett DC	33	5–13	0.125–0.5	JAMES	Iperattività, attenzione condivisa, stato affettivo
Ghuman et al. (2009) Metilfenidato	4 sett DC	12	3–5	0.8	CPRS-R-SMIV-ADHD	Iperattività
Arnold et al. (2006) Atomoxetina	DC	13	5–15	0.125–1.4	ABC (hyperactivity subscale)	Iperattività

Autismo e ADHD: effetto di metilfenidato e atomoxetina



Psicostimolanti ed effetti collaterali

Metilfenidato

10-15% di sospensioni per:

- Irritabilità
- Letargia
- Abbassamento del tono dell'umore
- Abulia
- Esacerbazione del ritiro sociale
- Stereotipie
- Epigastralgie
- Insonnia
- Labilità emotiva

Atomoxetina

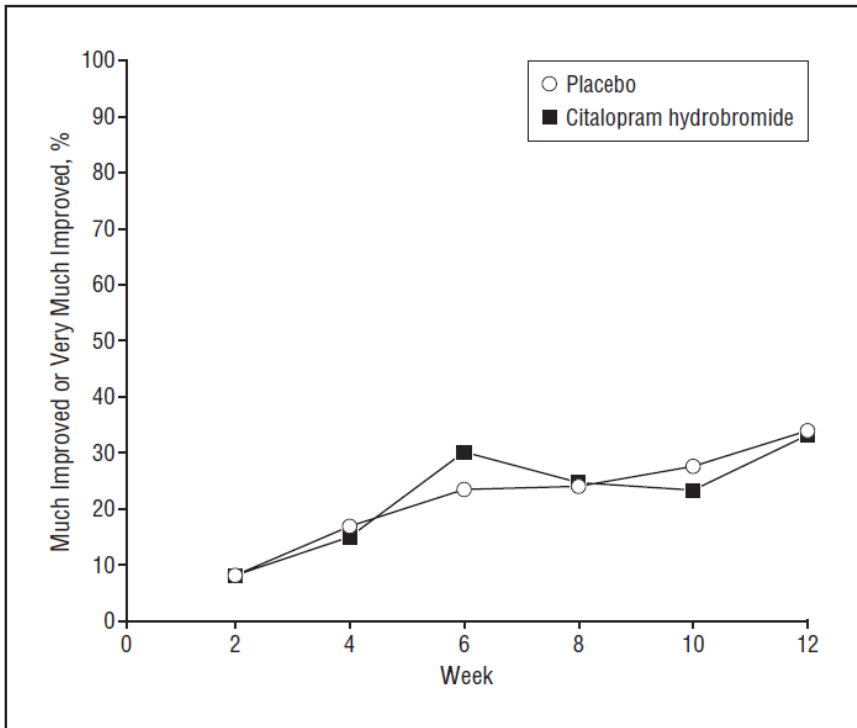
- Perdita di peso
- Astenia, affaticabilità
- Tachicardia

Bloccanti selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)

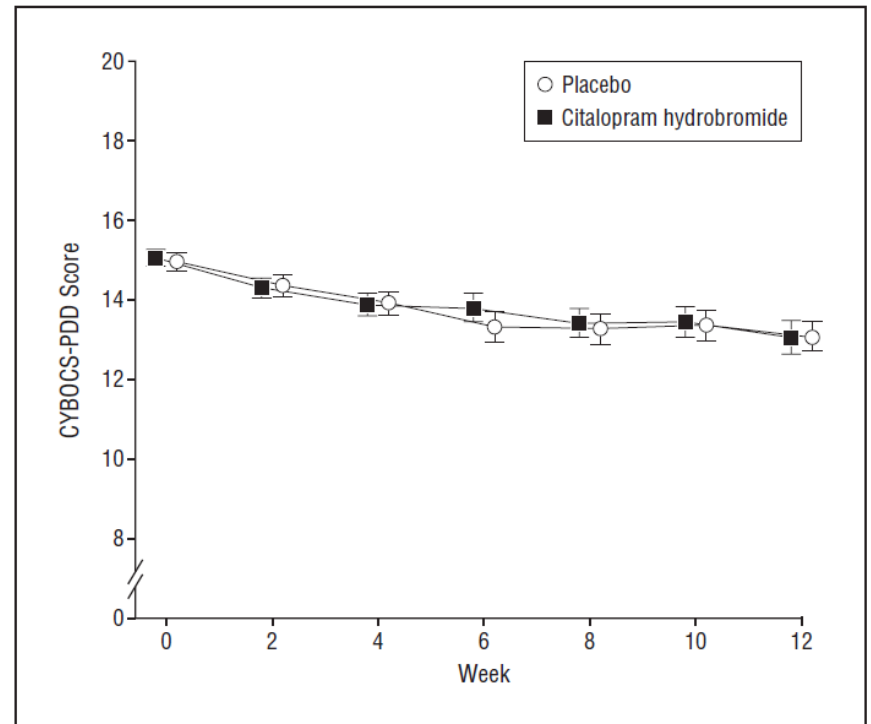
Ref.	Farmaco	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure	Efficacia:
Remington et al. (2001)	Clomipramina/Aloperidolo	7-sett DC	36	<24	128	ABC	Nessuna
Niederhofer et al. (2003)	Tianeptina	12-sett DC	12	4–14	37.5	ABC, CPRS	Miglioramento complessivo
Hollander et al. (2005)	Fluoxetina	8-sett DC, 4-sett washout, 8-sett DC	29	5–16	9.9	CY-BOCS	Riduzione stereotipie
King et al. (2009)	Escitalopram	12-sett DC	149	5–17	16.5	CY-BOCS-PDD, CGI	Nessun miglioramento

Inefficacia dell'escitalopram (King et al 2009)

Proporzione di pazienti molto migliorati



Punteggi CYBOCS ossessivo-compulsivi



Psicostimolanti ed effetti collaterali

- Irritabilità
- Iperattività
- Auto- e/o etero-aggressività
- Effetti gastrointestinali: nausea, diarrea, epigastralgie
- Stereotipie
- Tremori
- Insonnia
- Sonnolenza
- Depressione del tono dell'umore

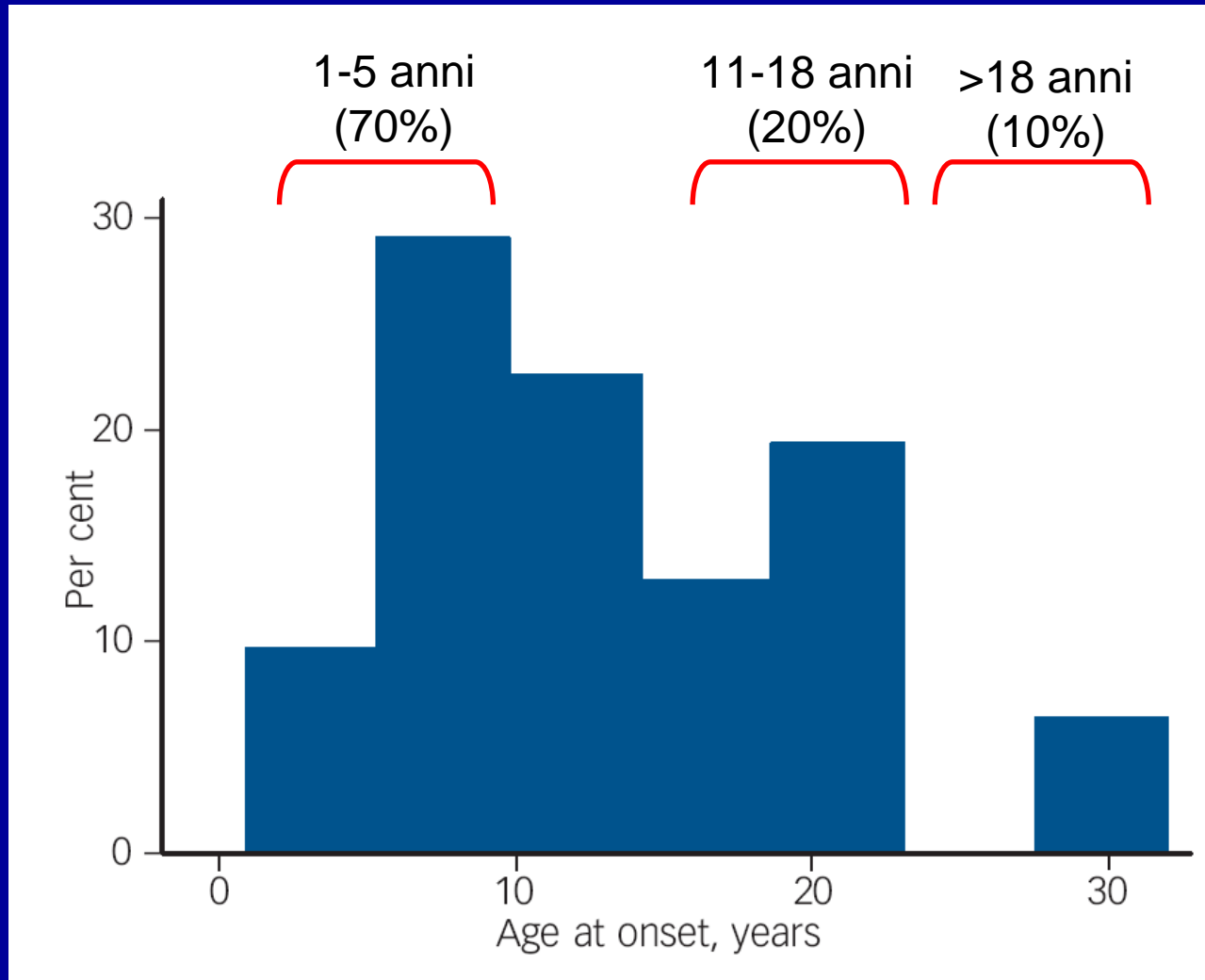
Stabilizzanti dell'umore

Ref. e Farmaco	N	Età (anni)	Durata	Dose media (mg/Kg)	Misure	Efficacia su:
Hellings et al. (2005) <i>Valproato</i>	30	6-20	8 sett, DC	20	ABC-I (overt aggression scale)	Nessuna su aggressività
Hollander et al. (2006) <i>Valproato</i>	13		8 sett, DC	500–1500	C-YBOCS	Stereotipie e compulsioni
Hollander et al. (2010) <i>Valproato</i>	27	9.4	12 sett, DC	125-500 mg BID adattata	ABC-I, CGI-I	Irritabilità
Wasserman et al. (2006) <i>Levetiracetam</i>	20	5-17	10 sett, DC	862.50	CGI-I, ABC-I, CY-BOCS, CRSR	Nessuna su impulsività, iperattività e stereotipie
Belsito et al. (2001) <i>Lamotrigina</i>	27	3-11	8 sett, DC	5	ABC-I	Nessuna su tutti i sintomi di autismo

Autismo ed epilessia

- Crisi epilettiche si verificano nel 30% circa dei soggetti con autismo (7%-46%).
- Queste crisi possono avere qualsiasi tipologia, con una leggera prevalenza delle forme parziali.
- L'incidenza di epilessia è particolarmente elevata nei soggetti autistici con disabilità intellettuale severa, nelle femmine, in presenza di un deficit di linguaggio specie di tipo recettivo e di un autismo generalmente più grave con livelli di adattamento sociale molto bassi (*causa o effetto?*).
- In alcuni casi, l'epilessia insorge prima dell'autismo, mentre in altri casi avviene l'opposto.
- L'eventuale correlazione tra regressione autistica (30% dei casi) e tracciato EEG epilettiforme è controversa, mentre è molto frequente nel disturbo disintegrativo dell'infanzia (70%) e nella sindrome di Rett.

Autismo ed epilessia: tempistica della prima crisi



Autismo ed epilessia

L'autismo idiopatico va distinto dalle encefalopatie epilettiche, ossia quelle forme in cui le anomalie epilettiformi sono ritenute la causa della progressiva alterazione delle funzioni cerebrali, ossia:

- **Encefalopatia mioclonica precoce**
- **Sindrome di West**
- **Sindrome di Dravet**
- **Sindrome di Ohtahara**
- **Stato mioclonico in encefalopatie non-progressive**
- **Sindrome di Lennaux-Gastaut**
- **Sindrome di Landau-Kleffner (stato epilettico durante il sonno a onde lente)**
- **Epilessia con punta-onda continui durante il sonno a onde lente**

Forme più spesso associate a quadri simil-autistici

Sindrome di Landau-Kleffner:

- 1) regressione **dopo** i tre anni di età nel 90% dei casi (picco a 5-7 anni)
- 2) regressione **linguistica** severa (“afasia acquisita”), molto meno comportamentale e soprattutto sociale
- 3) **EEG epilettiforme** specie sulle **regioni temporali**, molto più attivo durante il sonno
- 4) Crisi epilettiche presenti nel 75% dei casi

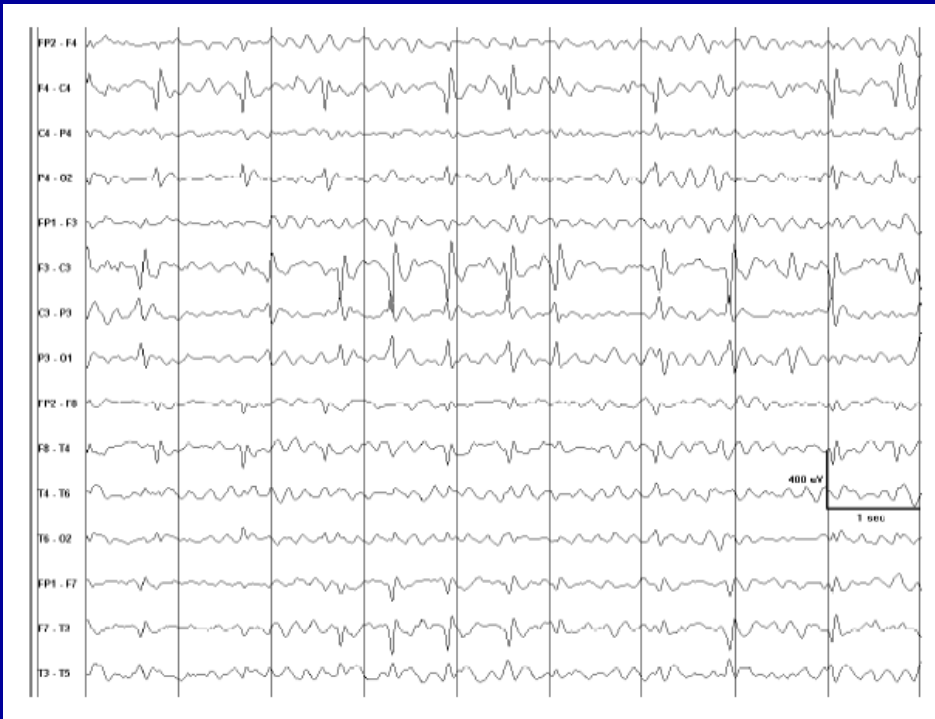
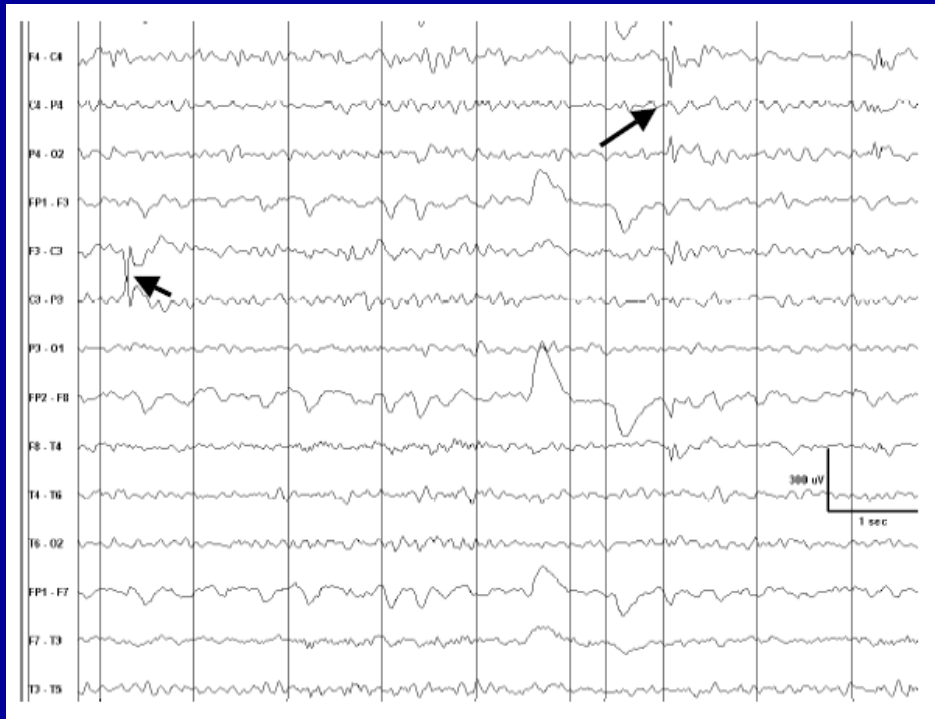
Regressione nel Disturbo Autistico (30% dei casi):

- 1) regressione **prima** dei tre anni di età
- 2) regressione **comportamentale e sociale** severa, molto meno linguistica (perdono di solito poche parole singole, raramente frasi brevi)
- 3) Quadro **EEG molto variabile**, spesso negativo, non necessariamente con spikes sulle regioni temporali o molto più attivo durante il sonno
- 4) Crisi epilettiche in una minoranza di casi.

Sindrome di Landau-Kleffner

EEG di veglia

EEG di sonno



Sindrome di Landau-Kleffner

EEG pre-trattamento

EEG post-trattamento con prednisone



Table 1. Drug Options By Seizure Type

Seizure Type	First-Line Drugs	Second-Line Drugs	Other Drugs That May be Considered	Drugs to be Avoided (May Worsen Seizures)
Generalised tonic-clonic	Carbamazepine ^a Lamotrigine ^b Sodium valproate Topiramate ^{a,b}	Clobazam Levetiracetam Oxcarbazepine ^a	Acetazolamide Clonazepam Phenobarbital ^a Phenytoin ^a Primidone ^{a,c}	Tiagabine Vigabatrin
Absence	Ethosuximide Lamotrigine ^b Sodium valproate	Clobazam Clonazepam Topiramate ^a		Carbamazepine ^a Gabapentin Oxcarbazepine ^a Tiagabine Vigabatrin
Myoclonic	Sodium valproate (Topiramate ^{a,d})	Clobazam Clonazepam Lamotrigine Levetiracetam Piracetam Topiramate ^a		Carbamazepine ^a Gabapentin Oxcarbazepine ^a Tiagabine Vigabatrin
Tonic	Lamotrigine ^b Sodium valproate	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramate ^a	Acetazolamide Phenobarbital ^a Phenytoin ^a Primidone ^{a,c}	Carbamazepine ^a Oxcarbazepine ^a
Atonic	Lamotrigine ^b Sodium valproate	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramate ^a	Acetazolamide Phenobarbital ^a Primidone ^{a,c}	Carbamazepine ^a Oxcarbazepine ^a Phenytoin ^a
Focal with/without secondary generalisation	Carbamazepine ^a Lamotrigine ^b Oxcarbazepine ^{a,b} Sodium valproate Topiramate ^{a,b}	Clobazam Gabapentin Levetiracetam Phenytoin ^a Tiagabine	Acetazolamide Clonazepam Phenobarbital ^a Primidone ^{a,c}	

Source: National Institute for Clinical Excellence 2004.

^aHepatic enzyme-inducing AED.

^bShould be used as a first choice under circumstances as outlined in the NICE technology appraisal of newer AEDs.

^cShould rarely be initiated-if a barbiturate is required phenobarbital is preferred.

^dIn children, for severe myoclonic epilepsy of infancy.

Clobazam is not FDA approved. Piracetam, is not currently available in the USA.

Table 2. Antiepileptic Drugs (AEDs): Certain Pharmacologic Characteristics and Cognitive and Behavioral Adverse Effect Profile

AED	GABA ^{a,b}	Glutamate ^{b,c}	CYP450 ^{d,e}	Metabolism and Elimination	Cognitive AE ^f	Behavioral AE ^f
Benzodiazepines	+		2C19 sub;3A4 sub	Hepatic/renal	+	Sedation, decreased attention, hyperactivity, irritability and aggression
Carbamazepine		+	+ 3A4	Hepatic	+	Affective disorder
Ethosuximide			3A4 sub	Hepatic		Psychosis (forced normalization)
Felbamate	+	+	2E1, 3A4 sub, -2C19, +3A4	Hepatic/renal		Agitation, irritability
Gabapentin			NONE	Renal		Somnolence, aggression, hyperactivity, oppositional
Lamotrigine	+	+	UK	Hepatic		Irritability, anxiety, aggressiveness, hypomania
Levetiracetam	+		NONE	Renal		Somnolence, agitation, aggressive behavior, irritability
Oxcarbazepine		+	+3A4/5, -2C19	Hepatic	+	
Phenobarbital	+		+3A4; Sub 2C9, 2C19, 2E1	Hepatic/renal	+	Hyperactivity, lethargy, irritability, depression
Phenytoin			+ 2B6, 2C9/19 3A4; sub 2C9, 2C19	Hepatic	+	Decreased motor speed, anxiety, aggression, depression
Tiagabine	+		Sub 3A4	Hepatic		Aggression, irritability, lethargy, drowsiness
Topiramate	+	+	+3A4; -2C19	Hepatic/renal	+	Depression, paranoia, acute confusional psychosis
Valproate	+	+	-2C9	Hepatic	+	Encephalopathy, depression
Vigabatrin	+		-2C9	Renal		Sedation, agitation, hyperkinesia, aggression, depression, psychotic symptoms
Zonisamide			Sub 3A4	Hepatic/renal	+	Somnolence, confusion, nervousness, affective problems, psychosis

Modified from Anderson [2004]; Kwan and Brodie [2001]; Mula and Monaco [2009]; Perruca [2005]; Perruca and Meador [2005]; Sankar and Holmes [2004]; and Schmitz [2006]

^aIncrease in GABA levels or potentiation of GABA activity.

^bPrimary or secondary action.

^cReduce glutamate mediated excitation.

^dCytochrome P450.

^e+: Inducer, -: inhibitor, ±: inducer and inhibitor, sub: substrate, uk: unknown.

^fAdverse effects.

Benzodiazepine ed effetto paradosso

Effetto paradosso:

- Crisi di agitazione psicomotoria
- Iperattività/impulsività
- Aggressività, irritabilità, crisi di rabbia
- Ansia

Persistenza di subunità GABA-A che producono canali a conduttanza cationica anziché anionica simili a quelli presenti in epoca prenatale, ossia eccitatori anziché inibitori

Melatonina

Nell'autismo sono state dimostrate:

- (1) anomalie del ritmo circadiano
- (2) bassi livelli di melatonina e/o di derivati della melatonina
- (3) correlazione tra livelli di melatonina e comportamenti autistici
- (4) anomalie genetiche che possono contribuire al deficit di produzione di melatonina o che possono alterare la funzionalità dei recettori in una piccola percentuale di pazienti con ASD

Dal punto di vista farmacologico, l'assunzione di melatonina provoca:

- un miglioramento della latenza di addormentamento e della durata complessiva del sonno, meno efficace sui risvegli notturni (18 studi di cui 5 RCT).
- un miglioramento del comportamento durante il giorno (6 studi)

Indicazione clinica:

- melatonina 3 mg per addormentamento;
- melatonina retard per durata del sonno/risvegli notturni

Studi randomizzati controllati di terapie inefficaci

- **Secretina:**

Nessuno di 7 studi randomizzati e controllati attesta miglioramenti statisticamente significativi nelle competenze linguistiche, cognitive o nei sintomi nucleari del disturbo autistico



NON FUNZIONA!

Studi randomizzati controllati di terapie inefficaci

Studi	N	Farmaco	Età	Misure	Risultati
Munasinghe et al. (2010)	43	Enzimi digestivi	3-8	GBRS, ARS, Rescorla Language Dev. Survey	Nessun miglioramento
Handen et al. (2009)	125	Immunoglobuline umane	2-17	Sintomi g.i. ABC, CGI-I	Nessun miglioramento
King et al. (2001)	39	Amantadine	5-19	ABC, CGI	Nessun miglioramento
Kern et al. (2001)	37	N,N-dimetilglicina	3-11	Vineland, ABC	Nessun miglioramento

Studi randomizzati controllati di terapie da sottoporre ad ulteriori conferme

Studi	N	Farmaco	Età	Misure	Possibile efficacia su:
Akhondzadeh et al. (2010)	40	Risperidone+ Pentossifillina	4-12	ABC-C	Letargia/ritiro sociale, stereotipie, iperattività e difficoltà di linguaggio
Chez et al. (2002)	31	L-Carnosine	4-9	CARS, GARS, CGI	Comunicazione (GARS)
Chez et al. 2004	32	Rivastigmine tartrate	4 -12	CARS, GARS, CRS	Linguaggio espressivo e comportamenti autistici
Rossignol et al. (2009)	62	Ossigeno iperbarico	2-7	CGI, ABC, ATEC	Punteggio totale (ABC), presenza sensorio-cognitiva (ATEC)

Alcune considerazioni conclusive

- L'efficacia della terapia psicofarmacologica nell'autismo è comprovata, ma al tempo stesso limitata.
- L'intervento farmacologico deve sempre essere inserito all'interno di un progetto terapeutico multidisciplinare personalizzato.
- La valutazione di eventuali co-morbidità organiche e psichiatriche rappresenta un punto di partenza imprescindibile.
- Bisogna monitorare nel tempo sia il miglioramento sintomatologici, sia eventuali effetti collaterali.
- Bisogna essere sempre pronti a riconsiderare la propria prescrizione farmacologica sulla base della risposta del singolo paziente.



Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti



LINEA GUIDA 21

http://www.snig-iss.it/cms/files/LG_autismo_def.pdf

PHARMAUTISME



Registrati

Pharmautisme

Contatti

Login

Nome utente

Password

Ricordami

Login

Password dimenticata?

Nome utente dimenticato?

Registrati

Il sito **Pharmautisme IT** contiene protocolli di terapia psicofarmacologica, ideati per pazienti con ritardo mentale e/o patologie del neurosviluppo. La garanzia etica, il progresso della conoscenza, la personalizzazione della terapia per una migliore qualità della vita e l'eccellenza gestionale costituiscono gli elementi essenziali con i quali si deve integrare la somministrazione di psicofarmaci in questa popolazione di pazienti.

Gli autori:

Joaquín Fuentes

Ignacio Gallano

Irma Isasag

Mariví Cundín

(Gautena e Policlinico Gipuzkoa)

Andrés Martin

(Yale Child Study Center)

Traduzione italiana:

Antonio M. Persico

Sara Scriccia

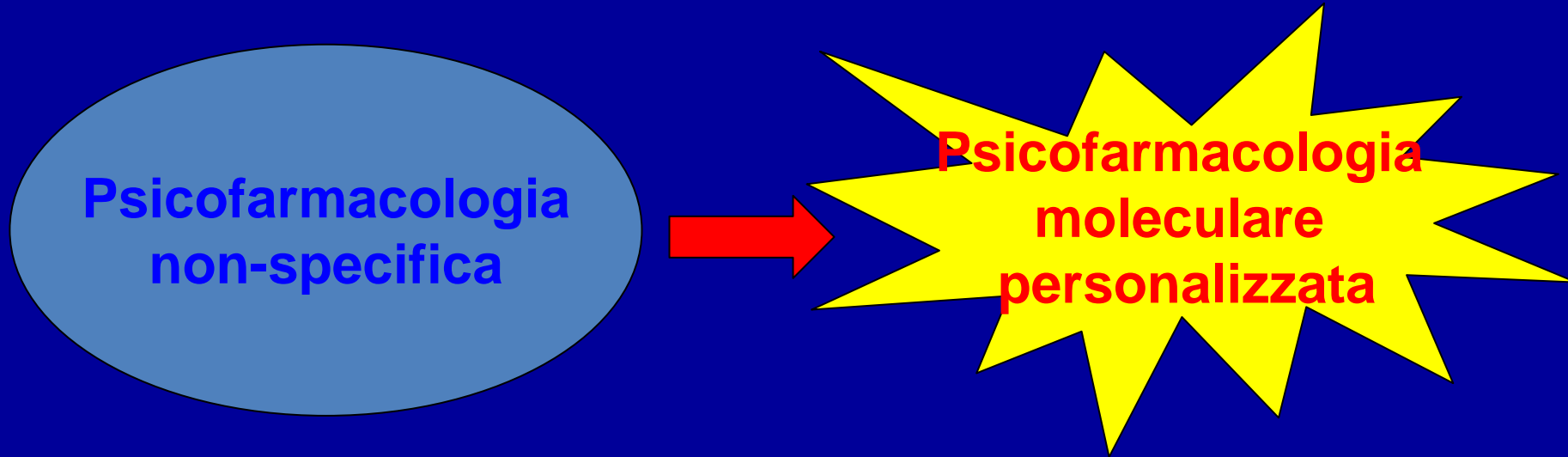
Barbara Manzi

(Università Campus Bio-Medico di Roma).

Possibili conflitti di interesse.

Farmaci inclusi nel sito Pharmautisme IT.

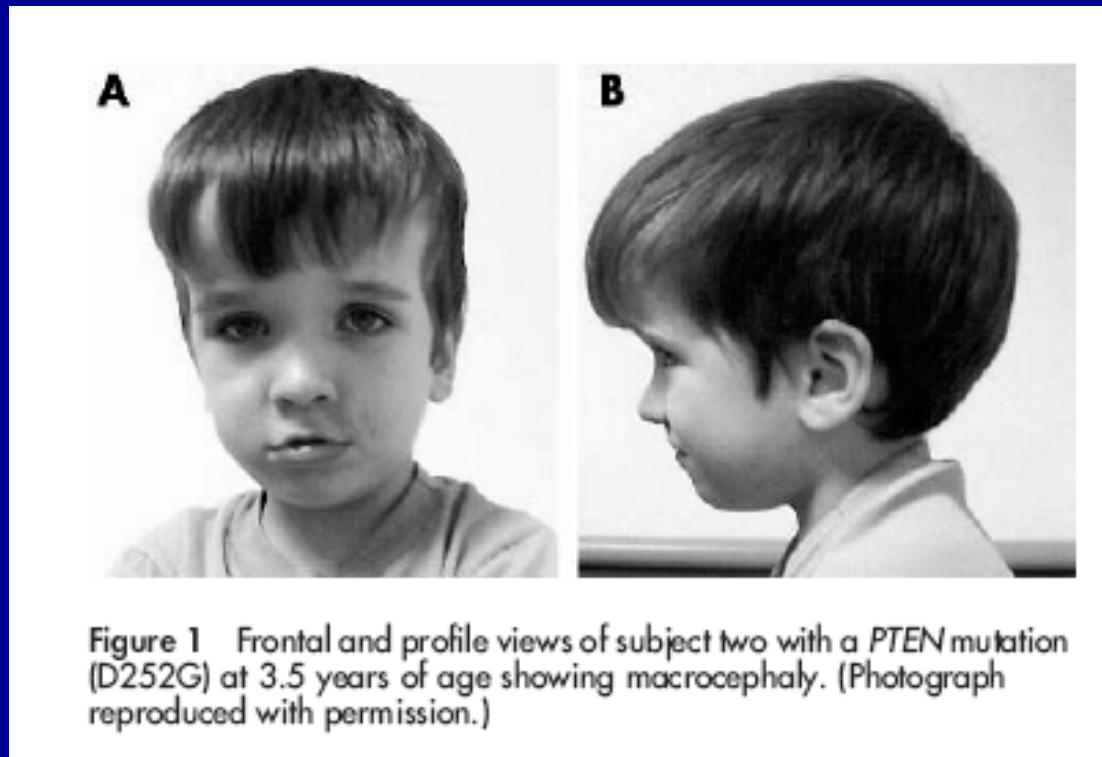
Psicofarmacologia molecolare personalizzata: una rivoluzione "silenziosa" in atto



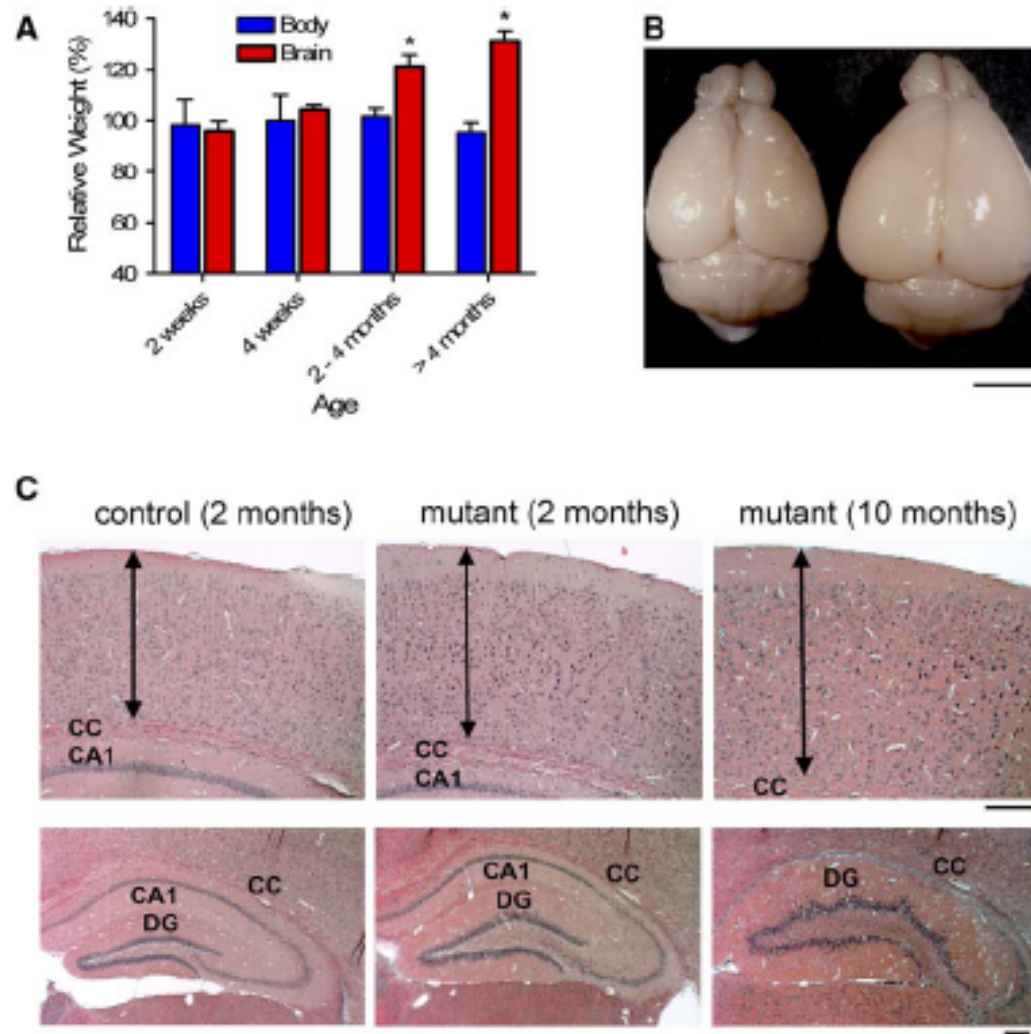
- Stimolare la crescita dei neuriti e la sinaptogenesi nella Sindrome di Rett & nella del. 22q13/Phelan-McDermid Syndrome (*Shank3*): (1-3) IGF1
- Antagonisti mGLUR5 nella Sindrome dell'X Fragile: MPEP, fenobam, STX107, STX209 (arbaclofene)
- Modulatori allosterici positivi dei recettori AMPA nella Sindrome dell'X Fragile : CX516
- Inibitori di mTOR nella Sclerosi Tuberosa e nell'autismo con mutazioni di PTEN: rapamicina, everolimus
- Inibizione della microglia nella autismo: minociclina

PTEN (ch 10q23) e autismo

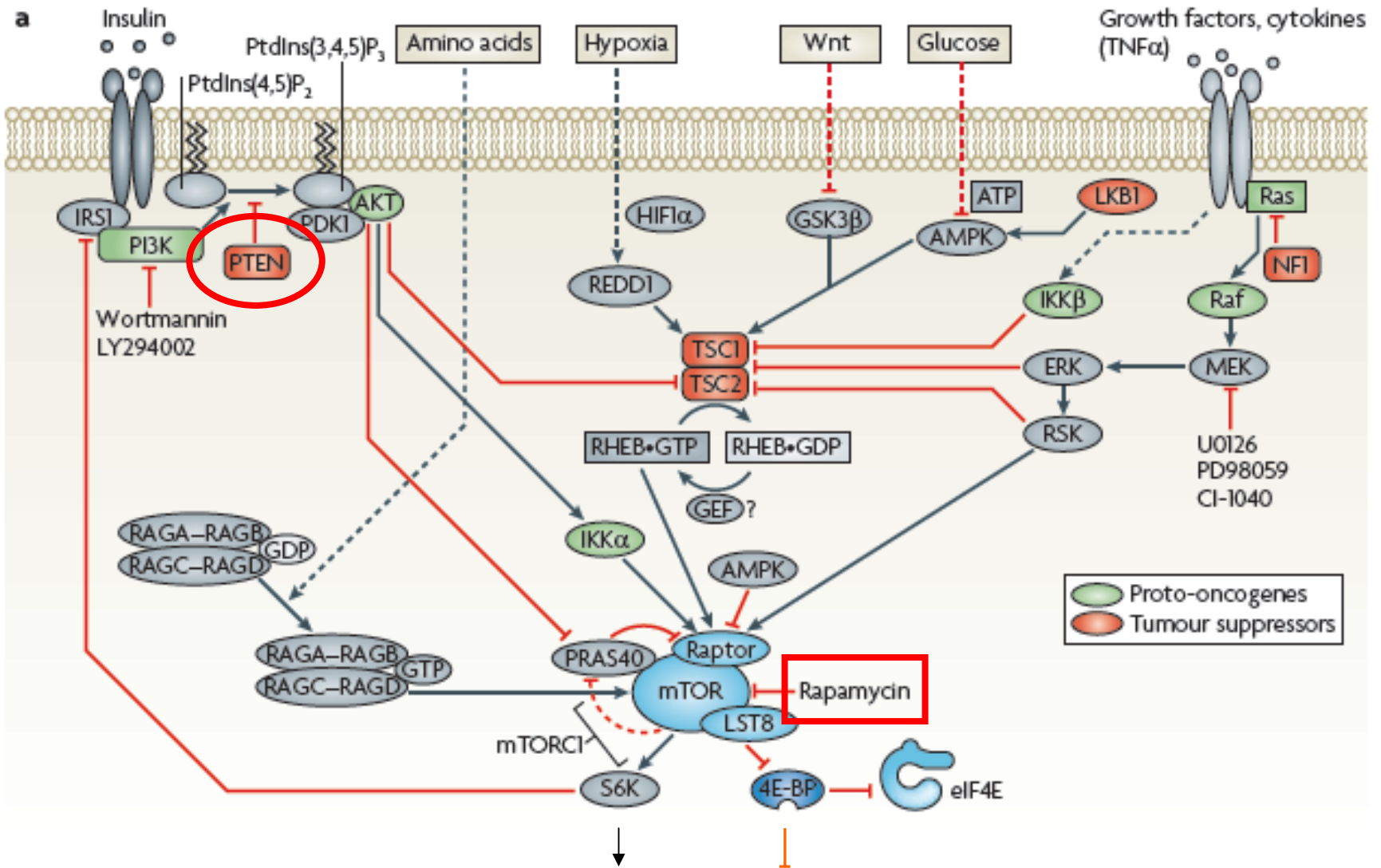
Ref.	Mut. carriers	Mutazioni de novo	Fenotipo clinico
Butler et al., 2005	3/18 (13m, 5f) con macrocefalia 16,6%	H93R (esone 4) D252G (esone 7) F241S (esone 7)	Macrocefalia estrema e macrosomia



L'inattivazione di PTEN causa tumori, macrosomia e autismo/ritardo mentale

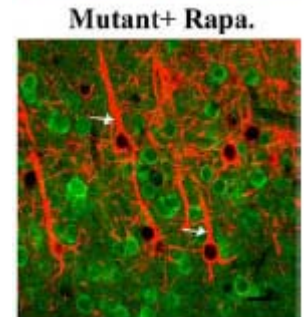
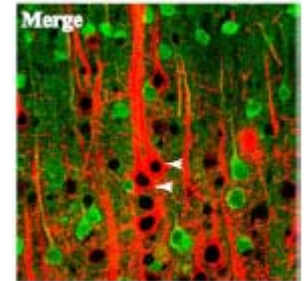
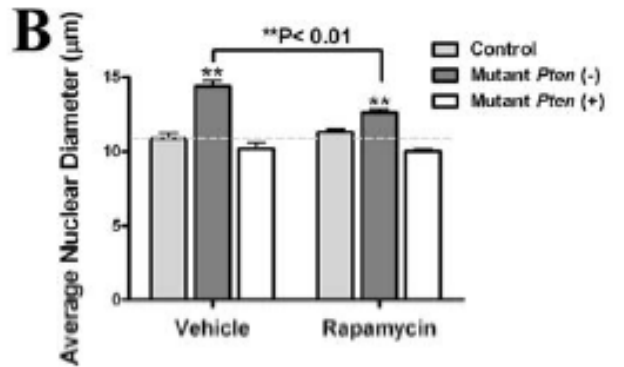
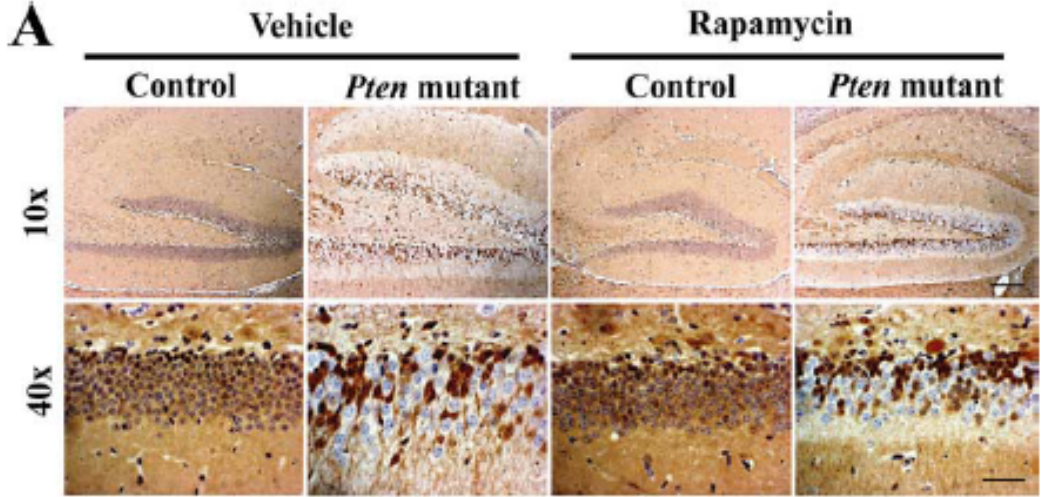
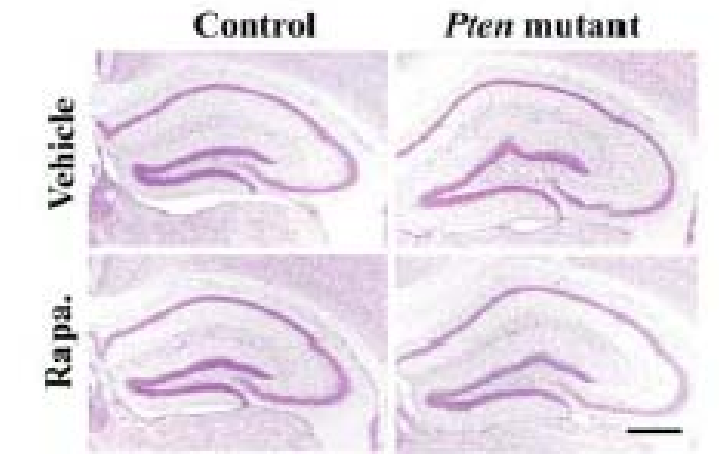
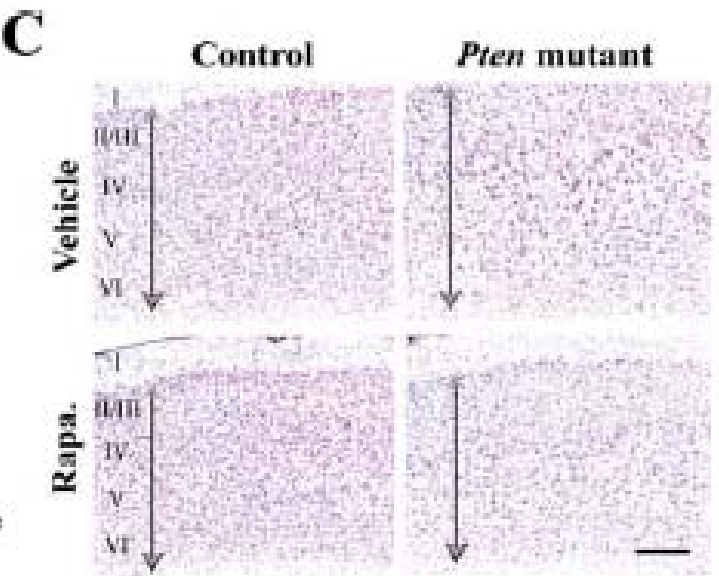


PTEN and the mTOR pathway

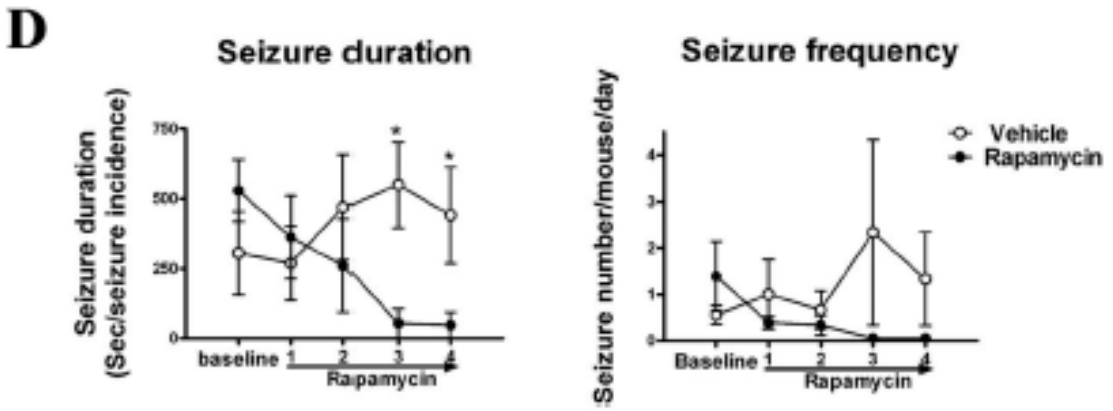
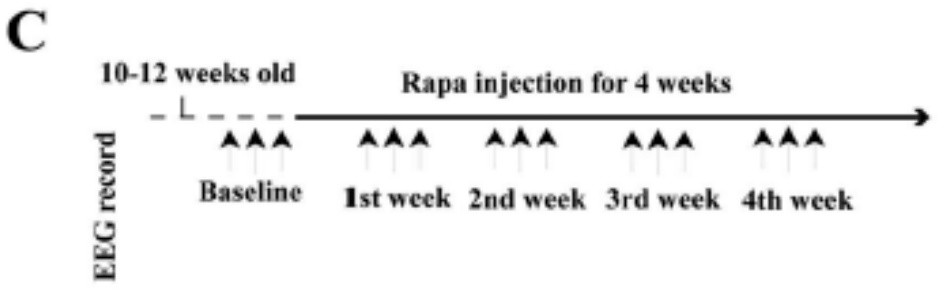
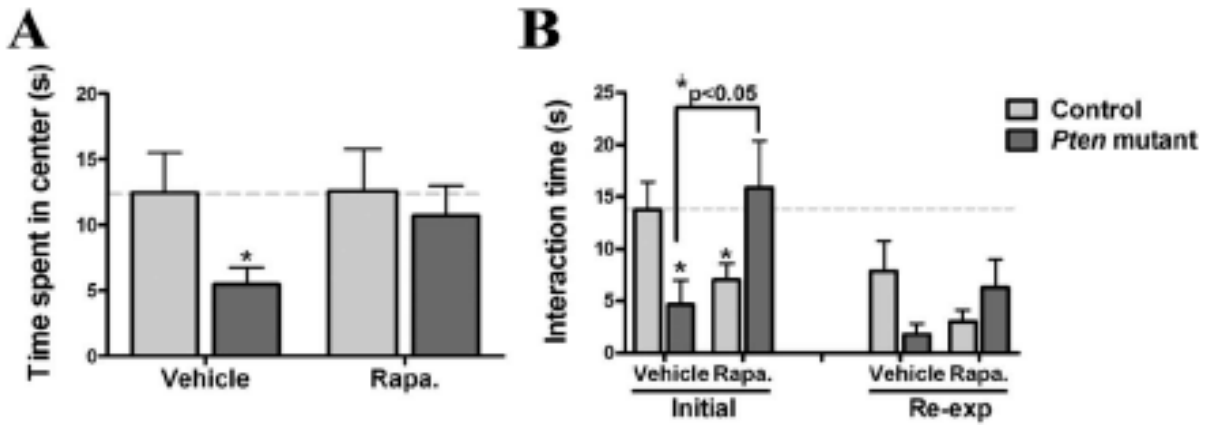


Traduzione dell'mRNA
Proliferazione cellulare

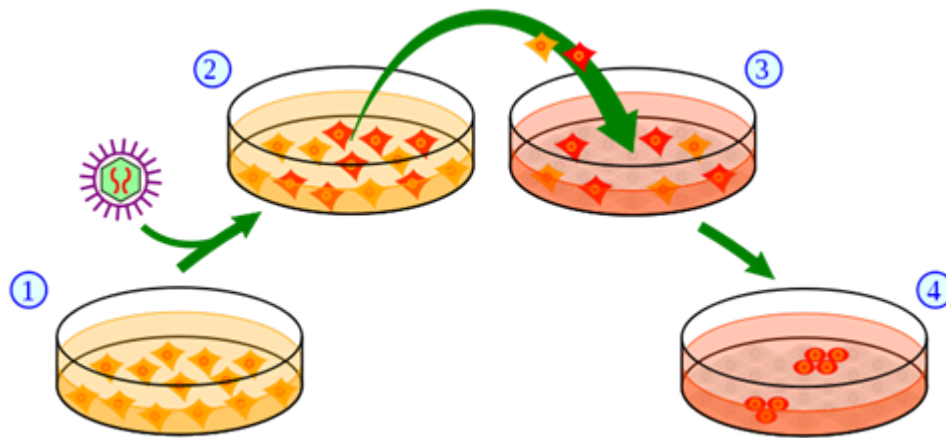
La rapamicina recupera il fenotipo PTEN -/-



La rapamicina recupera il fenotipo PTEN -/-



Il futuro prossimo: la medicina personalizzata



Cellule differenziate

Cellule staminali

- (1-3) IGF1
- MPEP (antagonista mGLUR5)
- Rapamycin (inibitore di mTOR)

