

Antonio M. Persico

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

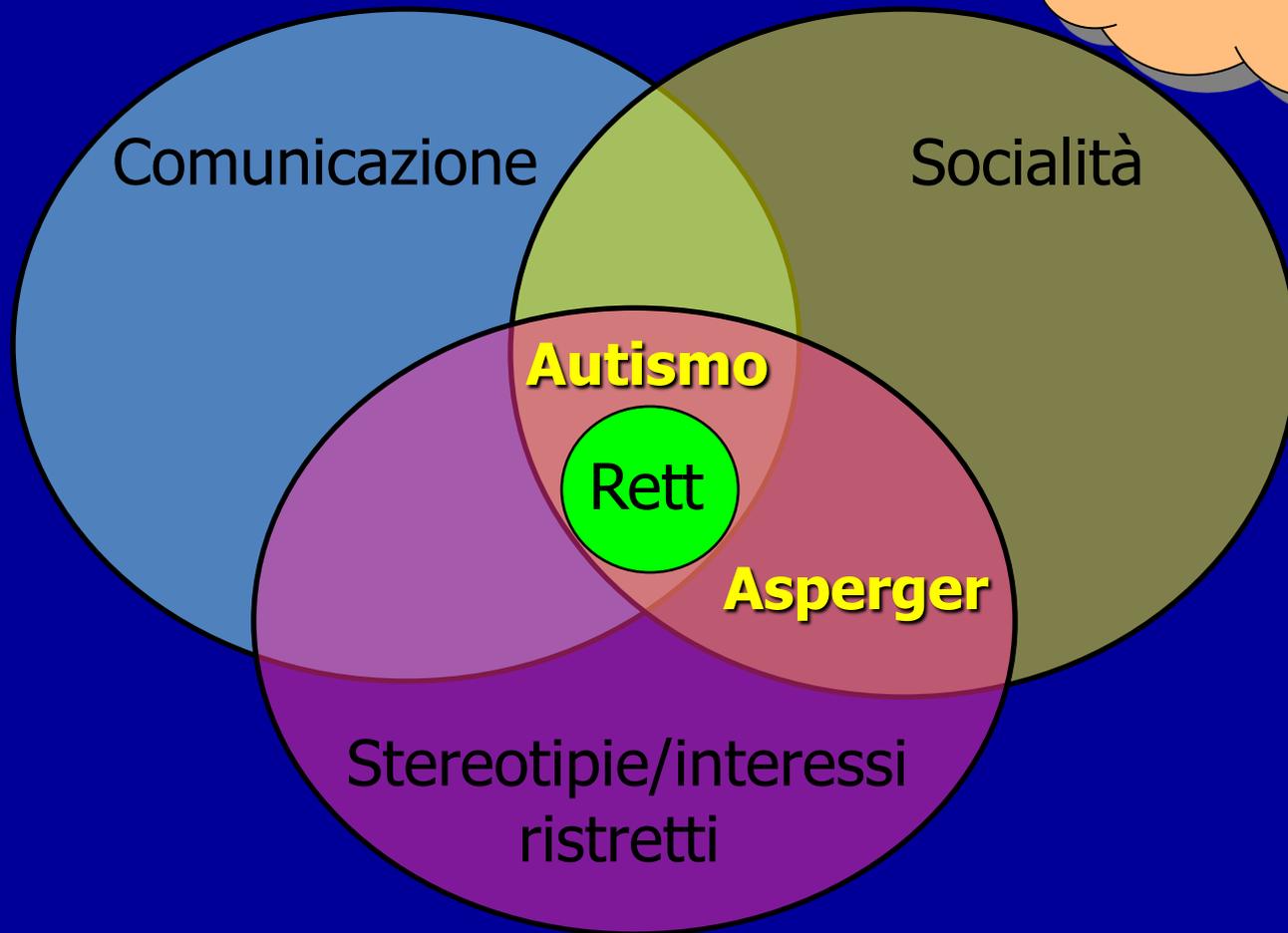
***Aspetti farmacologici specifici per i
Disturbi dello Spettro Autistico***

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

Istituto Superiore di Sanità (Roma), 24 Dicembre 2011

Disturbi Pervasivi dello Sviluppo

PDD-NOS

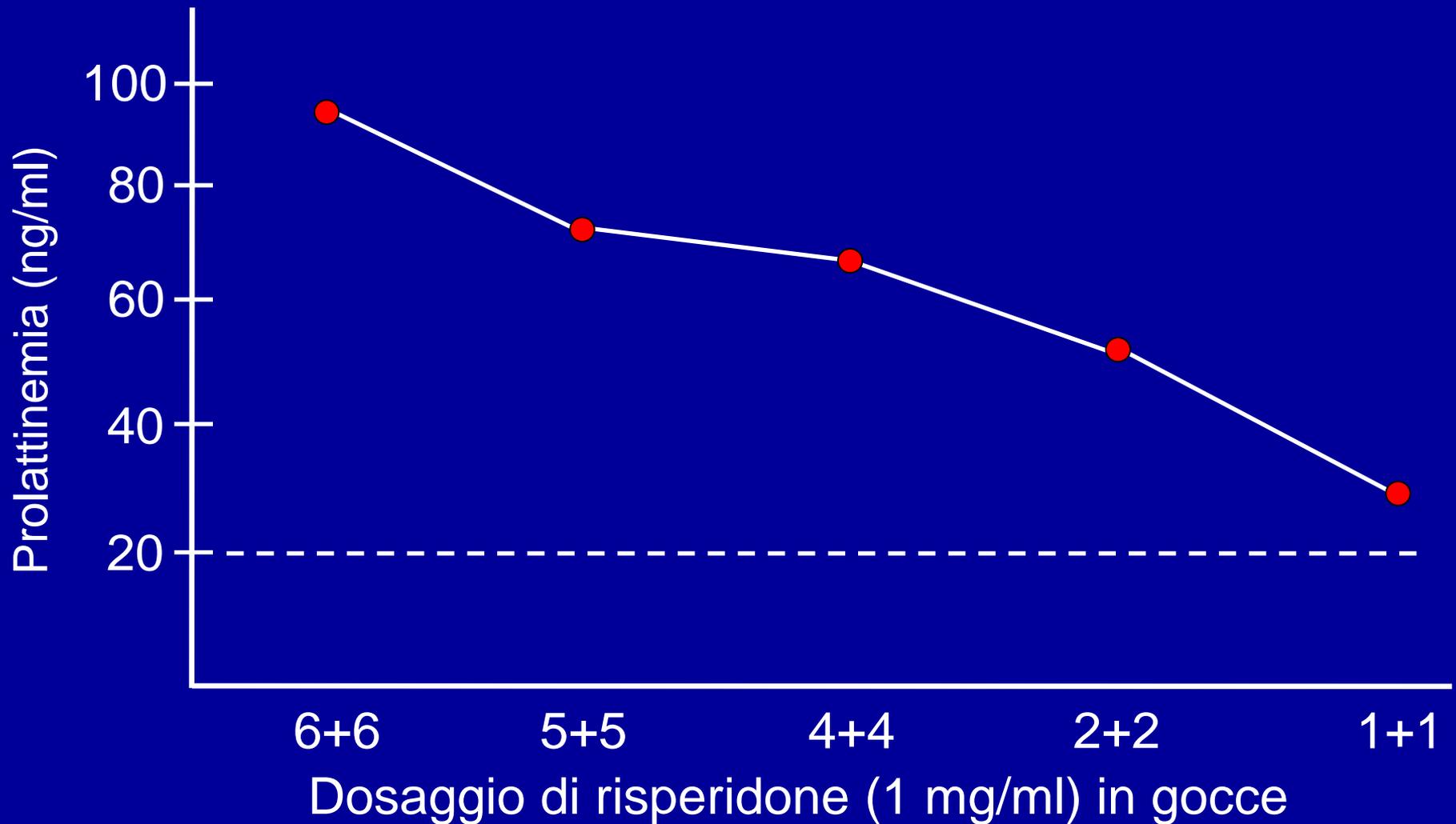


Trattamento farmacologico delle co-morbidità nell'autismo

Possibili sintomi bersaglio:

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

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

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: cause comuni in soggetti con autismo

- Dolore misconosciuto, costipazione, crisi epilettiche, ipoglicemia.
- Ridotta capacità di comprendere le azioni e le loro conseguenze
- Ridotta capacità di comunicare ed esprimere desideri e/o bisogni
- Ridotte abilità imitative
- Conflittualità con i pari e con le figure di riferimento
- Disfunzione psicosociale
- Fattori psichiatrici: psicosi, depressione, mania, ideazioni suicide/omicide

(2) 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 comuni
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
Aripiprazole	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
α_2-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 comuni
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

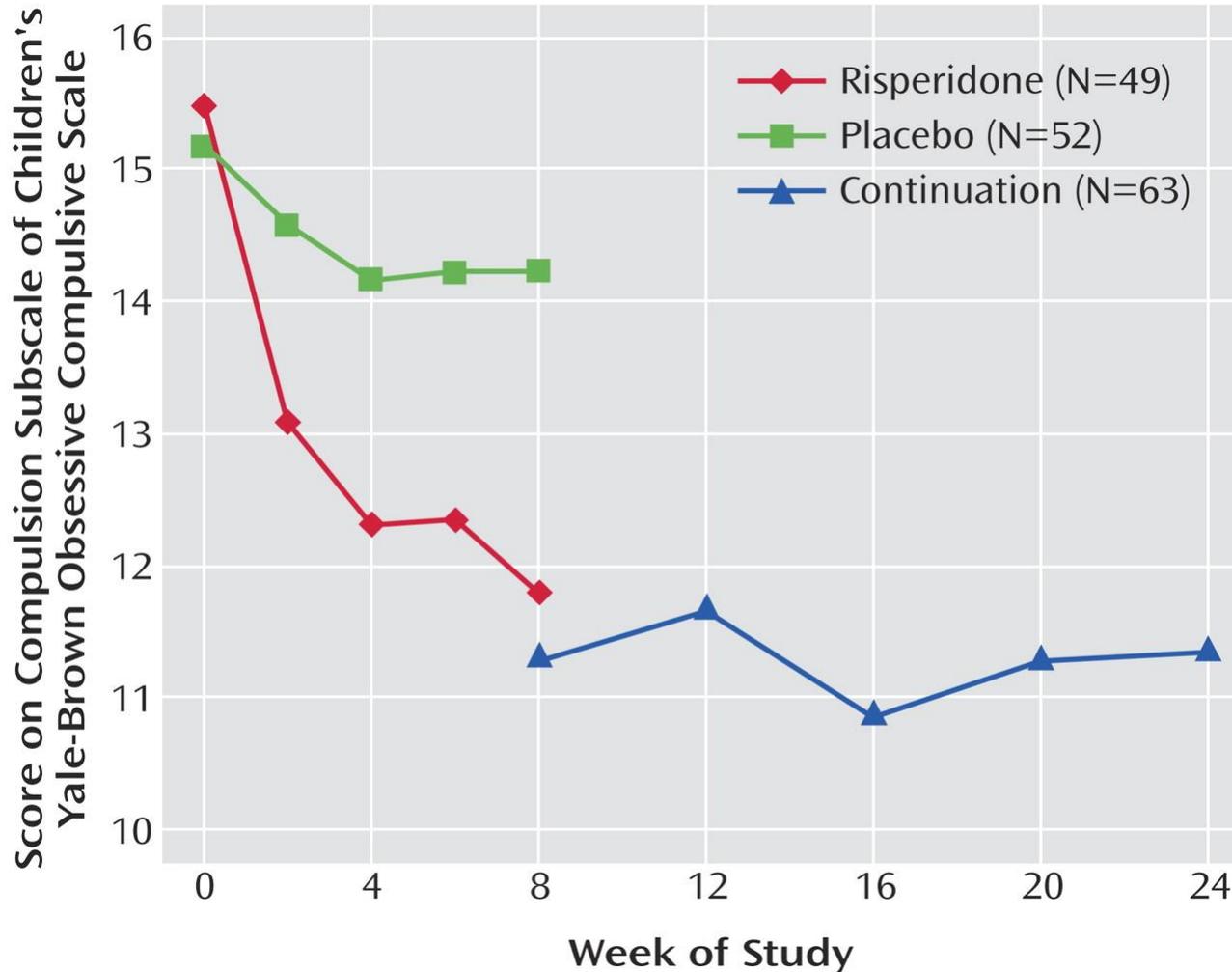
Risperidone

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 GAS	C- 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 neuropsicologici	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

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)

Bloccanti selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)

Ref.	Farmaco	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure	Efficacia:
Remington et al. (2001)	Clomipramina/A loperidolo	7-sett DC	36	<24	128	ABC	Nessuna
Niederhofer et al. (2003)	Tianeptine	12-sett DC	12	4–14	37.5	ABC, CPRS	Miglioramento complessivo
Hollander et al. (2005)	Fluoxetine	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

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

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

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 anzichè anionica simili a quelli presenti in epoca prenatale, ossia eccitatori anzichè 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 del comportamento durante il giorno (6 studi)
- miglioramento nella durata del sonno, nella latenza di addormentamento e nei risvegli notturni (18 studi di cui 5 RCT).

Le meta-analisi attestano un miglioramento clinico rilevante (molto variabile tra i diversi studi) nella durata del sonno e nella latenza di addormentamento, ma non nei 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)



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



LINEA GUIDA 21

http://www.sinig-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

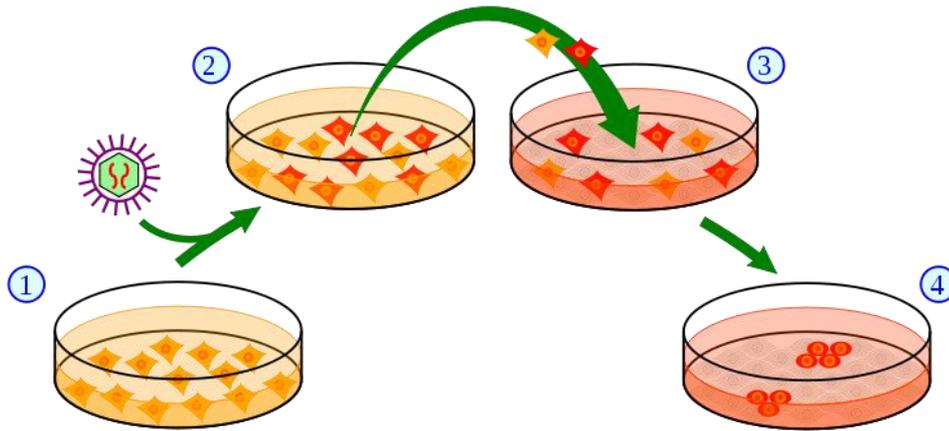
Barbara Manzi

(Università Campus Bio-Medico di Roma).

Possibili conflitti di interesse.

Farmaci inclusi nel sito Pharmautisme IT.

Il futuro prossimo: la medicina personalizzata



Cellule differenziate

Cellule staminali

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

