Atomoxetina e metilfenidato nel deficit di attenzione e ipereattività

Data 26 marzo 2009
Categoria pediatria

Il metilfenidato a rilascio osmotico è superiore all'atomoxetina in bambini e adolescenti affetti da ADHD.

L'atomoxetina è un farmaco inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina, autorizzata nel novembre 2002 negli Stati Uniti per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), per il quale trovano indicazione terapeutica anche i farmaci stimolanti, come il metilfenidato. Sono stati eseguiti studi di confronto tra questi due diversi farmaci ma tutti presentano importanti limiti. Lo studio preso in esame nel presente articolo si colloca proprio in questa prospettiva, con l'obiettivo di confrontare la diversa responsività in fase acuta all'atomoxetina e al metilfenidato in bambini e adolescenti affetti da ADHD.
Per lo studio, RCT in doppio cieco versus placebo, condotto in 20 centri degli Stati Uniti, sono stati reclutati soggetti tra i 6 e i 16 anni di età, che presentavano i criteri per l'ADHD della quarta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) e con una gravità sintomatologica di almeno 1.5 di deviazione standard sulla scala di valutazione del disturbo. Erano criteri di esclusione: convulsioni, disturbo bipolare, patologie psicotiche, disturbo persuasivo di sviluppo, precedente assunzione di farmaci psicoattivi, ansia e disturbo da tic.
End point primario era la valutazione dell'efficacia terapeutica, in termini di responsività, intendendo per responsivo un soggetto che alla sesta settimana di trattamento presentasse una riduzione del 40% o più rispetto al basale sulla scala di valutazione dell'ADHD.
End point secondari erano le valutazioni di altre scale tra cui CGI ADHD Severity scale, conners Parent Rating scale ADHD index, Daily Parent Ratinds of Evening and Morning Behavior-Revised e Child Health Questionnaire.

Il trial, la cui prima fase di confronto tra atomoxetina e metilfenidato a rilascio osmotico si è protratta per 6 settimane, è stato così disegnato: dopo 2 visite di pretrattamento, i pazienti sono stati randomizzati, secondo un rapporto di 3:3:1, ad atomoxetina alla dose di 0.8-1.8 mg/kg/die in 2 somministrazioni giornaliere, a metilfenidato a rilascio osmotico alla dose di 18-54 mg/die in singola somministrazione mattutina o a placebo. Dalla randomizzazione si sono poi effettuate tre visite di controllo rispettivamente a 1, 3, e 6 settimane. Al termine delle 6 settimane di confronto, i soggetti inizialmente assegnati al metilfenidato, hanno subito uno switch terapeutico passando all'atomoxetina, sempre in doppio cieco, permettendo così un reale confronto di efficacia e responsività tra i due farmaci.

Dei 635 pazienti inizialmente valutati, 516 presentavano i criteri idonei per il reclutamento e la randomizzazione, in base alla quale 222 sono stati assegnati al gruppo con atomoxetina, 220 al metilfenidato e 74 al placebo, trattamenti che sono proseguiti per 6 settimane. Al termine di questa prima fase si sono osservati i seguenti risultati:
- La percentuale dei pazienti responsivi all'atomoxetina era di gran lunga superiore al placebo (45% vs 24%) e la responsività al metilfenidato a rilascio osmotico (56%) era superiore sia a quella del placebo che a quella dell'atomoxetina. Anche nei pazienti che già in passato erano stati trattati con stimolanti (n=301) sono stato osservati degli esiti migliori con il metilfenidato rispetto al placebo e all'atomoxetina (51% vs 23% vs 37%, rispettivamente); nel caso di soggetti naive agli stimolanti (n=191), atomoxetina e metilfenidato si sono dimostrati superiori al placebo in ugual misura.
- Stessi risultati sono stati ottenuti prendendo come riferimento la variazione del punteggio della scala di valutazione dell'ADHD: rispetto al placebo, 0.6 per l'atomoxetina e 0.8 per il metilfenidato; nel caso di pazienti precedentemente trattati con stimolanti, 0.5 per l'atomoxetina e 0.8 per il metilfenidato; nel caso di soggetti naive agli stimolanti, 0.9 per l'atomoxetina e 1.0 per il metilfenidato.
- La frequenza di eventi avversi è risultata maggiore nei due gruppi in trattamento attivo, soprattutto insonnia e inappetenza nel gruppo in terapia con metilfenidato.

Dopo le prime 6 settimane, 178 soggetti dei 220 inizialmente trattati con metilfenidato a rilascio osmotico hanno assunto atomoxetina. I risultati ottenuti in seguito allo switch terapeutico metilfenidato-atomoxetina sono stati i seguenti:
- il 34% dei pazienti è risultato responsivo o all'atomoxetina o al metilfenidato, ma non ad entrambi, il 44% ad entrambi e il 22% non responsivo ai due farmaci.
- Dei 70 pazienti che nella prima fase del trial non avevano risposto al metilfenidato, 30 (43%) hanno successivamente rispostoall'atomoxetina.
- Dei 69 pazienti che in questa seconda fase non hanno presentato alcuna responsività all'atomoxetina, 29 (42%) avevano risposto al metilfenidato nella fase precedente.

Secondo gli autori, alla luce dei risultati ottenuti, in bambini e adolescenti affetti da ADHD la responsività al metilfenidato a rilascio osmotico è superiore a quella all'atomoxetina. L'evidenza che ben un terzo dei soggetti sottoposti allo switch terapeutico metilfenidato-atomoxetina, ha presentato una risposta migliore o al primo o al secondo farmaco, ma non ad entrambi, suggerirebbe l'esistenza di responder preferenziali. Questa conclusione è stata ripresa dall'editoriale di accompagnamento all'articolo che, seppur denunciando i limiti dello studio, ne sottolinea l'importanza per la pratica clinica e focalizza l'attenzione sulla variabilità della risposta interindividuale ai farmaci, richiamando l'attenzione sulla necessità di studi di farmacogenetica in questo campo.

Lo studio, RCT in doppio cieco versus placebo, dal confronto tra atomoxetina e metilfenidato a rilascio osmotico in bambini e adolescenti affetti da ADHD ha dimostrato una superiorità terapeutica del metilfenidato, conclusione di estrema importanza per le attuali linee guida di trattamento.

Dottoressa Francesca Parini

Riferimenti bibliografici

Newcorn JH et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. Am J Psychiatry 2008; 165: 721-30.
Vitiello B. Improving decision making in the treatment of ADHD. Am J Psychiatry 2008; 165: 666-7.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]