



## **L'atomoxetina non è risultata migliore del metilfenidato nella terapia di ADHD**

*Di Valeria Pizzimenti. Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia. Università di Messina.- Fonte: farmjacovigilanza.org*

*Nei bambini affetti da disordine da deficit di attenzione con iperattività (ADHD), il ricorso alla terapia farmacologica dovrebbe essere riservata ai casi particolarmente più difficili. Sulla rivista Prescrivere International <sup>(1)</sup> è stato pubblicato un articolo che ha valutato se l'atomoxetina fornisce vantaggi rispetto al metilfenidato in termini di efficacia, tollerabilità o convenienza nei bambini con ADHD. Di seguito viene riportata una sintesi dell'articolo.*

La diagnosi di ADHD si basa su sintomi aspecifici come agitazione motoria, perdita di attenzione ed atteggiamenti impulsivi. La linea tra ADHD ed il normale comportamento è piuttosto vaga. La prevalenza di ADHD è poco documentata ed è spesso sopravvalutata. Il problema principale è l'effetto devastante sul rendimento scolastico.

- Il metilfenidato è un'amfetamina i cui rischi a lungo termine ed i benefici sono poco documentati. Possono insorgere effetti avversi gravi, inclusa la morte improvvisa.

È un trattamento sintomatico che risulta inefficace in circa il 25% dei bambini. Si sa poco sull'esito comportamentale e sociale in età adulta dopo il trattamento con metilfenidato durante l'infanzia. Il metilfenidato rallenta la normale crescita in altezza ed in peso, ma una volta che viene sospeso il trattamento, la crescita è paritaria. È associato ad un rischio di disturbi maniacali e psicotici, anche in bambini che non presentavano episodi precedenti. Si sono verificati anche casi di morte improvvisa. La prescrizione di farmaci inutili per i bambini che risultano semplicemente chiososi comporta un rischio sproporzionato di effetti avversi.

- L'atomoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione pre-sinaptica della noradrenalina.

A differenza delle amfetamine che hanno anche un effetto simpaticomimetico indiretto, stimolando il rilascio di noradrenalina nello spazio sinaptico, sembra che l'atomoxetina non abbia effetti sulla via serotoninergica o dopaminergica. Studiata negli anni '80 come antidepressivo, è stata in seguito autorizzata per il trattamento di bambini con ADHD, inizialmente negli Stati Uniti nel 2002, successivamente nel Regno Unito nel 2004, prima di essere autorizzata mediante procedura di mutuo riconoscimento in alcuni stati membri UE, ma non in Francia, dove è disponibile per uso compassionevole.

### **Due trial randomizzati in doppio cieco hanno confrontato l'atomoxetina versus metilfenidato.**

- Un trial ha incluso 516 bambini di età compresa tra i 6 ed i 16 anni trattati con atomoxetina (0,8-1,8 mg/kg/die), metilfenidato (18-54 mg/die, compresse a rilascio controllato) o placebo per 6 settimane <sup>(2)</sup>. L'end point primario era il numero dei "responders", corrispondenti ad una riduzione dello score di almeno 40% sulla scala comportamentale RS IV dell'ADHD. Il tasso di "risposta" era statisticamente più elevato con metilfenidato (56%) rispetto ad atomoxetina (45%) ed entrambi i farmaci sono risultati statisticamente più efficaci rispetto al placebo (24%).
- L'altro trial ha incluso 330 bambini di età compresa tra i 6 ed i 16 anni trattati con atomoxetina (0,8-1,8 mg/kg/die) o metilfenidato (0,2-0,6 mg/kg/die) per 8

*Tratto dalla rassegna stampa di [www.giulemanidaibambini.org](http://www.giulemanidaibambini.org)*

*Campagna sociale nazionale  
contro gli abusi nella prescrizione  
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*



settimane <sup>(3)</sup>. Questo era un trial di "non inferiorità", nel quale l'end point primario era il tasso di risposta basato sulla stessa definizione del trial sopra menzionato.

Il tasso di risposta era pari al 75,9% con atomoxetina vs 81,1% con metilfenidato (nessuna differenza statistica significativa). Gli autori hanno concluso che l'atomoxetina era "non-inferiore", ma questi risultati non sono incompatibili con quelli del trial precedente, principalmente perché la dose di metilfenidato utilizzata era relativamente bassa.

**Metanalisi di trial controllati verso placebo.** In una metanalisi di 9 trial controllati verso placebo su un totale di 1828 bambini, l'atomoxetina è risultata efficace in diverse scale utilizzate in trial clinici sui trattamenti di ADHD e completata da genitori ed insegnanti.

Gli autori hanno concluso che:

- 3-4 bambini dovrebbero essere trattati affinché 1 bambino risponda ad un effetto specifico dell'atomoxetina.
- 10 bambini dovrebbero essere trattati per prevenire una ricaduta a lungo termine.

### **Effetti avversi**

- Durante i trial clinici, l'insorgenza di disturbi gastrointestinali era statisticamente più frequente con l'assunzione di atomoxetina rispetto alla somministrazione di placebo: dolore addominale (18% vs 12,5%), riduzione dell'appetito (16,1% vs 5,6%), vomito (11,4% vs 5,6%), dispepsia (4,7% vs 1,2%), perdita di peso (2,4% vs 0%) e perdita di appetito (2,1% vs 0,5%).

**Nausea, vomito e perdita di appetito erano tra gli eventi avversi più frequentemente riportati dopo la commercializzazione di atomoxetina nel Regno Unito.**

- Nei trial clinici la presenza di eventi avversi neuropsicologici era statisticamente più frequente con atomoxetina rispetto al placebo: sonnolenza (10% vs 4,2%), irritabilità (7,2% vs 4,2%), affaticamento (6,5% vs 3,4%), vertigini (5,2% vs 2%), sbalzi d'umore (2,1% vs 0,5%) e risvegli di prima mattina (1,2% vs 0%).

**Dopo la commercializzazione nel Regno Unito sono stati riportati anche atteggiamenti aggressivi (23 casi), ansia (8 casi), idee di suicidio (8 casi) e disordini comportamentali (5 casi).**

- In studi post-marketing sono stati riportati 8 casi di idee suicide e 2 tentati suicidi, con un'incidenza 10 volte superiore rispetto a quelle osservate con altri farmaci inclusi nei database inglesi. Una metanalisi di 12 trial <sup>(4)</sup>, in cui 1357 bambini ed adolescenti sono stati trattati con atomoxetina, ha evidenziato che questo farmaco era associato al più alto rischio di suicidio rispetto al placebo. Circa lo 0,4% di pazienti, di età compresa tra 7 e 12 anni, trattati con atomoxetina, ha sviluppato atteggiamenti suicidi.

**Alla fine del 2005 la ditta produttrice era a conoscenza di 431 casi di comportamento suicida, inclusi 20 suicidi, 63 tentati suicidi, 231 casi di ideazioni di suicidio, 35 di autolesionismo e 10 di ideazione di autolesionismo.**

- Le crisi convulsive sono state più spesso riportate come evento avverso di grado severo.

**Alla data del 26 novembre 2004 la ditta produttrice era a conoscenza di 507 casi. È stato riscontrato che l'atomoxetina era associata a crisi sia in pazienti predisposti che in pazienti senza una storia precedente.**



- Durante i trial clinici, sono stati riportati casi di aumento della pressione arteriosa sistolica e diastolica. L'aumento medio era di 2-3 mmHg in bambini sani, anche se è stata osservata in alcuni bambini una risposta emodinamica esagerata dose-dipendente seguita da ipotensione e sincope.
- L'atomoxetina provoca tachicardia sinusale a dosi terapeutiche. Alcuni trial clinici hanno incluso controlli elettrocardiografici di routine, ma non sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QTc.

**Dopo l'immissione in commercio, tra il 26 novembre 2002 e il 30 settembre 2005, sono stati riportati 713 casi di tachicardia. In questo periodo, sono stati osservati anche 11 morti per cause cardiache (5 bambini/adolescenti e 6 adulti). Infine, sono stati riportati 33 casi di prolungamento dell'intervallo QTc.**

**Alla data del 7 settembre 2005, nel database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della sanità erano inclusi 38 casi di prolungamento dell'intervallo QTc.**

- In studi sugli animali o nei trial pre-marketing, non sono stati osservati casi di epatotossicità.

**Tuttavia, alla data del 26 maggio 2005, la ditta produttrice era a conoscenza di 419 segnalazioni spontanee di disturbi epatici non specificati a livello mondiale. In 130 casi la ditta non ha potuto escludere un ruolo dell'atomoxetina.**

- Studi non comparativi a lungo termine hanno dimostrato che durante il primo anno di trattamento si verificano un rallentamento dell'aumento di peso e una perdita di peso. Tuttavia, dopo 3 anni di trattamento, i bambini presentano un normalizzazione del peso e dell'altezza rispetto alla loro età.
- Nei trial clinici, sono stati diagnosticati 8 casi di appendicite in bambini trattati con atomoxetina, corrispondenti ad un'incidenza di 4,5 casi per 1000 anni-paziente. L'incidenza attesa in una popolazione simile è di 1,8 casi per 1000 anni-paziente, rappresentando dunque un incremento di 2,5 volte del rischio. Non esistono chiare spiegazioni farmacologiche per questo effetto.
- Due trial in doppio cieco hanno incluso bambini di età compresa tra i 7 ed i 12 anni trattati per 9 settimane con atomoxetina o placebo (5). Successivamente a tutti i bambini venne somministrato placebo ed i sintomi sono stati registrati per una settimana da un osservatore non in cieco.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi, ma questi studi sono risultati inaffidabili. Solo 194 bambini risultavano arruolati, il che sta a significare che il potere statistico era basso. Inoltre, sarebbe stato interessante confrontare l'interruzione graduale del farmaco con il trattamento continuato.

Sono poche le informazioni disponibili sul rischio di abuso. Nella scheda tecnica americana sono menzionati solo pochi casi di abuso durante il trattamento per disturbi di iperattività in 2000 pazienti di tutte le età e per depressione in 1200 adulti. Secondo la scheda tecnica, nel corso di studi su ratti e scimmie sono stati osservati solo casi isolati di desiderio eccessivo (craving).

Un trial in doppio cieco controllato con placebo ha confrontato il craving per atomoxetina e metilfenidato in 16 persone che utilizzavano farmaci a scopo ricreativo, ma il report dell'FDA che menzionava questo studio non ha fornito i risultati. Il rischio di abuso deve essere documentato meglio.

**Per quanto riguarda le interazioni**, poichè l'atomoxetina è metabolizzata principalmente dal CYP2D6, la contemporanea somministrazione di inibitori di questo isoenzima, come la paroxetina e la fluoxetina, aumenta la sua biodisponibilità e la



necessità di aggiustamento della dose. L'atomoxetina non sembra invece inibire il sistema del citocromo P450.

Dato il suo meccanismo, l'atomoxetina non dovrebbe essere usata in concomitanza di inibitori delle monoaminoossidasi. Secondo il foglietto illustrativo americano, questo farmaco deve essere utilizzato con cautela in pazienti trattati anche con beta2-agonisti, a causa degli effetti avversi additivi, specialmente a livello cardiaco.

**Per quanto riguarda il rischio associato all'assunzione durante la gravidanza,** è stata osservata embriotossicità in ratti e conigli esposti ad atomoxetina, ma mancano dati relativi all'uomo.

### Bibliografia

1. Prescrire International 2010; 19: 5-8.
2. 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.
3. Wang Y, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 222-30.
4. Bangs ME, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 209-18.
5. Wernicke JF, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 30-5.

### Link

- [Rischi associati ai farmaci per ADHD. FDA giugno 2009](#)
- [Farmaci impiegati per il trattamento del deficit di attenzione e dei disordini da iperattività \(ADHD\): eventi avversi cardiovascolari e psichiatrici. Avviso della FDA \(21 febbraio 2007\).](#)
- [Nuove informazioni riguardanti rare reazioni avverse psichiatriche associate a tutti i farmaci impiegati nell'ADHD. Avviso del Ministero della Salute canadese 21 settembre 2006](#)
- [Farmaci per il trattamento del deficit di attenzione e dei disordini da iperattività \(ADHD\) e rischio di morte improvvisa. Avviso della FDA \(agosto 2006\)](#)
- [Nuove precauzioni riguardanti rischi cardiaci rari associati a tutti i farmaci per ADHD. Ministero della Salute canadese 26 maggio 2006.](#)
- [Ritiro dal mercato canadese di Adderall XR \(sali di amfetamine\) approvato per il Disordine da Deficit di attenzione con Iperattività nei bambini \(9 febbraio 2005\)](#)
- [Rischio di alterazioni epatiche da atomoxetina. Avviso del MHRA \(2 febbraio 2005\)](#)
- [Reintroduzione del metilfenidato in Italia per la terapia dell'ADHD](#)