

RISPERIDONE IN ETÀ PEDIATRICA: TOLLERABILITÀ ED EFFICACIA NEI SOGGETTI CON DISTURBO DA COMPORTAMENTO DIROMPENTE

Risperidone in developmental age: tolerability and efficacy in subjects with disruptive behavior disorder

S. Spada¹

M. Bomba²

C. Donati³

F. Buzi³

R. Nacinovich⁴

¹ Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Spedali Civili di Brescia; ² Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Brescia; ³ Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia; ⁴ Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale "San Gerardo", Università di Milano Bicocca

RIASSUNTO

Sono stati seguiti in follow-up 16 pazienti, di età compresa tra i 7 e i 16 anni, con diagnosi di disturbo da comportamento dirompente cui è stata impostata terapia con risperidone. Il follow up è durato 6 mesi. Sono stati valutati l'efficacia del trattamento e l'incidenza di effetti collaterali, con particolare attenzione ai due più frequenti e problematici: l'iperprolattinemia (riscontrata in 15 pazienti, tutti asintomatici, con normalizzazione dei valori dopo 6 mesi in circa la metà dei casi) e l'incremento ponderale (riscontrato in 10 pazienti un aumento medio di 4,8 kg).

Quattordici pazienti su 16 sono risultati responder alla terapia.

SUMMARY

Sixteen patients (age between 7-16 years old) with disruptive behavior disorder were treated with risperidone. A 6 months follow up was performed. We analyzed the treatment efficacy and the incidence of the principal and most frequent side effects: the hyperprolactinemia (observed in 15 patients, all asymptomatic, with normalization of prolactin levels after 6 months in roughly half of the cases) and the body weight increase (observed in 10 cases, with a mean increment of 4.8 kg).

The treatment was effective in 14 over the 16 cases enrolled.

INTRODUZIONE

Il risperidone (R) è l'unico antipsicotico atipico per il quale sia stata allargata la prescrivibilità per età (dai 5 anni) e per patologia (disturbo da comportamento dirompente).

La sua attività farmacologia consiste nel bloccare i recettori della dopamina D2 e 5-HT2; viene in prima istanza parzialmente ossidato a 9 idrossirisperidone mediante l'isoenzima epatico CYP 2D6 soggetto a polimorfismo genetico¹, dato che potrebbe spiegare la risposta individuale al farmaco. La dose iniziale parte da 0,25-0,5 mg/die fino a 2 mg negli episodi di mania, quella di mantenimento varia da 0,5-3,5 mg/die con una media di 2 mg; viene assunto in una o due somministrazioni. Solitamente nel bambino viene dosato a 0,02-0,06 mg/kg. L'effetto terapeutico si manifesta rapidamente, anche nei primi 5 giorni, e si mantiene nel tempo². Il R è rapidamente assorbito per os, con un picco dopo 1-2 ore, e viene eliminato con un tempo di dimezzamento di circa 3 ore; l'emivita è di 24 ore. L'assunzione dei pasti non interferisce con l'assorbimento. Nella maggior parte dei pazienti lo steady-state viene raggiunto entro 4-5 giorni. Ha una cinetica lineare: le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi. Il livello ematico del R può essere modificato dall'uso di alcuni farmaci³, in particolare fluoxetina, paroxetina, fenotiazine, antidepressivi triciclici, benzodiazepine e alcuni betabloccanti possono

PAROLE CHIAVE

Risperidone - Disturbo da comportamento dirompente - Effetti collaterali - Efficacia - Età evolutiva

KEY WORDS

Risperidone - Disruptive behavior disorder - Side effects - Efficacy - Developmental age

aumentarne la concentrazione plasmatica; dintoina e carbamazepina (CBZ) la riducono. Va usato con cautela con tutti i farmaci ad azione centrale e potenzia gli effetti dell'alcool.

I possibili effetti indesiderati sono vari: insonnia, agitazione, ansia, sonnolenza, affaticamento, vertigini, disturbi della concentrazione, stipsi, dispepsia, nausea, vomito, dolore addominale, visione offuscata, disturbi della sfera sessuale, incontinenza urinaria, rash cutaneo e altre manifestazioni allergiche, rinite, infezioni delle vie aeree con sindromi simil-influenzali. Ha scarsi effetti extrapiramidali a basso dosaggio (inferiore a 4 mg), mentre a dosaggi superiori può determinare effetti extrapiramidali analoghi a quelli caratteristici degli antipsicotici tipici. Raro è anche l'aumento del QT, che si risolve con la riduzione del dosaggio. Nelle terapie prolungate vanno controllate le prove di funzionalità epatica e renale. Dopo somministrazione di elevate dosi iniziali può dare crisi di ipotensione, tachicardia riflessa o ipertensione. È stata inoltre riportata una riduzione del numero di neutrofili e/o dei trombociti.

I due sintomi più frequenti sono l'incremento ponderale che tende a manifestarsi nei primi mesi di terapia con un aumento medio di 3 kg in 2 mesi e di circa 5,5 kg in un anno e l'incremento, dose dipendente, di prolattina (prl).

L'iperprolattinemia è definita come la presenza di livelli sierici di prl superiori a 25-30 ng/ml. Va tenuto presente che molti fattori possono aumentare il livello ematico di prl: la correlazione con il pasto, il sonno, fattori stressanti quali lo stesso prelievo; inoltre viene dosata con la prl una quantità variabile di macroprolattina, polimero inattivo della prl. È consigliato dosare anche la macroprolattina che, se presente in percentuale significativa, va sottratta al valore totale in modo che si possa avere un'indicazione della quota effettiva di ormone attivo. Secondo la maggior parte degli autori l'iperprolattinemia sembra essere dose dipendente: riducendo il dosaggio del R si riduce il livello ematico di prl. Quando il R viene ridotto per un periodo e successivamente nuovamente incrementato l'aumento dei livelli di prl è minore. Il picco massimo di incremento della prl sembra essere raggiunto a 4-7 settimane dall'inizio della terapia, poi decresce⁴.

Gli effetti collaterali attribuibili all'iperprolattinemia

sono nei maschi ginecomastia e nelle femmine amenorrea, menorragia, aumento del diametro mammario e galattorrea; va tenuto presente che l'aumento di peso che può verificarsi in corso di trattamento con antipsicotici può causare esso stesso ginecomastia (detta falsa ginecomastia)⁴. Inoltre in adolescenza è descritta una ginecomastia 'fisiologica'. È importante quindi la distinzione tra iperprolattinemia sintomatica e asintomatica. L'iperprolattinemia asintomatica può non essere trattata e non costituisce una controindicazione al proseguimento della terapia⁵.

Scopo del lavoro è stato valutare, in un campione di soggetti in età pediatrica, con diagnosi di disturbo da comportamento dirompente, l'incidenza degli effetti collaterali, in particolare dei due considerati più critici, l'iperprolattinemia e l'incremento ponderale, ed il loro impatto sulla tollerabilità del farmaco e sulla compliance terapeutica.

MATERIALI E METODI

Campione

Sono stati valutati 16 pazienti in età compresa tra i 7 ed i 16 anni (età media = 13 anni, DS = 2,03), di cui 3 di sesso femminile e 13 di sesso maschile, ricoverati presso la divisione di Neuropsichiatria Infantile degli Spedali Civili di Brescia, per la comparsa di disturbo da comportamento dirompente acuto, tale da rendere impossibile la gestione domiciliare. Diagnosi associate erano: disturbo generalizzato dello sviluppo (3, 18,8%), disturbo psicotico (6, 37,5%), disturbo ossessivo-compulsivo severo (4,25%) e disturbo dell'umore bipolare (3, 18,8%). A tutti è stata somministrata terapia con R orale, ad un dosaggio medio di 0,032 mg/kg/die.

Strumenti di valutazione

Sono stati effettuati controlli longitudinali a 1, 2, 3 e 6 mesi di distanza dall'inizio della terapia, con i seguenti strumenti:

- esami ematici (emocromo con formula, funzionalità epatica e renale, glicemia, ioni, colesterolemia totale e trigliceridi, CPK, prolattinemia totale e macroprolattinemia);
- elettrocardiogramma;
- esame obiettivo neurologico;

- valutazione psichiatrica con colloqui clinici e test standardizzati: BPRS 4.0 e CBCL 4-18 anni compilata dai caregivers per tutti i pazienti, eccetto quelli con diagnosi di disturbo generalizzato dello sviluppo.

In particolare, per la valutazione dell'efficacia della terapia con risiperidone è stato considerato un Δ score, calcolato sottraendo il punteggio a 6 mesi da quello alla baseline, ≥ 10 alla BPRS 4.0⁶. Per quanto riguarda i punteggi alla scala CBCL, sono stati considerati 'responder' i soggetti passati da punteggi (alla baseline) borderline o indicativi di problemi del comportamento, a punteggi (dopo 6 mesi) nei range di norma. Nei 3 casi con associato disturbo generalizzato dello sviluppo, la valutazione dell'efficacia è stata effettuata utilizzando l'osservazione clinica.

RISULTATI

1. Tollerabilità

Prolattinemia

Normale alla baseline in tutti i casi, è risultata aumentata in 15 pazienti (93,8%) ad un mese dall'inizio del trattamento; l'incremento massimo si collocava tra 75 e 90 ng/ml in 2 pazienti (12,5%), tra 60 e 74 ng/ml in 3 pazienti (18,8%), tra 45 e 59 ng/ml in 5 pazienti (31,3%) e tra 30 e 44 ng/ml in 5 pazienti (31,3%). L'aumento della prolattinemia sembrava essere dose dipendente; tendeva a ridursi dopo 3 mesi dall'inizio della terapia e dopo 6 mesi si era normalizzata in 7 pazienti su 15, quindi a 6 mesi un totale di 8 pazienti (50%) presentavano valori normali di prl.

In caso di incremento della prolattinemia, la presenza di macroprolattinemia non era rilevante nel 92,9% dei casi e pertanto il valore della prl corrispondeva ai livelli di ormone attivo. Nessuno dei pazienti con iperprolattinemia è risultato sintomatico durante il follow-up.

Aumento di peso

Dieci pazienti (62,5%) hanno presentato complessivamente un incremento progressivo del peso corporeo. L'aumento ponderale medio è stato di 4,8 kg, e non è stato associato ad incremento della glicemia; si è osservato un lieve aumento dei lipidi plasmatici in 2 pazienti (12,5%).

Altri effetti collaterali osservati sono stati: sedazione (37,5%), assente al controllo a 6 mesi nel 100% dei casi, allungamento dell'intervallo QT ai limiti superiori di norma all'elettrocardiogramma (12,5%), segni extra-piramidali con aumento del tono muscolare agli arti (12,5%), cefalea (12,5%), incremento CPK (6,3%).

Gli effetti collaterali non sono stati tali da comportare una sospensione del trattamento, drop-out o ridotta compliance.

2. Efficacia

In Tabella I sono illustrati i punteggi alle scale BPRS 4.0 e CBCL 4-18 adottate per la verifica dell'efficacia alla baseline e dopo 6 mesi. Sulla base dello score di BPRS 4.0 (Δ score ≥ 10), dei punteggi alla CBCL 4-18 (e dell'osservazione clinica per i 3 pazienti con disturbo generalizzato dello sviluppo), dopo 6 mesi di terapia risultavano responder 14 pazienti (87,5%) (Fig. 1).

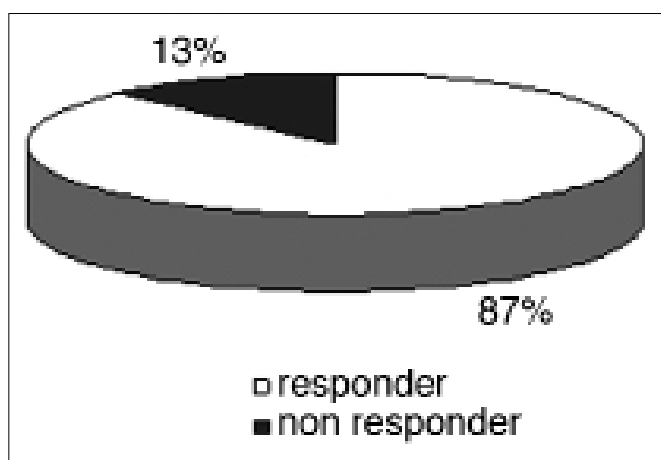
Considerando la percentuale dei responder in relazione con la patologia associata al disturbo da comportamento dirompente, sono emersi i seguenti dati:

- 5 pazienti con psicosi: responder 100%;
- 4 pazienti con disturbo generalizzato dello sviluppo: responder 100%;
- 3 pazienti con disturbo bipolare: responder 33,5%;
- 2 pazienti con disturbo ossessivo compulsivo: responder 100%;
- 2 pazienti con solo disturbo del comportamento: responder 100%.

Tab. 1. Punteggi alle scale CBCL e BPRS 4.0 alla baseline e dopo 6 mesi e differenza dei punteggi (Δ score = 'Baseline' - 'dopo 6 mesi').

	Baseline	Dopo 6 mesi	Δ Score ('Baseline' - 'dopo 6 mesi')
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
SCALA CBCL			
Attività	31,85 (8,44)	33,92 (8,63)	-2,08 (6,34)
Socialità	31,08 (7,97)	34,15 (10,16)	-3,08 (4,84)
Scuola	31,62 (11,64)	39,00 (12,41)	-7,38 (10,04)
Totale competenze	26,62 (8,11)	30,77 (8,13)	-4,15 (4,76)
Ritiro	61,38 (8,86)	58,15 (7,92)	3,23 (4,76)
Lamentele somatiche	58,31 (8,27)	54,92 (6,74)	3,38 (5,56)
Ansia e depressione	63,31 (12,00)	59,62 (9,12)	3,69 (4,82)
Problemi sociali	61,23 (7,64)	56,08 (6,96)	5,15 (6,27)
Problemi di pensiero	63,85 (10,12)	59,46 (8,37)	4,38 (4,89)
Problemi di attenzione	59,77 (8,10)	56,77 (7,00)	3,0 (4,98)
Delinquenza	52,54 (4,20)	50,00 (0,00)	2,54 (4,20)
Aggressività	53,69 (5,36)	51,62 (3,31)	2,08 (3,07)
Totale internalizzanti	61,69 (13,31)	56,62 (14,51)	5,08(8,05)
Totale esternalizzanti	43,23(13,16)	36,62(8,28)	6,62 (10,45)
Totale comportamento	55,31 (15,49)	47,54 (16,28)	7,77 (8,73)
SCALA BPRS 4.0	45,62 (5,32)	32,77 (14,54)	12,85 (10,59)

DS = deviazione standard

**Fig. 1.** Responder e non alla terapia con risperidone a 6 mesi.

DISCUSSIONE

Con il presente lavoro abbiamo valutato la risposta terapeutica alla somministrazione del risperidone in soggetti in età pediatrica con disturbo da comportamento dirompente e gravi problemi disadattivi.

Attualmente non esistono linee guida relative al trattamento farmacologico di tale disturbo in età evolutiva, né circa l'utilizzo di antipsicotici in questi pazienti; riguardo in particolare a quest'ultimo aspetto si trovano in letteratura indicazioni evidence-based⁷. In genere, nei bambini ed adolescenti, vengono soprattutto testati gli antipsicotici atipici in quanto meglio tollerati rispetto agli antipsicotici di prima generazione ed in particolare tra gli atipici il più usato è il risperidone, indicato per il disturbo da comportamento dirompente sia nei soggetti con QI normale che con ritardo mentale e

registrato per l'età pediatrica. Nella nostra casistica il numero di responder è di 14 su 16 casi: si ritiene che il dato sia significativo considerata la gravità della sintomatologia acuta documentata dai test somministrati. Correlando il sintomo target alla patologia in comorbidità si osserva una risposta parziale nei pazienti con disturbo bipolare, mentre l'effetto terapeutico è stato raggiunto in tutti gli altri casi (100% responder). A tale riguardo, le linee guida per il trattamento del disturbo bipolare in età pediatrica⁸ suggeriscono come farmaco di primo impiego il litio seguito dagli antiepilettici; sono in seconda istanza considerati anche gli antipsicotici atipici. In particolare, il risperidone risulta efficace nell'82% dei casi di adolescenti con disturbo bipolare con caratteristiche prevalenti di mania ed aggressività⁸. Non è possibile una valutazione comparativa con altri atipici, quali quetiapina ed olanzapina in quanto negli studi riportati l'efficacia è riferita al disturbo di personalità in generale e non viene estrapolato il solo disturbo aggressivo.

Gli effetti collaterali non sono stati interferenti, forse anche considerato il risultato positivo che il R ha avuto sul sintomo e il supporto che è stato dato ai pazienti ed ai familiari mediante i controlli clinici. In particolare, sembra rassicurante l'assenza di casi con iperprolattinemia sintomatica.

Va sottolineato che la possibilità di ottenere una valida compliance presuppone che la terapia venga concordata con i genitori e con i pazienti, dopo un lavoro di informazione (in alcuni lavori si parla di educazione)⁹ sul significato dei sintomi, sulle opportunità terapeutiche, sui vantaggi del farmaco scelto e sugli effetti collaterali tenendo presente gli importanti pregiudizi nei confronti degli psicofarmaci. Prima di iniziare la terapia è necessario essere ragionevolmente sicuri della reale motivazione al trattamento e, una volta iniziato, sono utili colloqui nel corso dei quali se ne verifichi l'efficacia e la tollerabilità e si fornisca un sostegno ai genitori ed ai pazienti nel percorso intrapreso.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, et al. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:52-7.
- ² Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, et al. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry* 2004;161:918-20.
- ³ Saito E, Correll CU, Gallelli K, et al. A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:350-8.
- ⁴ Findling RL, Aman MG, Eerdeken M, et al; Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry* 2004;161:677-84.
- ⁵ Leucht S, Kane JM, Etschel E, et al. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2318-25.
- ⁶ Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.
- ⁷ Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, et al. *First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents*. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:124-37.
- ⁸ Hamrin V, Pachler M. *Pediatric bipolar disorder: evidence-based psychopharmacological treatments*. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2007;20:40-58.
- ⁹ Masi G. *Prepubertal bipolar disorder: available pharmacological treatment options*. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6 :547-60.

Corrispondenza: Renata Nacinovich, Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Nuovo Ospedale "San Gerardo" - Settore A, 11 piano, via Pergolesi, 33, 20052 Monza - Tel. +39 039 2339522 - Fax +39 039 2333563 - E-mail: renacri@yahoo.com