

EFFETTI SULLA CRESCITA DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE CON METILFENIDATO IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ (ADHD)

Long-term methylphenidate effects on growth in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

S. Carucci, A. Carta, R. Romaniello, A. Zuddas

Centro Terapie Farmacologiche in Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza. Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Cagliari e AOU Cagliari

RIASSUNTO

Scopo di questo lavoro è stato effettuare una revisione dei principali studi sugli effetti del Metilfenidato (MPH) sulla crescita in soggetti ADHD in età evolutiva. La ricerca è stata condotta utilizzando le banche dati Embase, PsycINFO e Ovid Medline fino a Dicembre 2011 e focalizzata sugli effetti del metilfenidato in cronico sulla crescita in bambini e adolescenti ADHD di età compresa tra i 3 ed i 17 anni. Sono stati esclusi gli studi su adulti e gli studi relativi a soggetti esposti esclusivamente ad amfetamine o altri psicostimolanti. In totale sono stati revisionati 11 studi pubblicati tra il 1996 e il 2010. Tali studi includono un campione di 2273 pazienti di entrambi i sessi (79% genere maschile). Quattro degli studi inclusi non supportano l'ipotesi di una correlazione tra l'uso di psicostimolanti e un deficit di crescita. Gli altri studi mettono invece in evidenza effetti significativi, seppur lievi, sugli z score di altezza, peso e BMI. Il deficit di altezza risulta maggiormente evidente durante i primi 6-12 mesi di terapia con una successiva normalizzazione. Gli studi selezionati evidenziano pertanto che il trattamento con MPH nel lungo termine può determinare un lieve deficit di crescita, sebbene numerose domande riguardo i meccanismi biologici sottostanti rimangono ancora aperte.

SUMMARY

The aim of this article is to provide a review of the literature on methylphenidate (MPH) long-term adverse effects on growth in ADHD during developmental age. The search was carried out using Ovid Medline, Embase and PsychInfo till 2011 and focused on the impact of chronic methylphenidate on growth in ADHD children and adolescents aged between 3 and 17 years. Studies performed only in adults or related to amphetamines or other psychostimulants medication exposure were excluded. Eleven eligible studies, published between 1996 and 2010, were revised. These studies cover a sample of 2273 subjects with ADHD (79% male). Four of the studies do not support the hypothesis of an association between stimulant use and a growth deficit. The other studies found significant, but small, changes on height, weight and BMI z scores. Height deficit appeared more evident during the first 6-12 months with a subsequent normalization. These studies indicate that long-term treatment with MPH might result in a slight growth deficit, but many unanswered questions remain about the underlying biological mechanism.

INTRODUZIONE

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è uno dei più frequenti disturbi neuropsichiatrici in età evolutiva, caratterizzato da persistenti sintomi di inattenzione, iperattività e impulsività. Secondo le linee guida internazionali, il trattamento per l'ADHD si basa su un approccio multimodale che combina il trattamento comportamentale e farmacologico^{1,2}. Sulla base delle stesse linee guida, il trattamento farmacologico (metilfenidato o atomoxetina) dovrebbe essere riservato ai pazienti con

sintomi e compromissione funzionale gravi o a quelli con livelli moderati di compromissione che hanno rifiutato o non hanno avuto sufficienti benefici dagli interventi non farmacologici²⁻⁴. Il farmaco di prima scelta per l'ADHD ed il più utilizzato in Europa è il metilfenidato². Effetti positivi degli stimolanti sui sintomi core dell'ADHD sono supportati da numerosi studi^{5,6}. Tuttavia, il trattamento con stimolanti può essere accompagnato da alcuni effetti indesiderati, generalmente lievi e transitori (riduzione dell'appetito, irritabilità, cefalea, tachicardia, dolori ad-

PAROLE CHIAVE

ADHD - Metilfenidato - Eventi avversi - Crescita

KEY WORDS

ADHD - Methylphenidate - Adverse Effects - Growth

dominali) e alcuni meno frequenti che si verificherebbero con l'uso prolungato, quali ridotto aumento di peso e riduzione della crescita ⁷. Gli studi che esaminano gli effetti degli stimolanti sulla crescita nel lungo termine sono eterogenei e non forniscono dati univoci sull'impatto della terapia farmacologica prolungata sui parametri auxologici. Secondo alcuni studi il deficit di altezza ammonta a circa 1 cm/anno durante i primi tre anni di trattamento, altri dati suggeriscono che tale effetto tenderebbe ad attenuarsi nel tempo con una normalizzazione in tarda adolescenza e durante l'età adulta ⁸. Altri autori riportano che gli alterati parametri di crescita possano invece rappresentare una caratteristica intrinseca alla condizione stessa di ADHD e non rappresentino quindi solo una conseguenza della terapia farmacologica.

La presente revisione esamina i principali studi pubblicati sulla letteratura internazionale, sull'impatto della terapia a lungo termine con metilfenidato sulla crescita nei bambini con ADHD. Gli studi sono stati analizzati al fine di valutare se la terapia con stimolanti determini un significativo deficit di crescita nei bambini e adolescenti con ADHD e se l'impatto sulla crescita si verifichi in modo differente sulla base di genere, età o parametri auxologici di base.

METODI

La ricerca è stata limitata agli studi che hanno valutato gli effetti del Metilfenidato (MPH), da solo o in associazione ad altri psicostimolanti (dove non era possibile distinguere gli effetti tra i due farmaci), sulla crescita in bambini e adolescenti con ADHD. Sono stati esclusi gli studi condotti su soli adulti, così come gli studi che analizzavano la crescita di soggetti esposti esclusivamente ad amfetamine o altri psicostimolanti.

Sono stati considerati eleggibili gli studi in cui la diagnosi è stata formulata utilizzando criteri standardizzati secondo il DSM (III-R o IV), escludendo diagnosi approssimative quali "disturbi del comportamento o iperattività". Per la ricerca bibliografica sono state utilizzate le banche dati *Embase*, *PsycINFO* e *Medline*. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave come parole di testo libere: "Metilfenidato" o sinonimi o nome commerciale di metilfenidato; "effetti collaterali" o "reazioni avverse" o sinonimi; "ADHD" o Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività-Impulsività o sinonimi; "crescita" o "velocità di crescita" o "altezza" o "statura" e "peso".

RISULTATI E DISCUSSIONE

Per la presente revisione sono stati considerati undici studi; questi differiscono in maniera importante per caratteristiche metodologiche quali numerosità e tipologia della popolazione studiata, criteri di inclusione ed esclusione, disegno dello studio, misure di outcome e metodologia statistica.

Quattro studi non hanno messo in evidenza alcuna correlazione tra trattamento con psicostimolanti e crescita, verosimilmente anche a causa di alcuni errori metodologici.

In uno studio longitudinale caso-controllo della durata di 10 anni, Biederman et al. ⁸ non hanno riscontrato differenze nella traiettoria di crescita nei soggetti ADHD rispetto ai controlli, né una correlazione significativa tra l'uso del farmaco e differenze nei parametri di crescita. Anche nello studio condotto su un campione di soggetti ADHD di età 6-13, trattati con la formulazione OROS fino a due anni, non sono state evidenziate differenze significative negli z score di peso e altezza ⁹.

In uno studio della durata di 12 mesi (327 soggetti di età 6-12 trattati con la formulazione transdemica di MPH) non sono stati rilevati cambiamenti significativi negli z-score di peso, altezza, BMI, sebbene circa il 10% dei bambini avesse presentato una perdita di peso o uno scarso incremento ponderale ¹⁰.

Infine, in una ricerca su un database di 179 soggetti ADHD in trattamento con stimolanti per più di due anni, Pliszka et al. ¹¹ non hanno evidenziato una differenza significativa negli z-score, tuttavia è stata riportata una correlazione negativa tra la dose cumulativa di stimolanti e i cambiamenti in altezza (più elevate erano le dosi, maggiore il deficit in altezza).

Dall'esame dei restanti studi emerge d'altra parte più di un dato indicativo di un impatto degli stimolanti su peso e altezza.

Charach et al. ¹² in uno studio naturalistico della durata di cinque anni di follow up in aperto ha evidenziato un basso, seppur significativo rischio di diminuzione del tasso di crescita in bambini in trattamento con psicostimolanti per lunghi periodi. Il rischio del decremento ponderale risulta statisticamente significativo per dosi di metilfenidato $\geq 1,5$ mg/kg/die. Il deficit di crescita e quindi l'impatto sull'altezza risulta invece evidente

per dosi di $\geq 2,5$ mg/kg/die per periodi uguali o maggiori di 4 anni.

Un effetto sull'altezza è stato evidenziato anche in uno studio trasversale in cui sono stati esaminati 124 ADHD e 109 soggetti di controllo: il deficit di altezza era evidente nei soggetti ADHD più giovani, con una normalizzazione nella tarda adolescenza e verosimilmente non correlabile alla terapia farmacologica¹³.

In uno studio recente Zhang et al.¹⁴ hanno riportato una differenza negli z-score dell'altezza tra soggetti ADHD in trattamento con metilfenidato e pazienti non trattati farmacologicamente. Inoltre la durata del trattamento (fino a 24 mesi) dimostrava avere un impatto significativo sulle variazioni dell'altezza. Anche una lieve decelerazione della velocità di crescita è stata rilevata all'interno dello stesso studio come possibile effetto collaterale nel lungo termine.

In uno studio comunitario, Lisska e Rivkees¹⁵ hanno parimenti evidenziato una differenza significativa negli z-score dell'altezza tra bambini trattati e i loro fratelli considerati come gruppo di controllo. Tale differenza è stata osservata indifferentemente a tutte le posologie somministrate.

Un lieve deficit nei parametri di peso, altezza e BMI è stato osservato anche dopo 36 mesi di trattamento con il sistema di rilascio transdermico¹⁶.

Due ulteriori studi hanno messo in luce un possibile impatto del metilfenidato sulla crescita. Il primo è uno studio prospettico su 140 soggetti prescolari trattati con metilfenidato e seguiti con visite di follow up per un anno. Dei 95 bambini che hanno continuato la terapia il tasso di crescita annuale è stato riscontrato inferiore del 20% per l'altezza e del 55% per il peso rispetto a quanto atteso per età¹⁷.

Infine nello studio MTA (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*), coordinato dall'Istituto Nazionale per la Salute Mentale (NIMH) degli Stati Uniti, che ha messo a confronto quattro gruppi assegnati in maniera randomizzata a trattamento non farmacologico, trattamento di routine (dose media 23 mg/die), intervento combinato (dose media 31 mg/die), trattamento farmacologico intensivo (in media 38 mg/die) la crescita media è stata di 4,53 kg, 3,13 kg, 2,52 kg e 1,64 kg rispettivamente, con una perdita media di peso di 2,48 kg/anno nel gruppo trattato in maniera intensiva¹⁸. Dall'analisi a 3 anni di follow-up,

emergeva che la riduzione della crescita è maggiore durante il primo anno, per poi diminuire durante il secondo e scomparire durante il terzo¹⁹.

Per spiegare i meccanismi che sottostanno alla disregolazione della crescita nei soggetti ADHD in trattamento con psicostimolanti, è stata formulata l'ipotesi che la condizione stessa di ADHD sia associata di per sé ad una disregolazione della crescita. La condizione di ADHD è stata associata sia a tassi di crescita diminuiti²⁰ che aumentati²¹.

Una recente revisione sugli studi longitudinali che valutano l'effetto degli stimolanti sulla crescita nei bambini, riporta un valore medio di z score dell'altezza di 0,08 (95% IC -0.01-0.17) e un valore medio di z-score del peso di 0,47 (95% IC 0.39-0.56) suggerendo che i bambini ADHD, prima del trattamento, fossero più pesanti e più alti rispetto ai parametri di riferimento²¹. Sebbene queste evidenze possano risentire di un bias del campione, potrebbero anche indicare l'esistenza di un pattern di crescita caratteristico dell'ADHD: la successiva normalizzazione dei parametri potrebbe quindi essere erroneamente interpretata come un ritardo di crescita.

Le attuali evidenze sull'ipotesi che una disregolazione della crescita sia associata alla condizione di ADHD, rimangono ancora contraddittorie non permettendo conclusioni definitive.

CONCLUSIONI

A fronte di numerose evidenze a favore di una possibile interferenza degli stimolanti sulla crescita, sono ancora tanti i punti oscuri sulla reale natura del meccanismo biologico sottostante e sui possibili mediatori e moderatori. I risultati della presente revisione supportano l'utilità di un'accurata valutazione dei parametri di crescita prima di iniziare il trattamento con stimolanti seguita da periodiche verifiche attraverso ripetute misure di peso e altezza e delle loro variazioni nel tempo (almeno 3 o 4 all'anno) nei bambini e adolescenti in trattamento con stimolanti. Particolare cautela dovrebbe essere posta nei bambini in età prescolare e, in accordo con le attuali linee guida sull'uso degli stimolanti nei bambini ADHD, la dose finale di metilfenidato dovrebbe essere raggiunta gradualmente in base alla minima dose efficace⁷.

Gli studi a lungo termine sull'uso degli psicostimolanti in età evolutiva finora condotti differiscono in disegno,

selezione e numerosità del campione, metodologia statistica. Sono pertanto necessari ulteriori studi con follow-up più lunghi e metodologia più rigorosa che tengano conto anche delle variabili discusse sopra. Il progetto ADDUCE (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects*; <http://adhd-adduce.org/>), nell'ambito dei progetti europei finanziati all'interno del Settimo Programma Quadro, attualmente in corso in quattro nazioni europee (Italia, Gran Bretagna, Germania e Ungheria) con un rigoroso follow up, consentirà di rispondere e chiarire alcuni quesiti ancora irrisolti.

Bibliografia

- 1 Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, et al. *Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:520-6.
- 2 Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. *European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13(Suppl 1):17-30.
- 3 *Guidelines for the diagnosis and pharmacological treatment of attention deficit hyper-activity disorder (ADHD) in Italian children*. Milan: SINPIA, 2002. www.aida-ti.ch/aida/IGadhdSINPIA02.pdf.
- 4 National Collaborating Centre for Mental Health 2009. *Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults: NICE clinical guideline 72*. National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 72.
- 5 Barkley RA, Macias, M. *Attention deficit hyperactivity disorder*. In: David R, ed. *Child and adolescent neurology*. 3rd Edition. New York: Blackwell 2005.
- 6 Poulton A. *Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review*. Archives of General Psychiatry 2005; 90:801-6.
- 7 Graham J, Coghill D. *Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management*. CNS Drugs 2008;22:213-37.
- 8 Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, et al. *A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects*. J Pediatr 2010;157:635-40.
- 9 Wilens T, Mccburnett K, Stein M, et al. *ADHD. Treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:10.
- 10 Findling RL, Wigal SB, Bukstein OG, et al. *Long-term tolerability of the methylphenidate transdermal system in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: a multicenter, prospective, 12-month, open-label, uncontrolled, phase III extension of four clinical trials*. Clin Ther 2009;31:1844-55.
- 11 Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, et al. *Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:520-6.
- 12 Charach A, Figueroa M, Chen S, et al. *Stimulant treatment over 5 years: effects on growth*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:415-21.
- 13 Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. *Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder accross the life-cycle*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:409-32.
- 14 Zhang H, Du M, Zhuang S, et al. *Impact of long-term treatment of methylphenidate on height and weight of school age children with ADHD*. Neuropediatrics 2010;41:55-9.
- 15 Lisska MC, Rivkees SA. *Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study*. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:711-8.
- 16 Faraone SV, Giefer EE. *Long-term effects of methylphenidate transdermal delivery system treatment of ADHD on growth*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007b;46:1138-47.
- 17 Swanson J, Lawrence L, Greenhill LL, et al. *Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:11.
- 18 The MTA Cooperative Group. *Multimodal treatment study of children with ADHD (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073-86.
- 19 Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, et al. *Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:1015-27.
- 20 Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. *Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder accross the life-cycle*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:409-32.
- 21 Faraone SV, Biederman J, Morley CP et al. *Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:994-1009.

CORRISPONDENZA

Sara Carucci, P.O. Microcitemico, via Jenner snc, 09121 Cagliari - Tel. +39 070 6093442 - E-mail: sara.carucci@gmail.com