

# **“Il punto sul Sistema Sanitario Nazionale”**

## **La ricerca biomedica**

Daniela Mariani Cerati

ANGSA

Associazione Nazionale Genitori Soggetti Autistici

[www.angsaonlus.org](http://www.angsaonlus.org)

Alla base della buona pratica in medicina sta la ricerca di base e applicata che genera la Evidence Based Medicine (EBM). Vi deve poi essere un processo di formazione continua dei medici perché non si formi un gap tra le nuove acquisizioni della EBM e la pratica clinica.

Nel campo dell'autismo (intendendo per "autismo" tutti i disturbi compresi nel gruppo F84 dell'ICD 10) la ricerca è partita con grande ritardo e non ha ancora generato una EBM, per cui mancano le radici che stanno alla base della buona pratica clinica.

Ciò nonostante, si fa un enorme uso di psicofarmaci. Questo senza la guida della sperimentazione. In mancanza di questa base la prescrizione di farmaci avviene senza linee guida, per analogia tra i sintomi che presentano le persone con autismo e quelli di altre sindromi. Purtroppo sintomi simili in contesti diversi non rispondono nello stesso modo ai farmaci. Nell'autismo l'effetto paradossale e gli effetti collaterali sono la regola e gli effetti desiderati l'eccezione.

Allo stato attuale delle conoscenze l'educazione speciale rappresenta la sola forma di compensazione dei deficit che ha dimostrato una qualche utilità. Il tutto prescindendo dalle cause e lasciando intatti i meccanismi patogeni, che nella gran parte dei casi di autismo restano sconosciuti.

Una volta sgombrato il campo dalla falsa credenza che la causa sia psicogena (la madre frigorifero) e appurato che l'autismo è sempre l'effetto di una condizione biologica, dalla Medicina ci si aspetta anzitutto che si faccia luce sulle cause biologiche della grave condizione che perdura tutto l'arco della vita.

Già ora si conoscono diverse condizioni biologiche che possono causare l'autismo, ma molti medici o non ne sono a conoscenza o ritengono non importante questo passaggio da una diagnosi sintomatica ad una diagnosi eziologica. Al contrario i cittadini, che in questo caso sono i genitori, reclamano con forza il diritto di conoscere la diagnosi delle malattie già ora note mediante l'uso degli strumenti più avanzati oggi disponibili, compreso le analisi biochimiche sulle malattie rare e quelle genetiche che i sequenziatori veloci rendono possibili e sempre meno costose, e la messa in atto di una ricerca all'altezza dei tempi per scoprirne altre. Si ribadisce la necessità di istituire e rendere disponibile per i ricercatori accreditati una banca biologica, per la creazione della quale il Ministero della salute retto dall'On.Turco aveva già destinato fondi all'Istituto Superiore di Sanità.

In attesa di terapie eziologiche mirate le famiglie chiedono che si faccia una ricerca, anch'essa all'altezza dei tempi, di farmaci sintomatici, che presentino un bilancio positivo degli effetti desiderati rispetto a quelli indesiderati.

La ricerca delle cause è il primo passo perché si possa riconoscere il meccanismo patogenetico e mettere a punto terapie causali o che comunque agiscano in profondità.

Contro lo scetticismo imperante sarebbe bene ricordare che la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo congenito sono state causa di grave disabilità mentale fino a quando non si è scoperta la condizione biologica che provocava la disabilità, per poi diagnosticarla e curarla.

Quante altre condizioni, note o ignote, potrebbero diventare curabili?

Contro lo scetticismo nei confronti di possibili terapie dei sintomi nucleari dell'autismo e non solo di quelli associati, è bene ricordare che le allucinazioni e il delirio erano incurabili fino a sessanta anni fa, quando si è scoperto il potere deliriolitico della clorpromazina.

## **Sintomi associati**

Nell'arco della vita di una persona con autismo compaiono con grande frequenza, in aggiunta ai sintomi che definiscono la sindrome, altri sintomi, che sono fonte di grande sofferenza per il paziente e per chi gli sta vicino, che ne rendono difficile la gestione e che sono spesso causa della sua istituzionalizzazione.

Tra i tanti sintomi, frequenti e invalidanti, segnaliamo i seguenti

- Insonnia
- Agitazione
- Auto ed etero Aggressività
- Distruttività
- Stereotipie
- Esplosioni di rabbia incontenibile

## **Risperidone**

Per il contenimento di questi sintomi la FDA ha approvato, il 6 ottobre 2006, il risperidone.

"FDA Approves the First Drug to Treat Irritability Associated with Autism, Risperdal" (1)

La data è storica non tanto perché il farmaco abbia cambiato la vita delle persone affette da autismo, quanto per il fatto che per la prima volta nella storia la FDA ha menzionato l'autismo, ammettendo in questo modo che l'autismo è un problema medico e che la medicina ha l'obbligo morale di occuparsene.

Ad influire sulla decisione della FDA è stato in larga misura un lavoro del 2002, che riporta una sperimentazione randomizzata controllata condotta secondo le regole universalmente accettate dalla Comunità scientifica, pubblicata sul prestigioso New England Journal of Medicine (2). Tuttavia una lettura attenta dell'articolo mostra come l'efficacia del farmaco rispetto al placebo sia modesta.

I sintomi che rispondono al farmaco nelle prime otto settimane sono le arrabbiate esagerate e immotivate (tantrums) e l'auto ed etero aggressività, mentre tutto il resto rimane invariato

Tali sintomi non scompaiono, ma diminuiscono del 25 per cento o più.

I responders nelle prime otto settimane sono il 69 per cento dei trattati col farmaco contro il 12 per cento dei trattati col placebo, vale a dire che già nelle prime otto settimane al farmaco si può attribuire un'efficacia pari al 57 per cento.

Proseguendo la sperimentazione per sei mesi, si ha la perdita dell'efficacia del farmaco in un terzo di coloro che avevano risposto positivamente nelle prime otto settimane, da cui si desume che soltanto il 40 per cento dei trattati mantiene i già deboli risultati positivi per sei mesi. Infine non si sa nulla di quanto avvenga dopo i primi sei mesi.

Questo in una condizione morbosa che dura tutta la vita, per cui nella pratica tali farmaci vengono assunti per ben più di sei mesi.

Anche Patricia Howlin, in un recente convegno a Londra (3), ha proiettato una diapositiva in cui sta scritto "Once begun medication unlikely to stop"

Queste ed altre criticità legate all'uso del risperidone nell'autismo vengono messe in rilievo da una rassegna compiuta dalla Cochrane Collaboration nel 2007 (4) di cui riporto le conclusioni:

There are limited data available from studies with small sample sizes; Long-term follow up is lacking; Further research is necessary to determine the efficacy of risperidone in clinical practice.

Che il risperidone non abbia un grande impatto sulla qualità di vita delle famiglie lo dimostra una inchiesta fatta tra i genitori dei bambini che avevano partecipato ad una sperimentazione controllata. Non c'era nessuna differenza tra il livello di soddisfazione dei genitori dei bambini trattati col farmaco rispetto ai genitori dei bambini trattati col placebo (5)

Tutti erano contenti di avere partecipato alla sperimentazione perché avevano potuto parlare con dei professionisti esperti dei problemi dei figli, avevano potuto fare domande e avere spiegazioni in merito all'autismo e ai problemi correlati.

Se il risperidone avesse procurato dei reali vantaggi nella vita quotidiana, il livello di soddisfazione dei genitori di chi aveva ricevuto il farmaco avrebbe dovuto essere molto maggiore di quello dei genitori di chi aveva ricevuto il placebo.

Quanto sopra per quanto riguarda le sperimentazioni. Ma dopo la sperimentazione clinica c'è il passo successivo: trasferire i risultati della sperimentazione alla pratica clinica nella vita reale. Le sperimentazioni di farmaci per l'autismo sono state supportate da enti governativi (NIMH) e da associazioni non profit. L'industria se ne è sino ad ora disinteressata. E' pertanto mancata quell'azione di informazione capillare che normalmente fanno gli informatori farmaceutici.

E' vero che si tratta di informazione di parte, ma è anche vero che gli informatori fanno un servizio utile e capillare e sono anche abbastanza rigorosi nell'informare i medici sulle indicazioni, le non indicazioni, le controindicazioni e gli effetti collaterali.

Mancando questo anello, che normalmente congiunge la ricerca alla pratica clinica, molti NPI o hanno ignorato tali ricerche, agendo per difetto, ossia non prescrivendo il farmaco anche nel caso di comportamenti dirompenti molto gravi e non responsivi alle strategie comportamentali, o agendo per eccesso, prescrivendo il risperidone solo per la presenza di autismo, non avendo compreso che l'indicazione non era l'autismo in quanto tale, ma i gravi sintomi di irritabilità eventualmente a questo associati.

### **Comorbilità psichiatrica**

I genitori hanno sempre segnalato che col tempo le problematiche dei figli cambiavano in quanto ai sintomi, già gravi, preesistenti, se ne aggiungevano altri, gravi e fonte di sofferenza e di difficoltà di gestione. Solo recentemente si è dato un nome a quanto i genitori da tempo segnalavano: comorbilità psichiatrica.

Le malattie psichiatriche non sono facilmente diagnosticabili nelle persone con autismo. La presentazione clinica è peculiare in chi non si sa esprimere o si esprime in modi impropri, ad esempio con comportamenti problema il cui significato va decodificato.

Ciò nonostante, un numero sempre maggiore di medici comincia a distinguere ciò che fa parte dell'autismo da ciò che è attribuibile a un disordine psichiatrico che vi si sovrappone. Questo sia in bambini e adolescenti che in adulti.

In letteratura stanno comparando molti lavori su questo tema

[Gjevik E](#) et al. (6), esaminando 71 soggetti di età compresa tra 6 e 18 anni, hanno riscontrato una o più sindromi psichiatriche associate nel 72 per cento dei casi. Queste comprendono: disturbi d'ansia, disturbo dell'attenzione con iperattività, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbi oppositivi e della condotta.

Lauren I et al (7), riassumendo precedenti ricerche, riportano che il 70 per cento circa dei bambini con autismo hanno almeno un altro disordine psichiatrico "recent research suggests that approximately 70% of children with ASD meet criteria for at least one psychiatric disorder (Leyfer et al. [2006a](#); Simonoff et al. [2008](#))"

Esprimono poi una forte preoccupazione circa la 'appropriatezza del trattamento che viene erogato al di fuori dei centri di ricerca "it is not known how clinicians providing community care tailor mental health intervention and treatment for the unique needs and clinical presentations of children with ASD"

Gli stessi autori calcano ancora di più la mano. Dopo avere espresso preoccupazione circa la capacità di trattare questi casi complessi, dicono chiaramente che tra i professionisti della salute mentale ci sono ancora idee non aggiornate sull'autismo "research on community providers' knowledge about ASD indicates that providers (including mental health professionals) hold a number of inaccurate beliefs about ASD (Heidgerken et al. 2005)".

Risultati analoghi vengono riportati in una ricerca su bambini con disturbi dello spettro autistico ad alto funzionamento, di età media di 10 anni, compiuta a Singapore (8). La comorbilità psichiatrica riguarda dal 72 all'86 per cento del campione esaminato e le patologie più frequentemente associate sono: "attention deficit/hyperactivity problems (35.2%), anxiety problems (33.8%) and affective problems (31%)"

Se esaminiamo la comorbilità psichiatrica in età adulta, la situazione peggiora ulteriormente in quanto ai problemi preesistenti se ne aggiungono dei nuovi.

Nel recente convegno, già citato (3) Howlin così sintetizza i dati della letteratura:

#### Transition to adulthood: negative aspects

- Increase in mental health diagnoses (mainly depression and anxiety)

USA: 42% of adolescents; 51% of adults

UK: 22% developing new psychiatric problems (mainly in late teens/early adulthood)

In una ricerca in corso, non ancora pubblicata, Francesco Barale, in un campione di adulti con autismo ad alto funzionamento e Asperger, ha rilevato le seguenti malattie psichiatriche (9)

- Disturbo Ansioso-depressivo
- Episodi depressivi maggiori
- Disturbi distimici e di adattamento
- Disturbi da attacchi di panico
- Disturbi bipolari
- Fobie sociali
- Disturbi di personalità paranoidei
- Disturbi di personalità ossessivo-compulsivi
- Disturbo evitante, ossessivo, paranoide
- Disturbo di personalità ossessivo, schizoide
- Disturbo schizotipico, depressivo
- Disturbo di personalità evitante, ossessivo, schizoide
- Disturbo di personalità ossessivo-compulsivo, paranoide

Sino ad ora i dati pubblicati sulla comorbilità psichiatrica hanno preso in esame le difficoltà diagnostiche e la difficoltà nello stabilire i confini tra i sintomi di altre patologie e quelli propri dell'autismo, in particolare tra tic e stereotipie e tra interessi ristretti e ripetitivi e ossessioni.

## Psicofarmaci

Pochi sono i lavori che trattano specificamente del trattamento della comorbidità psichiatrica associata allo spettro autistico, mentre parecchie recenti rassegne mettono in evidenza un largo uso di psicofarmaci da parte di persone con disturbi dello spettro autistico di ogni età.

Howlin (3) così riassume la situazione in una diapositiva del Convegno già citato

- Increase in use of medication over time
- USA study: 64% of adolescents; 88% of adults on at least one medication; 18% of adolescents, 49% of adults on 3 or more medications

Questo uso di farmaci, al di fuori della EBM e, in certi casi, contro la EBM, trapela non solo dalla letteratura scientifica, ma anche dalla stampa laica

Una categoria di farmaci che merita una analisi approfondita come esempio di scollamento tra la pratica clinica e la ricerca riguarda il consumo di SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

In USA (e presumibilmente anche in Italia) se ne fa un grandissimo consumo per le persone con autismo di ogni età.

Waters (10) parla di bilioni di dollari spesi per farmaci appartenenti alla classe degli SSRI per i soggetti con autismo (Doctors prescribe \$2.2 to \$3.5 billion worth of these drugs to treat autism, though they aren't approved for this use and there's little evidence that they work).

Nel giugno 2009 è stato pubblicato su *Archives of General Psychiatry* un articolo dal titolo: Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. (11)

L'articolo è il resoconto di una sperimentazione controllata randomizzata sul citalopram, supportata dall'NIH.

Lo studio, di buona qualità metodologica, evidenzia la non superiorità del farmaco rispetto al placebo per quanto riguarda il numero di soggetti migliorati (circa un terzo in entrambi i gruppi). Per di più si ha la comparsa di gravi effetti collaterali nel gruppo dei trattati in percentuale maggiore rispetto al gruppo placebo. Il 97 per cento di coloro che hanno assunto citalopram e l'87 per cento di coloro che hanno assunto il placebo hanno avuto un peggioramento in almeno uno dei seguenti sintomi: impulsività, iperattività, stereotipie, diminuita concentrazione e insonnia, oltre a diarrea e prurito. Il 7 per cento di coloro che hanno assunto il citalopram ha avuto anche incubi notturni.

Questi dati si commentano da soli: esiste un grande consumo di farmaci per i quali non c'è evidenza di utilità, ma, al contrario, c'è evidenza di grave danno.

Sarebbe interessante sapere se, dopo la pubblicazione dell'articolo menzionato, il consumo di detti farmaci sia diminuito.

La sensazione è che continui un totale scollamento tra i dati della letteratura seria e la pratica clinica, disancorata da qualsiasi razionalità e lontanissima dalla EBM.

D'altra parte la gravità della condizione con il conseguente bisogno di fare qualcosa e il vuoto di conoscenza e di terapie Evidence Based favoriscono l'uso di farmaci sia della medicina convenzionale che di quella alternativa, con prescrizioni off label e, verrebbe da dire, fuori dalla logica comune.

La condizione è grave. L'industria non è interessata. Di fronte a problemi gravissimi che riguardano tanta parte della società, non è un obbligo morale dell'Industria, ma dei governi, prendere atto seriamente del problema, fare emergere ciò che sino ad ora è stato sommerso e iniziare un monitoraggio dell'esistente per migliorare la situazione.

Per troppi pazienti i farmaci portano ad un peggioramento non solo del quadro generale, ma degli stessi sintomi per i quali vengono dati per cui, per il principio base della medicina "primum non nocere" spesso si deve rinunciare ai farmaci per scegliere non certo il bene, ma il male minore, che è minore soltanto in relazione al male maggiore costituito dalla grave condizione dell'autismo, aggravata dai disturbi psichiatrici e ulteriormente aggravata dai farmaci.

Allo stato attuale, in cui la prescrizione di psicofarmaci per le persone con autismo non viene concentrata in pochi centri specialistici, si rischia un avvistamento nel ciclo vizioso seguente: peggioramento dei sintomi per la comorbidità, prescrizione di farmaci, peggioramento dei sintomi per i farmaci. La frammentazione e polverizzazione della prescrizione dei farmaci non consente che qualcuno faccia tesoro dell'esperienza. Sarebbe urgente da parte dell'autorità sanitaria organizzare, così come si è fatto per l'ADHD, un monitoraggio dei farmaci per i sintomi associati e per la comorbidità psichiatrica nello spettro autistico.

Nel secolo ventunesimo sarebbe anche logico e conveniente fare ricerca per lo sviluppo di nuovi farmaci con un profilo favorevole nel rapporto beneficio-rischio sia per la comorbidità che per i sintomi nucleari dell'autismo.

**Daniela Mariani Cerati**

### **Bibliografia**

- 1) FDA U.S. Food and Drug Administration, News & Events, FDA News Release, **For Immediate Release**, P06-163, October 6, 2006, FDA Approves the First Drug to Treat Irritability Associated with Autism, Risperdal  
[www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108759.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108759.htm)
- 2) McCracken JT et al. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. N Engl J Med 2002; 347 (5): 314-321
- 3) Howlin P. Improving outcomes for adults with autism, relazione tenuta al convegno Italian Embassy Summit on Autism, 22 October 2010, London, [www.ambitalia.org.uk/Autism/Howlin.pdf](http://www.ambitalia.org.uk/Autism/Howlin.pdf)
- 4) Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24 (1): CD005040
- 5) Tierney E et al. Parent satisfaction in a multi-site acute trial of risperidone in children with autism: a social validity study. Psychopharmacology (Berl). 2007;191(1):149-57.
- 6) Gjevik E et al. Kiddie-SADS Reveals High Rates of DSM-IV Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. J Autism Dev Disord. 2010 Sep 8. DOI: 10.1007/s10803-010-1095-7 Online [www.springerlink.com/content/m24v13743257005q/fulltext.pdf](http://www.springerlink.com/content/m24v13743257005q/fulltext.pdf)
- 7) Lauren I et al. Characterizing Community-Based Mental Health Services for Children with Autism Spectrum Disorders and Disruptive Behavior Problems. J Autism Dev Disord 2010; 40:1188-1201 [www.springerlink.com/content/n52761n3n6078h41/fulltext.pdf](http://www.springerlink.com/content/n52761n3n6078h41/fulltext.pdf)
- 8) Ooi YP et al. Prevalence of behavioural and emotional problems in children with high-functioning autism spectrum disorders Aust N Z J Psychiatry. 2010 Dec 7. [Epub ahead of print]
- 9) Barale F. dati comunicati in una e mail alla scrivente l'8 settembre 2010 , non ancora pubblicati
- 10) Waters R. Forest Laboratories' Celexa Doesn't Help Children With Autism, Bloomberg 2009 June 1
- 11) King BH et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. Arch Gen Psychiatry. 2009 Jun;66(6):583-90