

Risultati di un trial a lungo termine sull'impiego di atomoxetina nella prevenzione delle recidive nell'ADHD

Results of a long-term trial of the use of atomoxetine in the relapse prevention in pediatric patients with ADHD

A. ZUDDAS¹
G. MASI²
S. MILLEPIEDI²
B. ANCILLETTA¹
P. CAVOLINA¹
M. MUCCI²
D. MICHELSON⁴
P. DONDA³
R. PINO³
G. DELL'AGNELLO³

¹ Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari; ² Istituto di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa; ³ Eli Lilly Italia; ⁴ Eli Lilly Company, Indianapolis, USA

Key words

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) • Atomoxetine • Long-Term • Relapse Prevention

Correspondence: Clinica di Neuropsichiatria Infantile
Dipartimento di Neuroscienze
Università di Cagliari, via Ospedale
119, 09124 Cagliari
Tel. 070 6093441
Fax 070 669591
E-mail: azuddas@unica.it

Summary

Objective

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is an important neuropsychological developmental disorder characterized by the presence of impaired attention, impulsivity and hyperactivity. In most cases, ADHD extends through adolescence and persists during adult age; hence, its treatment is often carried-out for long time periods. One of the drugs used to treat such disorder is atomoxetine, a selective noradrenaline re-uptake inhibitor. Acute atomoxetine efficacy has been extensively evaluated through numerous placebo-controlled trials. This study aims at testing the efficacy and safety of long-term atomoxetine use.

Methods

In this international multicentre trial, 6-15 years-old children and adolescents with a DSM-IV diagnosis of ADHD were involved.

All subjects were treated in an open-label basis for about 12 weeks with flexible-dosage atomoxetine. Patients who obtained symptom remission were randomly assigned to further 9 months of double-blind treatment with atomoxetine or placebo (Fig. 1).

During the open-label phase, 604 patients were enrolled. Of these patients, 416 were considered responders and proceeded to the extension phase of double-blind atomoxetine vs. placebo, to assess the ability of the drug to prevent relapses.

Results

Atomoxetine confirmed its efficacy in acutely improving ADHD symptoms, as shown by the statistically significant ($p < 0.001$) reduction of ADHD-RS-IV scores (Fig. 2). Of the initial 604 patients, 416 (69%) were considered responders. Atomoxetine was superior to placebo in long term in preventing relapses, which occurred significantly less in the group of patients receiving atomoxetine with respect to the group receiving placebo (Fig. 3, 4).

The effect of atomoxetine was superior to that of placebo also in some secondary outcomes, such as psychosocial functioning.

The drug's safety and tolerability were similar to those observed during acute, short-term studies (Tab. III).

Conclusions

The results of this study provide evidence of the efficacy of atomoxetine in maintenance treatment of paediatric patients affected by ADHD. The effect on psychosocial functioning as well as that obtained on core symptoms of ADHD seems to extend also in the long-term treatment period.

Introduzione

Il disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD, acronimo per l'inglese *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, normalmente utilizzato anche in Italia) è un importante disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente e si caratterizza per la presenza di inattenzione, impulsività ed iperattività motoria.

Nella maggior parte dei casi l'ADHD si protrae nell'adolescenza e persiste nell'età adulta, assumendo generalmente caratteristiche sintomatologiche differenti nel corso degli anni^{1,2} e provocando nell'individuo, in maniera continuativa, problemi di tipo relazionale, scolastico e lavorativo. Questo comporta che il trattamento dell'ADHD venga spesso effettuato per lunghi periodi di tempo. Nonostante ciò, al momento sono disponibili pochi dati derivati da studi placebo-controllati, relativi all'efficacia delle terapie a lungo termine nei pazienti con ADHD³.

Uno dei farmaci impiegati per il trattamento di tale disturbo è atomoxetina, un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina. L'efficacia in acuto di atomoxetina è stata estensivamente valutata attraverso 8 studi placebo-controllati condotti in circa 1.500 pazienti, di cui più di 1.000 erano bambini ed adolescenti⁴⁻⁸.

Inoltre, alcuni dei pazienti, sia pediatrici che adulti, sono stati seguiti in studi in aperto per vari anni per ottenere dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza del trattamento a lungo termine con atomoxetina. In particolar modo, più di 200 tra bambini ed adolescenti hanno assunto il farmaco per un periodo di tempo superiore a 3 anni. Atomoxetina si è mostrata efficace e ben tollerata. Infatti, gli effetti collaterali che più comunemente sono stati osservati, negli studi in acuto (dolore addominale, vomito, riduzione dell'appetito e sonnolenza), si sono progressivamente ridotti continuando la terapia. Ad esempio, la diminuzione dell'appetito e la riduzione del peso osservabili nelle fasi iniziali del trattamento sono state seguite da apparente normalizzazione dell'accrescimento ponderale durante il trattamento a lungo termine^{9,10}. In particolare, la lieve differenza rispetto ai valori normativi dell'accrescimento ponderale, che si osserva negli studi ad un anno dall'inizio dell'assunzione di atomoxetina, tende ad annullarsi nel tempo, con un ritorno, dopo 18 mesi di trattamento, nel range dei valori di accrescimento previsti¹¹.

L'efficacia e la tollerabilità di atomoxetina nel lungo periodo, sono state analizzate, oltre che con le valutazioni in aperto, con il presente studio, disegnato per testare la capacità del farmaco di prevenire le recidive in corso di trattamento cronico.

Pazienti e metodi

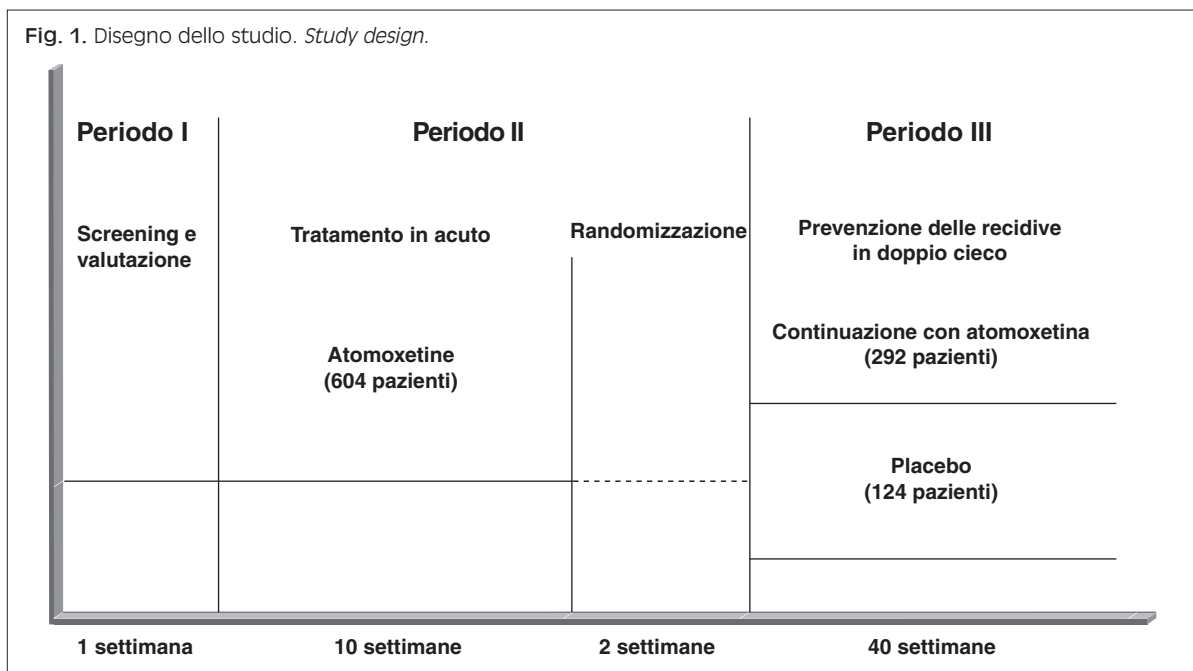
In questo trial multicentrico internazionale sono stati coinvolti 604 pazienti, arruolati in 33 centri di ricerca universitari in Europa, Sud Africa ed Australia. Nello studio sono stati inseriti bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 15 anni, affetti da ADHD, diagnosticato attraverso i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV Edition* (DSM-IV)¹². Potevano essere inclusi nel trial pazienti con un certo grado di severità della patologia, valutata mediante l'*ADHD Rating Scale-IV* (ADHD-RS-IV)¹³, il cui punteggio basale doveva essere superiore di almeno 1,5 deviazioni standard al valore normale per età e sesso.

I principali criteri di esclusione dallo studio comprendevano la presenza di concomitante psicosi o di disturbo bipolare, di patologia medica non stabilizzata o la contemporanea assunzione di sostanze psicoattive diverse dal farmaco in esame.

Dopo l'iniziale periodo di screening per valutare l'eleggibilità dei pazienti e permettere un eventuale *washout* da terapie in atto non consentite nelle fasi successive dello studio, tutti i soggetti sono stati trattati in aperto per circa 12 settimane con atomoxetina, a dosaggio flessibile, con dose iniziale di 0,5 mg/kg/die, dose target di 1,2 mg/kg/die e dosaggio massimo consentito di 1,8 mg/kg/die. Il passaggio alla fase successiva del protocollo era determinato dalla risposta dei pazienti al periodo in aperto. Infatti, soltanto i pazienti responsivi al trattamento con atomoxetina proseguivano lo studio e venivano assegnati, in maniera randomizzata, in doppio-cieco, a continuare per altri 9 mesi con il farmaco o ad assumere il placebo (Fig. 1).

I criteri di risposta, da utilizzare al termine del periodo di terapia in aperto, e quelli per valutare l'eventuale insorgenza di recidiva durante i 9 mesi di trattamento in doppio cieco erano state stabiliti a priori. In particolare, veniva considerato *responder* il paziente che aveva presentato, nelle 2 visite consecutive finali del periodo in aperto, una riduzione di almeno il 25% del punteggio totale dell'ADHD-RS-IV rispetto al valore del baseline ed un punteggio della scala *Clinical Global Impression-ADHD-Severity* (CGI-ADHD-S) 2^{14,15}.

La recidiva era invece valutata in base a due differenti definizioni. La *definizione primaria* prevedeva l'evidenza, in 2 visite consecutive durante i 9 mesi di trattamento in doppio cieco, di un ritorno del punteggio totale dell'ADHD-RS-IV al 90% del valore della scala al baseline e di un incremento del punteggio della CGI-ADHD-S di due o più punti e la *definizione secondaria* per cui un paziente era considerato recidivante se, in due visite consecutive, mostrava un aumento del punteggio dell'ADHD-RS-IV di almeno il 50% e della CGI-ADHD-S di almeno 2 punti rispetto al valore delle scale al termine del periodo di terapia in aperto.



Oltre alla ADHD-RS-IV ed alla CGI-ADHD-S, sono state utilizzate altre scale di valutazione come misure secondarie per valutare l'effetto di atomoxetina sul comportamento a scuola, sulle relazioni sociali e familiari e su eventuali comorbilità. Tali scale sono la *Conners' Parent e la Conners' Teacher Rating Scales-Revised: Short Form (CPRS-R:S; CTRS-R:S)*¹⁶, il *Child Health Questionnaire (CHQ)*¹⁷, la *Children Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)*¹⁸ e la *Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC)*¹⁹.

I dati sono stati analizzati utilizzando il metodo di Kaplan-Meier per confrontare il numero di giorni trascorsi dalla randomizzazione alla recidiva per ciascun gruppo di trattamento. Le differenze tra i trattamenti sono state analizzate con il test di Wilcoxon.

Risultati

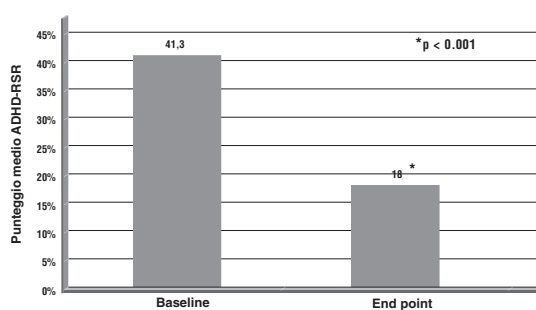
Fase acuta, in aperto: hanno partecipato a questa fase dello studio 604 pazienti, le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono descritte in Tabella I. Di essi, il 70,5% (426 pazienti) ha completato il periodo di trattamento in aperto. Atomoxetina ha confermato l'efficacia nel migliorare in acuto i sintomi del disturbo, come mostrato dalla riduzione, statisticamente significativa ($p < 0,001$) del punteggio dell'ADHD-RS-IV (Fig. 2).

Fase di prevenzione delle recidive, in doppio-cieco vs. placebo: sono entrati in questa fase dello studio 416 pazienti che sono stati randomizzati, in modo sbilanciato, a continuare la terapia con atomoxetina

allo stesso dosaggio della fase in aperto (circa l'80% dei pazienti) o ad assumere placebo (circa il 20% dei soggetti). Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nelle caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi di pazienti come mostrato in Tabella II.

Atomoxetina è risultata statisticamente superiore al placebo nel prevenire le recidive. Infatti il periodo medio di tempo prima di un'eventuale recidiva, stimato attraverso l'analisi di Kaplan Meier, è stato di $217,7 \pm 5,52$ giorni per i pazienti trattati con atomoxetina rispetto ai $146,1 \pm 7,24$ nei soggetti esposti a placebo ($p < 0,001$). Inoltre, la recidiva (considerata sia in base alla definizione primaria che alla se-

Fig. 2. Risultati del trattamento in acuto: punteggio totale ADHD Rating Scale**. *Acute treatment: ADHD Rating Scale score*



** = Il punteggio inferiore è indicativo di sintomatologia più lieve.

Tab. I. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti durante la fase del trattamento in acuto. *Clinic and demographic characteristics of the sample included in the acute, open-label phase of the study.*

Variabile, n (%)	Totale pazienti 604
Maschi	541 (89,6%)
Origine	
Caucasica	584 (96,7%)
Altre	20 (3,3%)
Pazienti naive per l'uso pregresso di stimolanti	263 (43,5%)
Precedente trattamento con stimolanti	341 (56,5%)
Sottotipo ADHD	
Iperattività/impulsività	30 (5,0%)
Disattenzione	124 (20,5%)
Combinato	450 (74,5%)
Condizioni concomitanti	
Disturbo Oppositivo Provocatorio	275 (45,5%)
Depressione	9 (1,5%)
Ansia	14 (2,3%)

condaria) si è verificata in un numero inferiore di pazienti trattati con atomoxetina rispetto a placebo (22,3% vs. 37,9%; $p = 0,002$ secondo la definizione primaria; 28,4% vs. 47,6%; $p < 0,001$ in base alla definizione secondaria) (Figg. 3, 4).

L'effetto di atomoxetina è apparso superiore a quello del placebo anche su alcune delle misure d'efficacia secondarie (ADHD-RS-IV $p < 0,001$, CGI-S $p = 0,003$, CHQ $p < 0,05$, CPRS-R:S $p = 0,016$) mentre non sono state osservate differenze significative tra farmaco e placebo nelle scale CTRS-R:S, CDRS e MASC.

Non sono emersi problemi di sicurezza o alterazioni significative dei parametri di laboratorio od elettrocardiografici. Tra gli effetti collaterali riportati da almeno il 5% dei soggetti e con differenza statistica-

mente significativa fra gruppi di trattamento, la gastroenterite e la faringite si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con atomoxetina mentre l'incremento dell'appetito si è manifestato maggiormente nei bambini e negli adolescenti esposti a placebo (Tab. III).

Conclusioni

La maggior parte degli studi effettuati per valutare l'efficacia dei trattamenti per l'ADHD, compresa atomoxetina, è stata effettuata in acuto. Ad oggi è stato pubblicato un solo studio placebo-controllato teso a valutare il mantenimento della risposta della terapia farmacologia a lungo termine³. Anche lo

Tab. II. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti durante la fase di prevenzione delle recidive. *Clinic and demographic characteristics of the sample included in the relapse prevention extension phase of the study.*

Variabile, n (%)	Atomoxetina (n = 292)	Placebo (n = 124)
Età (media \pm SD)	10,6 (2,3)	10,1 (2,3)
Maschi	261 (89,4%)	112 (90,3%)
Precedente trattamento con stimolanti	157 (53,8%)	62 (50,0%)
Sottotipo ADHD		
Iperattività/impulsività	13 (4,5%)	6 (4,8%)
Disattenzione	67 (22,9%)	26 (21,0%)
Combinato	212 (72,6%)	92 (74,2%)
Condizioni concomitanti		
Disturbo Oppositivo Provocatorio	123 (42,1%)	56 (45,2%)
Depressione	6 (2,1%)	2 (1,6%)
Ansia	8 (2,7%)	3 (2,4%)

Tab. III. Effetti indesiderati in corso di trattamento. *Adverse events emerging during the course of treatment.*

Eventi*	Atomoxetina (n = 291)	Placebo (n = 124 o 123)	Valore di p
Cefalea	37 (12,7%)	12 (9,8%)	0,506
Rinofaringite	31 (10,7%)	15 (12,2%)	0,732
Influenza	20 (6,9%)	8 (6,5%)	1,00
Gastroenterite	23 (7,9%)	3 (2,4%)	0,044
Vomito	22 (7,6%)	4 (3,3%)	0,122
Irritabilità	17 (5,8%)	4 (3,3%)	0,344
Faringite	18 (6,2%)	2 (1,6%)	0,048
Aumento dell'appetito	4 (1,4%)	8 (6,5%)	0,008
Interruzione da eventi avversi	9 (3,1%)	1 (0,8%)	0,293

* = Effetti indesiderati comuni durante il trattamento definiti come incidenza di almeno il 5% in entrambi i gruppi di trattamento.

studio MTA (*Multimodal Treatment Assessment*)²⁰, che ha fornito importanti informazioni riguardo al trattamento a lungo termine, era finalizzato alla comparazione di diverse modalità terapeutiche piuttosto che alla valutazione del mantenimento della risposta nel tempo.

Il disegno del presente studio ha permesso di ottenere dati sull'efficacia e la tollerabilità di atomoxetina sia in acuto che nel lungo periodo, con particolare riguardo alla prevenzione delle recidive. Sono state infatti confermate le evidenze, derivate da precedenti ricerche, sulla capacità del farmaco di migliorare la

sintomatologia cardine dell'ADHD durante il trattamento in acuto⁵⁻⁸ ed è stato nuovamente dimostrato come l'effetto di atomoxetina si eserciti anche sul funzionamento psicosociale dei pazienti con ADHD^{5 21}. È importante, inoltre, sottolineare come i risultati in acuto osservati in questo studio, il primo effettuato con atomoxetina in una popolazione di bambini ed adolescenti al di fuori degli Stati Uniti e del Canada, siano sovrapponibili a quelli derivati dai trials condotti in quei paesi.

Oltre a confermare precedenti indicazioni, lo studio fornisce evidenze sull'efficacia di atomoxetina nel

Fig. 3. Tempo trascorso fino alla ricomparsa della recidiva stimato secondo la definizione primaria di recidiva. *Time to relapse based on the primary definition of relapse.*

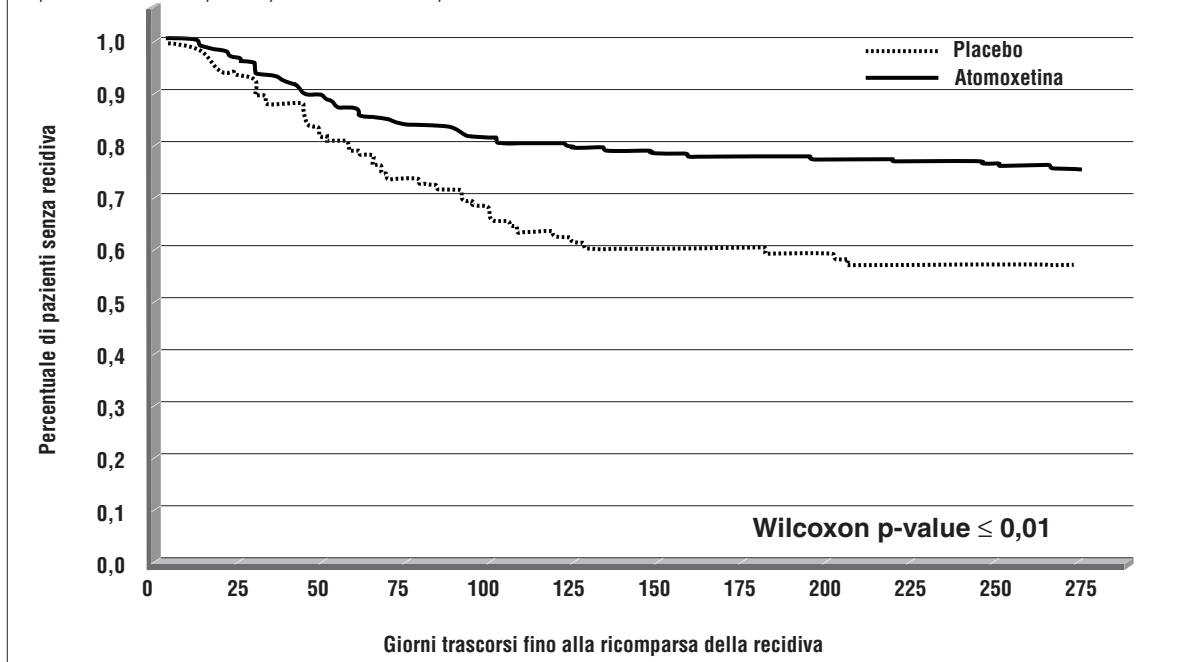
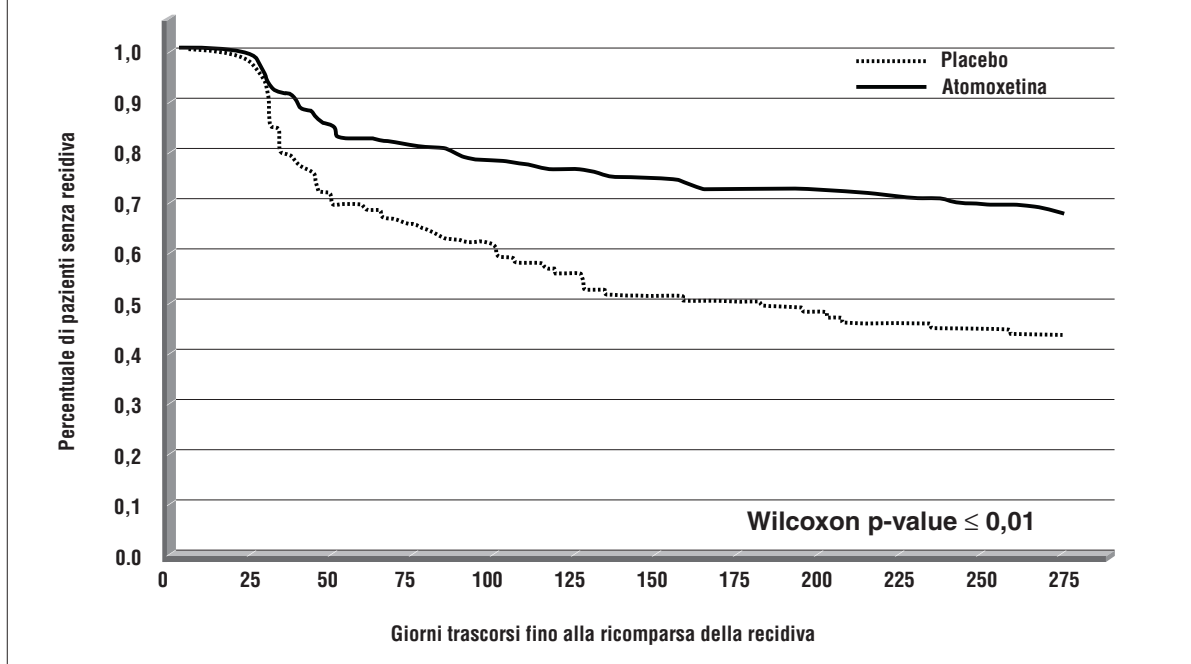


Fig. 4. Tempo trascorso fino alla ricomparsa della recidiva stimato secondo la definizione secondaria di recidiva. *Time to relapse based on the secondary definition of relapse.*



mantenimento della risposta clinica per periodi di tempo prolungati in pazienti pediatrici affetti da ADHD. Infatti, le recidive si sono verificate in un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con atomoxetina rispetto a placebo e dopo un periodo di tempo significativamente superiore. Anche l'effetto sul funzionamento psicosociale, così come quello sui sintomi cardine dell'ADHD,

sembra protrarsi nel corso della terapia a lungo termine.

I risultati di questo studio, che indicano il mantenimento della risposta clinica nel periodo di 9 mesi successivo alle prime 12 settimane di terapia con atomoxetina, avvalorano la pratica di continuare il trattamento farmacologico nei pazienti con ADHD che rispondono positivamente ad un ciclo terapeutico iniziale.

Bibliografia

- Klein RG, Mannuzza S. *Long-term outcome of hyperactive children: a review.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1991;30:383-7.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV. *Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type.* Am J Psychiatry 2000;157:816-8.
- Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, Janols LO, Thernlund G, Hagglof B, et al. *Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Arch Gen Psychiatry 1997;54:857-64.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. *Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder.* Am J Psychiatry 1998;155:693-5.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. *Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study.* Pediatrics 2001;108:e83.
- Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. *Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, placebo-controlled study.* Am J Psychiatry 2002;159:1896-901.
- Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, et al. *Efficacy of atomoxetine vs. placebo in school age girls with ADHD.* Pediatrics 2002;10:e75.
- Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. *Once-Daily Atomoxetine Treatment for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Including an Assessment of Evening and Morning Behavior: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Pediatrics 2004;114:e1-8.
- Wernicke JF, Kratochvil CJ. *Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD.* J Clin Psychiatry 2002;63:S50-5.
- Spencer TJ, Ruff DR, Feldman PD, Michelson D. *Long-term effects of atomoxetine on growth in children and adolescents with ADHD.* Presented at European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), September 20-24, 2003.

- ¹¹ Michelson D, Spencer T, Bangs M, Zhang MS, Ruff D, Gao H, et al. *Developmental outcomes of long-term atomoxetine treatment in ADHD*. Scientific Proceedings of 51 Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2004;98.
- ¹² American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- ¹³ DuPaul GJ, Power TJ. *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. New York: The Guilford Press 1988;80.
- ¹⁴ Guy W. *ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*. Bethesda (MD): US Dept of Health, Education and Welfare 1976.
- ¹⁵ National Institute of Mental Health (NIMH). *Psychopharmacol Bull* 1985;21:839-43.
- ¹⁶ Conners CK. *Conners'rating scales-revised, technical manual*. Toronto: MultiHealth Systems Inc 1997.
- ¹⁷ Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. *The CHQ User's Manual. First Edition*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center 1996.
- ¹⁸ Poznanski E, Mokros HB. *Children's Depression Rating Scale, Revised*. Los Angeles: Western Psychological Services 1999.
- ¹⁹ March JS, Parker JD, Sullivan K, Stallings P, Conners CK. *The multidimensional anxiety scale for children (MASC): factor structure, reliability, and validity*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:554-65.
- ²⁰ MTA Cooperative Group. *A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073-86.
- ²¹ Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Zuddas A, Becker K, Bouvard M, et al. *A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13:249-57.