

Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD): le tappe per un uso razionale dei farmaci

Riassunto

Il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD, dall'inglese *attention deficit hyperactivity disorder*) è un disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da inattenzione e impulsività/iperattività. La prevalenza riportata in letteratura di questa sindrome è stimata tra il 2 e il 4%. La diagnosi si basa sull'osservazione clinica e sulla raccolta di informazioni fornite da fonti multiple. La terapia necessita un approccio multimodale che combina interventi psicosociali con terapie mediche. Per garantire l'uso appropriato del farmaco di scelta, il metilfenidato, viene istituito un registro nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco. Il registro è stato sviluppato sulla base di un protocollo realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare.

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a childhood neuropsychiatric developmental disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsiveness.

In literature, prevalence of the syndrome is estimated between 2% and 4% of school-age children. Diagnosis is based on clinical observation and collection of information coming from several sources. The treatment approach is multimodal and consists in the association of stimulant medication and/or behaviour therapy. In order to manage the appropriateness of use of the drug of election, methylphenidate, an Italian national registry will be implemented by the National Health Institute and the Italian Medicines Agency (AIFA). The register has been created on the basis of a protocol prepared by a multidiscipline working group.

Scenario

Il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD) è una patologia neuropsichiatrica ad esordio in età evolutiva, caratterizzata da inattenzione, impulsività e iperattività.

Nel nostro paese la prevalenza del disturbo è stimata tra il 2-4% della popolazione in età scolare; quella delle forme particolarmente gravi (Disturbo Ipercinetico della classificazione ICD-X dell'OMS) è stimata nell'1% della popolazione in età scolare.

Il disturbo può presentarsi con differenti manifestazioni cliniche e può compromettere numerose tappe dello sviluppo e dell'integrazione sociale del bambino predisponendolo ad una patologia psichiatrica o ad una condizione di disagio sociale. Sulla base di evidenze neuropsicologiche, genetiche e neuro-radiologiche è oggi giustificata la definizione psicopatologica dell'ADHD quale disturbo neurobiologico che si manifesta come alterazione nell'elaborazione delle risposte agli stimoli ambientali. La sintomatologia è in relazione alla qualità dell'integrazione scolastica e familiare.

L'ADHD è una condizione molto complessa e variabile dal punto di vista clinico; il suo trattamento necessita dell'intervento multidisciplinare di specialisti, con la collaborazione tra pediatra, genitori e insegnanti guidati da neuropsichiatri e psicologi. Nonostante i progressi fatti nella valutazione, diagnosi e trattamento dei pazienti affetti da ADHD, la gestione di questo disordine rimane ancora controversa. Le opinioni differenti e contrastanti riguardo l'ADHD hanno causato confusione nelle famiglie, nei medici e negli educatori. Il dibattito ha posto l'attenzione sulla necessità di diagnosticare e trattare il disordine in modo specifico.

“Le opinioni differenti e contrastanti riguardo l'ADHD hanno causato confusione nelle famiglie, nei medici e negli educatori”

Il percorso del metilfenidato in Italia

Negli ultimi anni negli Stati Uniti l'impiego di psicostimolanti, tra cui metilfenidato e amfetamine, per il trattamento farmacologico dell'ADHD, ha sollevato un forte dibattito incentrato principalmente sulla facile reperibilità e frequente prescrizione di queste sostanze, oltre che su un loro potenziale abuso. Negli USA la diagnosi di ADHD viene formulata dal medico di base e il primo approccio è quello farmacologico; ne consegue che ad un alto tasso di diagnosi, spesso errate, siano associati trattamenti inappropriati. Nel contesto europeo, invece, l'approccio all'ADHD è multidisciplinare e la terapia farmacologica viene riservata ai casi gravi e nell'ambito di un programma multimodale (psicoterapia e farmacoterapia).

Il metilfenidato è utilizzato nel trattamento di pazienti affetti da disturbi dell'attenzione con o senza iperattività e da narcolessia (incontrollabile desiderio di dormire o improvvisi attacchi di sonno profondo). Questo farmaco è uno stimolante centrale, variante dell'amfetamina, e come tale appartiene ai farmaci d'abuso regolamentati dal DPR 309/90, recentemente modificato dalla Legge 21/02/2006 n. 49. Si tratta di un medicinale messo a punto negli anni '50 e registrato nel 1958 in Italia con il nome commerciale di Ritalin®, che nel 1989 è stato sospeso dal commercio con decisione autonoma della ditta produttrice (Ciba-Geigy).

Nell'ottobre del 2000 la Commissione Unica del Farmaco (CUF), su richiesta di Società rappresentanti la Pediatria di Base e la Neuropsichiatria Infantile, ha invitato la ditta Novartis, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), a presentare richiesta per la reintroduzione sul mercato italiano del metilfenidato. La Novartis ha accettato dando disponibilità per una nuova registrazione e commercializzazione del prodotto.

Nel settembre del 2001 la CUF ha deliberato la reintroduzione in Italia del farmaco, vincolandola alla predisposizione di un piano terapeutico per la sua prescrizione nei centri specializzati in collaborazione con le Regioni, in modo tale da garantire la massima tutela dei bambini potenzialmente trattati mediante un uso razionale del farmaco.

Alla fine del 2002 la Direzione Generale dei Farmaci ha attivato la procedura per la nuova autorizzazione all'immissione in commercio per il Ritalin® con le indicazioni terapeutiche di disturbo dell'attenzione con iperattività e narcolessia.

Nel marzo 2003 si è svolta a Cagliari la Conferenza Nazionale di Consenso sull'ADHD, a cui hanno partecipato tutti i rappresentanti delle Società Scientifiche interessate, delle associazioni dei genitori e dei servizi preposti alla presa in carico dei pazienti con disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva; sono stati messi in luce i punti cruciali per utilizzare tutti gli strumenti terapeutici esistenti, per ottimizzare il trattamento dei soggetti affetti da questa sindrome.

Nell'arco del 2004 le procedure di reintroduzione in commercio del Ritalin® sono state portate avanti da parte della Novartis. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approntato un nuovo schema di decreto all'AIC e ha contrattato il prezzo della specialità medicinale, dispensabile dal Servizio Sanitario Nazionale.

Per facilitare la definizione di un valido percorso terapeutico, comprendente l'uso del metilfenidato, è stato istituito e predisposto un registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'AIFA, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di

Trento e Bolzano e il Ministero della Salute. Il 28 giugno 2004 è stato istituito un Comitato scientifico, nell'ambito di questa collaborazione tra AIFA, Ministero e ISS, incaricato di predisporre il Registro Nazionale dell'ADHD.

I lavori del Comitato si sono conclusi con:

- la stesura del protocollo del Registro;
- la definizione delle procedure operative;
- la lista dei Centri clinici accreditati alla diagnosi e alla terapia dell'ADHD identificati dalle singole Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano (Centro di riferimento);
- la predisposizione informatica del Registro.

“Per facilitare la definizione di un valido percorso terapeutico, comprendente l'uso del metilfenidato, è stato istituito e predisposto un Registro Nazionale”

Il progetto del Registro

Il Registro vincola la prescrizione del metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro di Riferimento. Il protocollo prevede che la terapia con metilfenidato debba essere iniziata dal neuropsichiatra infantile e la prima prescrizione debba avvenire presso il Centro di Riferimento indicato dalla Regione. Il piano terapeutico, personalizzato per ogni bambino, prevede il controllo clinico da parte del neuropsichiatra infantile del Centro di Riferimento dopo una e quattro settimane di terapia per la valutazione di efficacia e tollerabilità. Qualora venga deciso di mantenere la terapia saranno programmati controlli clinici dopo i primi cinque mesi e, successivamente, almeno ogni sei mesi. Il piano terapeutico deve riportare la durata prevista del trattamento (massimo sei mesi, rinnovabili). La valutazione dei periodi intermedi sarà effettuata dal neuropsichiatra infantile delle strutture territoriali in collaborazione con il pediatra di famiglia. In questi controlli intermedi, il neuropsichiatra infantile delle strutture territoriali o il pediatra possono effettuare la prescrizione del farmaco, attenendosi a quanto previsto dal Piano Terapeutico del Centro di Riferimento che dovrà accompagnare (in copia) la ricetta. Almeno una volta all'anno il trattamento farmacologico sarà interrotto per verificare la possibilità di continuare il trattamento della sindrome con la sola terapia psico-comportamentale.

Il quadro clinico sarà monitorato attentamente per verificare intensità dei sintomi, compromissione globale, eventuale comorbidità e/o comparsa di complicanze, efficacia e tollerabilità degli interventi terapeutici.

L'ISS è responsabile della qualità e veridicità dei dati presenti nel database centrale e presso i Centri di Riferimento Regionali. I dati relativi ad ogni bambino iscritto nel Registro saranno immessi sul modulo di arruolamento e di follow-up presenti su un'area protetta del portale dell'Istituto, attraverso cui i centri, i servizi territoriali di neuropsichiatra infantile e i pediatri potranno accedere tramite un accesso riservato (www.iss.it/adhd/).

Ad oggi l'unico modo per poter usufruire del metilfenidato è costituito dall'importazione dall'estero tramite il Servizio di Farmacia di Aziende Ospedaliere, ASL, IRCCS e Centri Specializzati

previa autorizzazione dell'AIFA (Decreto 11 febbraio 1997) e successiva dispensazione ai pazienti in regime di day-hospital dopo consenso informato scritto dei genitori, illustrato anche al bambino in maniera adeguata alla sua età.

Tale percorso prescrittivo espone a maggiori rischi circa il reale controllo della terapia e ad eventuali casi di abuso.

L'obiettivo del Registro è di armonizzare la gestione globale dei pazienti affetti da ADHD, tramite la rete dei neuropsichiatri e dei centri di riferimento regionali coordinati dall'ISS. L'operato della rete potrebbe essere poi esteso alle altre patologie neuropsichiatriche per promuovere la salute mentale di bambini e adolescenti. Considerato, infatti, l'uso di psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti per una vasta gamma di condizioni cliniche, sono necessari strumenti che permettano un monitoraggio a più lungo termine e su più vasta scala nella popolazione pediatrica, per migliorare il profilo di sicurezza di tali farmaci.

Il percorso diagnostico terapeutico

L'istituzione del Registro facilita la possibilità di effettuare la prescrizione del metilfenidato.

In accordo con quanto formulato dalla Consensus Conference di Cagliari, infatti, il percorso diagnostico terapeutico è delineato dai seguenti punti contemplati nel Registro:

- la diagnosi di ADHD deve basarsi sulla classificazione del DSM-IV* per una valutazione accurata del bambino, condotta da operatori della salute mentale dell'età evolutiva con specifiche competenze sulla diagnosi e terapia dell'ADHD e sugli altri disturbi che possono mimarne i sintomi (diagnosi differenziale) o che possono associarsi ad esso (comorbidità). Tale valutazione deve sempre coinvolgere oltre al bambino, i suoi genitori e gli insegnanti: devono essere raccolte, da fonti multiple, informazioni sul comportamento e la compromissione funzionale del bambino, e devono sempre essere considerati sia i fattori culturali che l'ambiente di vita. Già a partire dal percorso diagnostico è essenziale la partecipazione e comunicazione del pediatra di famiglia, referente per la salute del bambino.

*Il DSM-IV opera classificazioni ampiamente compatibili con quelle proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nella XI revisione della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari correlati (ICD XI).

- L'ADHD va considerato come una malattia cronica con picco di prevalenza in età scolare. Scopo principale degli interventi terapeutici svolti dagli operatori dell'età evolutiva deve essere quello di migliorare il benessere globale

(la salute) del bambino. In particolare gli interventi terapeutici sono tesi a: migliorare le relazioni interpersonali con genitori, fratelli, insegnanti e coetanei; diminuire i comportamenti dirompenti e inadeguati; migliorare

Box

I FARMACI PER L'ADHD

La terapia

Le modalità terapeutiche per l'ADHD sono quella comportamentale, con vari interventi psicosociali, e quella farmacologica. Secondo la maggior parte degli autori il metilfenidato rappresenta oggi il farmaco di scelta.

I disturbi della condotta, dell'apprendimento e dell'interazione sociale richiedono invece interventi psicosociali, ambientali e psicoeducativi, centrati sulla famiglia, sulla scuola e sui bambini.

Gli psicostimolanti: metilfenidato

Gli psicostimolanti sono considerati la terapia più efficace per l'ADHD e il metilfenidato è il farmaco di cui, fino ad oggi, è stata raccolta la maggiore esperienza.

Gli psicostimolanti agiscono sui trasportatori per le monoamine: il metilfenidato modula soprattutto la quantità di dopamina, e di noradrenalina, presente nello spazio inter-sinaptico. Potenzia una trasmissione dopaminergica deficitaria e attenua uno stato di iperattività dopaminergica. È in grado di migliorare l'inibizione delle risposte, la memoria di lavoro e i processi di discriminazione degli stimoli.

• Farmacocinetica e farmacodinamica

Nei bambini, il picco delle concentrazioni ematiche è raggiunto dopo circa 2 ore dalla somministrazione orale, con una durata di azione di 1-4 ore e una emivita di 2-3 ore. La relazione dose/risposta del farmaco è molto variabile, ed è associata alla fase di incremento dei livelli ematici del farmaco così che il dosaggio deve essere individualizzato. Nei paesi in cui il farmaco è in commercio, è disponibile in compresse da 5-10-20 mg; negli USA anche in capsule a rilascio lento da 20 mg. In considerazione del profilo cinetico e dinamico, è necessario somministrare più dosi giornaliere. Alla sospensione, alcuni bambini possono mostrare un effetto *rebound* con

esacerbazione dei disturbi comportamentali, effetto che può essere prevenuto con uno schema terapeutico con un dosaggio maggiore al mattino seguito da dosi inferiori durante la giornata, o usando formulazioni a rilascio controllato.

• Efficacia

I risultati di alcuni studi clinici controllati hanno evidenziato che il metilfenidato è efficace in circa il 70% dei bambini con ADHD. L'effetto terapeutico è rapido. Una settimana di trattamento è in genere sufficiente per ottenere benefici valutabili anche in ambito scolastico: aumento dell'attenzione, della capacità di portare a termine i compiti assegnati, oltre ad una riduzione dell'impulsività, della distrazione e delle interazioni interpersonali conflittuali. Negli studi finora condotti è stato notato che la stessa dose di metilfenidato può tuttavia produrre in bambini con ADHD cambiamenti in positivo, in negativo o nulli, in base al metodo di valutazione usato. Questo paradosso evidenzia l'eterogeneità dei metodi di valutazione finora utilizzati nelle sperimentazioni cliniche, che vanno da una soggettiva percezione di miglioramento da parte dei genitori, a valutazioni cliniche ambulatoriali, fino all'analisi del rendimento scolastico del bambino. Circa il 30% dei bambini con ADHD non risponde al metilfenidato. I fattori che sembrano limitare l'efficacia del farmaco sono: la predominanza di ansia e depressione nel quadro sintomatologico (sintomi che nei bambini con ADHD il metilfenidato migliora), la concomitanza di lesioni organiche e neuroevolutive, e la presenza di condizioni socioeconomiche ed ambientali sfavorevoli. Tutti elementi che conducono anche alla difficoltà ed eterogeneità della definizione diagnostica di

questa sindrome. Mentre l'efficacia nel breve periodo è ben documentata, pochi sono stati finora gli studi che hanno analizzato gli effetti a lungo termine del metilfenidato. I risultati ottenuti non hanno evidenziato nei pazienti trattati un miglior inserimento sociale o il raggiungimento di più alti livelli di scolarità rispetto ai controlli. Ne consegue che le evidenze a tutt'oggi disponibili supportano l'uso del farmaco solo per un periodo di breve durata e nell'ambito di una terapia non solo farmacologica.

• Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più comuni degli psicostimolanti e del metilfenidato in particolare sono diminuzione di appetito, insonnia e irritazione gastrointestinale: l'insonnia può essere prevenuta evitando le somministrazioni serali, la mancanza di appetito e i disturbi gastrointestinali somministrando il farmaco dopo i pasti. Quando il farmaco è somministrato correttamente, cefalea e dolori addominali sono rari, temporanei e raramente impongono la modifica o la sospensione della terapia. Rare, seppur documentate, sono la neutropenia e l'eosinofilia.

In individui predisposti, possono verificarsi o peggiorare movimenti involontari, tic e idee ossessive. In alcuni bambini, possono indurre variazioni rapide del tono dell'umore con aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, eccessiva euforia, irritabilità, tristezza (disforia). Nei bambini, dosi elevate di farmaco possono indurre, paradossalmente sedazione e diminuzione delle capacità di apprendimento. Nei bambini l'abuso e la dipendenza sono praticamente inesistenti. Diversi studi mostrano peraltro che adolescenti con ADHD in terapia con psicostimolanti dall'infanzia presentano minore incidenza di abuso di

le capacità di apprendimento scolastico; aumentare le autonomie e l'autostima; migliorare l'accettabilità sociale del disturbo e la qualità della vita dei bambini affetti. I genitori devono essere informati, in modo compren-

sibile ed esaustivo, della natura del disturbo e delle specifiche modalità educative, delle diverse strategie terapeutiche possibili, dei Centri di Riferimento per la malattia e delle Associazioni delle famiglie.

sostanze psicotrope rispetto ad adolescenti che, da bambini, non avevano ricevuto alcun trattamento farmacologico per ADHD. Possibili effetti sull'accrescimento staturale-ponderale sono stati segnalati nei trattamenti prolungati ma sono necessari studi con follow-up più lungo, standardizzati per stadio puberale e con valutazione accurata dei parametri auxologici.

Il metilfenidato può interferire con l'effetto dei farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (sedativi, anti-convulsivanti ed antidepressivi). Richiede inoltre cautela l'uso concomitante di decongestionanti nasali che contengono stimolanti (quali la pseudoefedrina): l'effetto additivo può dar luogo a tachicardia e palpitazioni. I soggetti in trattamento con psicostimolanti sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari. Il rischio è in funzione diretta dell'età: minore nei bambini, maggiore negli adolescenti e negli adulti. È necessario sottoporre tutti i soggetti a ECG e valutazione cardiologica prima dell'inizio della terapia e, periodicamente, nel corso del trattamento.

I farmaci non-psicostimolanti (noradrenergici)

Numerosi farmaci, in grado di bloccare in maniera più o meno selettiva la ricaptazione della noradrenalina, sono efficaci nella terapia dell'ADHD. Il sistema noradrenergico modula la funzione di numerose aree cerebrali coinvolte nei meccanismi di vigilanza, allerta ed attenzione. I farmaci in grado di modulare la funzione noradrenergica sono: antidepressivi triciclici, agonisti alfa-2 adrenergici, bloccanti selettivi del *reuptake* della noradrenalina. Alcuni di tali farmaci presentano però minore tollerabilità (desipramina: effetti anticolinergici e rischio di cardiotoxicità), tolleranza agli effetti

terapeutici dopo alcuni mesi (clonidina). Altri (ad es. atomoxetina, non in commercio in Italia) hanno dimostrato efficacia e tollerabilità simile agli psicostimolanti, senza potenziale d'abuso.

Atomoxetina

L'EMA ha recentemente approvato con procedura di mutuo riconoscimento l'atomoxetina, un inibitore selettivo del *reuptake* della noradrenalina per la terapia dell'ADHD in bambini al di sopra dei 6 anni di età, adolescenti e adulti.

L'atomoxetina è stata dapprima introdotta sul mercato negli USA nel novembre del 2002 e poi successivamente nel Regno Unito nel maggio del 2004.

L'efficacia dell'atomoxetina è stata valutata attraverso 8 studi controllati verso placebo condotti in circa 1500 pazienti, di cui più di 1000 erano bambini e adolescenti. Alcuni dei pazienti, sia pediatrici che adulti, sono stati seguiti in studi in aperto per vari anni (periodo di tempo superiore a 3 anni) per ottenere dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza del trattamento a lungo termine. Ad oggi non vi sono chiare evidenze circa l'efficacia a lungo termine e all'effettiva necessità di un trattamento protratto oltre i 3-6 mesi.

Riguardo la sicurezza del farmaco va sottolineato che, nel corso del 2005, sia l'EMA che la Food and Drug Administration (FDA) hanno allertato il personale medico e i pazienti circa l'aumentato rischio di pensieri suicidari in bambini e adolescenti in terapia con l'atomoxetina. L'incremento del rischio suicidario è stato identificato in una meta-analisi di alcuni trial della durata da sei a diciotto settimane. Lo studio ha dimostrato che lo 0,4% dei bambini trattati con atomoxetina manifesta pensieri suicidari mentre in quelli trattati con placebo non si è registrato nessun caso del

genere. Un'analisi simile è stata eseguita anche tra adulti con ADHD o con depressione: in questi soggetti non si è avuto incremento di comportamenti autolesionistici. Le autorità regolatorie hanno deciso di far inserire nella scheda tecnica del prodotto le avvertenze aggiornate sul rischio di ideazione e comportamento suicidario, per richiamare l'attenzione sul fatto che i ragazzi che stanno iniziando la terapia a base di atomoxetina devono essere controllati attentamente per monitorare eventuali manifestazioni anomale del comportamento, pensieri suicidari o peggioramenti del quadro clinico psichiatrico.

Particolare attenzione va anche rivolta agli effetti cardiovascolari che possono essere indotti dal farmaco. L'FDA ha recentemente chiesto ai produttori di farmaci stimolanti utilizzati nel trattamento dell'ADHD di aggiungere un nuovo avvertimento sugli effetti avversi per il sistema cardiovascolare mentre ha respinto le raccomandazioni segnalate da un gruppo di esperti favorevoli al "black box" riguardante il possibile rischio di morte improvvisa (*sudden death*): questa informazione è stata inserita nelle avvertenze generali del farmaco. L'FDA aveva inviato nel maggio 2006 una lettera direttamente agli sponsor per rinforzare le precauzioni per l'uso. Da parte di una nota casa produttrice è stato prodotto e aggiunto un nuovo avviso circa i rischi di eventi cardiovascolari e psichiatrici prodotti da atomoxetina nel trattamento dell'ADHD. È possibile che il rischio riferito a questo farmaco rifletta le differenze nel meccanismo d'azione dell'atomoxetina.

È chiaro che, una volta disponibile in Italia, anche questo farmaco verrà sottoposto alle stesse procedure di erogazione e monitoraggio (il registro) del metilfenidato.

- Ogni intervento va adattato alle caratteristiche del soggetto in base all'età, alla gravità dei sintomi, ai disturbi secondari, alle risorse cognitive, alla situazione familiare e sociale. Gli interventi psicologici prevedono il lavoro con il paziente, con i genitori e con gli insegnanti. Gli interventi psico-comportamentali sono adeguati per le forme di ADHD in età prescolare, per le forme meno gravi o con prevalenza del deficit di attenzione, per le forme senza grave impulsività, aggressività o disturbi della condotta o quando esista indisponibilità della famiglia o del soggetto anche all'intervento farmacologico. Sono particolarmente opportuni in presenza di disturbi dell'apprendimento e di disturbi d'ansia.
- L'eventuale intervento farmacologico dovrebbe essere intrapreso solo se indicato da un neuropsichiatra infantile, in accordo con le evidenze riconosciute dalla comunità scientifica internazionale e tenuto conto degli aspetti psicologici e sociali del bambino e della sua famiglia. Tale intervento va sempre discusso con i genitori e spiegato al bambino in maniera adeguata al suo livello cognitivo, presentandolo come un ausilio agli sforzi intrapresi e non come la soluzione "automatica" dei problemi, con attenta valutazione delle implicazioni psicologiche della somministrazione del farmaco. La prescrizione farmacologica deve essere sempre preceduta da un consenso informato firmato dai genitori o dai tutori legali. Gli psicostimolanti (e il metilfenidato in particolare) sono i farmaci di prima scelta quale parte di un piano multimodale di trattamento per bambini con forme gravi e invalidanti di ADHD.
- Dopo aver considerato le possibili controindicazioni, gli effetti indesiderati e le possibili alternative farmacologiche e non, la terapia con metilfenidato deve essere iniziata dal neuropsichiatra infantile dopo aver valutato tutte le informazioni disponibili e sentiti gli altri operatori sanitari e sociali (psicologo, pediatra di famiglia, assistente sociale, ecc.) che si prendono cura della salute del bambino e della sua famiglia. **bf**

Gruppo di lavoro multidisciplinare sul metilfenidato

- A. Addis (Agenzia Italiana del Farmaco, Roma)
 D. Besana (Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Infantile Arrigo, Alessandria)
 M. Bonati (Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano)
 C. Calzone (Ospedale Matera)
 A. Costantino (Neuropsichiatria Infantile Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e R. Elena, Milano)
 P. Curatolo (Neuropsichiatria Infantile, Università Tor Vergata, Roma)
 A. Loizzo (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 N. Martini (Agenzia Italiana del Farmaco, Roma)
 G. Masi (Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris, Pisa)
 P. Panei (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 P. Popoli (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 P. Rossi (Agenzia Italiana del Farmaco, Roma)
 P.L. Tucci (Federazione Italiana Medici Pediatri, Firenze)
 S. Vella (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 A. Zuddas (Neuropsichiatria Infantile Università Cagliari)

Bibliografia di riferimento

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC, 1994.
2. American Academy of Pediatrics. Diagnostic evaluation of the child with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158-70.
3. American Academy Child & Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the use of stimulant medication in children, adolescent and adults. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 2002; 41: 26S-49.
4. Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Linee-guida per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva. Diagnosi e la terapia farmacologica (Masi G, Zuddas A, eds). *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* 2004; 24 (Suppl. 1): 41-87.
5. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl. 1): I-7-I-30.
6. World Health Organisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, 10th revision. Geneva: World Health Organisation; 1992.
7. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PJ, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-33.
8. Besoli G, Venier D. Il disturbo di attenzione con iperattività: indagine conoscitiva tra i pediatri di famiglia in Friuli-Venezia Giulia. *Quaderni acp* 2003; X: 8-9.

9. Gallucci F, Bird HR, Berardi C, Gallai V, Pfanner P, Weinberg A. Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1051-8.
10. Marchini L, Puzzo F, Pirella A, et al. Se non sta fermo solo in USA scatta la ricetta. *Occhio Clinico Pediatria*; 4: 12-4.
11. Corbo S, Marolla F, Sarno V, Torrioli MG, Vernacotola S. Prevalenza dell'ADHD in bambini seguiti dal Pediatra di Famiglia. *Medico e Bambino* 2003; 1: 22-5.
12. Ciotti F. La sindrome ipercinetica "pura" fra gli alunni nel territorio cesenate. *Quaderni acp* 2003; X: 18-20.
13. Sarno V. Il pediatra alle prese con i problemi psico-relazionali: uno studio pilota. *Medico e Bambino* 2003; 1 (suppl.): 9-12.
14. Camerini GB, Coccia M, Caffo E. Il Disturbo da Deficit dell'Attenzione-Iperattività: analisi della frequenza in una popolazione scolastica attraverso questionari agli insegnanti. *Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza* 1996; 63: 587-94.
15. Masi G, Mugnaini D, Brovedani P, et al. Teacher reports of ADHD symptoms in Italian children at the end of first grade. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 419-26.
16. Zuddas A, Marzocchi GM, Oosterlaan J, Cavolina P, Ancilletta B, Sergeant JA. Factor structure and cultural aspects of Disruptive Behaviour Disorders symptoms in Italian children. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 420-8.
17. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advance in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 65-99.
18. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2000; 3: 617-28.
19. Richters JE, Arnold LE, Jensens PS, et al. NIMH collaborative multisite, multimodal treatment study of children with ADHD; I. Background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 987-1000.
20. Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Linee-guida per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva. II. Trattamento cognitivo-comportamentale (Chiarenza G, Bianchi E, Marzocchi GM, eds). *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* 2004; 24 (Suppl 1): 89-107.
21. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 780-8.
22. Santosh PJ, Taylor E. Stimulant drugs. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 (Suppl. 1): 27-43.
23. Seeman P, Madras BK. Mechanism of drug action. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 386-96.
24. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2004; 113: 754-61.
25. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004; 113: 762-9.
26. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder across the life-cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 409-32.
27. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 2003; 111: 97-109.
28. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 195-211.
29. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003; 111: 179-85.
30. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999; 104: e20.
31. Buitelaar J, Danckaerts M, Gillberg C, et al. A prospective, multi-center, open-label assessment of atomoxetine in non-North-American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 249-57.
32. Kratochvil CJ, Heligenstein JH, Dittman R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 776-84.
33. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T, Atomoxetine Study Group. Atomoxetine treatment of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108: E83.
34. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts MJ, et al. Relapse prevention in patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 896-904.
35. MTA Cooperative Group. A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
36. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1088-96.
37. Conners CK, Epstein JN, March JS, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative analysis. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 2001; 40: 159-67s.
38. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 693-5.
39. Michelson D, Faries DE, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescent with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose response study. *Pediatrics* 2001; 108: e83.
40. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1896-901.
41. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, et al. Efficacy of atomoxetine vs placebo in school age girls with ADHD. *Pediatrics* 2002; 10: e75.
42. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with ADHD, including an assessment of evening and morning behaviour: a double blind, placebo controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114: e1-8.