

La reintroduzione del Metilfenidato in Italia: il ruolo dei centri regionali e del registro nazionale.

Dott.ssa ALDO SCABAR
IRCCS Burlo - Trieste

La Consensus Conference italiana sulla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione, svoltasi a Cagliari nel marzo 2003, aveva richiamato l'attenzione sulla necessità di poter disporre di tutti gli strumenti terapeutici esistenti, di comprovato beneficio.

Nei mesi successivi, la Commissione Unica del Farmaco (CUF), ha riclassificato il **METILFENIDATO** e ne ha approvato l'uso per il trattamento dell'ADHD mediante predisposizione di piani terapeutici individuali. Al fine di garantirne la sicurezza d'uso è stato istituito un **registro nazionale** coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco e con la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute.

Il registro vincola la prescrizione del Metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di riferimento). Questo passaggio è finalizzato a garantire accuratezza diagnostica e ad evitare un uso improprio del farmaco.

Quanti sono i bambini con ADHD?

Uno studio effettuato dai pediatri di base del 2002, in Friuli Venezia Giulia, su 64.800 bambini è risultato suggestivo per ADHD in 280 casi con una prevalenza dello 0,43%. Lo studio di Cesena del 2003, condotto dai Servizi territoriali su una popolazione di 11.980 soggetti di età compresa tra 7 e 14 anni, ha dato una prevalenza di ADHD del 1.1% (131 casi). Altri studi (Marzocchi - 2000) hanno messo in evidenza percentuali comprese entro il 4%. E' da tenere presente il fatto che la semplice somministrazione dei questionari risulta positiva nel 3-4% per i genitori mentre arriva al 10% per gli insegnanti. E' evidente che i bambini con ADHD danno il peggio di sé a scuola.

L'ADHD, un problema isolato?

La comorbidità è la regola più che l'eccezione. I problemi in comorbidità possono essere invalidanti tanto quanto l'ADHD. Dati della letteratura stimano che, ad esempio, nel 40% dei casi sia associato un disturbo oppositivo provocatorio, nel 34% un disturbo d'ansia, nel 4% un disturbo dell'umore. Molto frequenti sono i disturbi specifici dell'apprendimento (OSA) ed il disturbo della coordinazione motoria (DCD).

La diagnosi di questi disturbi associati è fondamentale per una presa in carico adeguata.

Il farmaco (cito le linee-guida della SINPIA del 2002, facilmente reperibili sul WEB):

Numerosi studi controllati, effettuati su bambini ed adolescenti, hanno dimostrato che il metilfenidato ed altri psicostimolanti migliorano in maniera consistente, rapida e duratura i sintomi dell'ADHD quali impulsività, inattenzione ed iperattività. L'efficacia clinica degli psicostimolanti permane costante anche nel corso di terapie prolungate per anni.

Questi farmaci permettono al bambino di controllare l'iperattività e l'inattenzione. I bambini con DDAI che assumono questi farmaci sono non solo meno impulsivi, irrequieti e distraibili, ma anche maggiormente capaci di tenere a mente informazioni importanti e di avere un maggiore autocontrollo. Dopo brevi periodi di terapia risulta migliorata la qualità dell'interazione sociale con genitori, insegnanti e coetanei e diminuiscono in intensità e frequenza i comportamenti distruttivi, oppositivi ed aggressivi. E' stato anche riportato che nei soggetti con ADHD la farmacoterapia con psicostimolanti in età scolare riduce il rischio di abuso di sostanze in adolescenza.

Il sito d'azione sarebbero i circuiti cortico-striatali dove viene aumentato il neurotrasmettitore inibitorio "dopamina" attraverso il blocco del suo reuptake. Gli studi di Risonanza Magnetica Funzionale confermano una normalizzazione del metabolismo cerebrale nel soggetto con ADHD trattato con metilfenidato, mentre nel soggetto senza ADHD gli effetti sono diversi.

Effetti collaterali e controindicazioni

I più comuni sono diminuzione di appetito, insonnia e mal di stomaco: 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, perdita di peso o ritardo dell'accrescimento, cefalea e dolori addominali sono rari, temporanei e raramente impongono la modifica o la sospensione della terapia. In individui predisposti, gli psicostimolanti possono indurre o peggiorare movimenti involontari, tics ed idee ossessive. In alcuni bambini, gli psicostimolanti possono indurre variazioni rapide del tono dell'umore con aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, eccessiva euforia, irritabilità, tristezza (disforia). Il metilfenidato è una amina secondaria con due atomi di carbonio asimmetrici. Può quindi esistere in quattro forme isomeriche: d-treo, l-treo, d-eritro ed l-eritro. Inizialmente il metilfenidato in commercio era costituito per l'80% da dl-eritro e per il 20% da dl-treo. Poiché solo gli isomeri (reo sono attivi, le preparazioni attualmente in commercio non contengono più forme eritro-responsabili invece degli effetti cardiovascolari.

Effetti a medio termine: lo studio MTA (si tratta di uno studio molto accurato ed impegnativo che coinvolge ben 579 bambini e che soddisfa le caratteristiche dell'Evidence Based Medicine).

I risultati di questo studio suggeriscono alcune considerazioni. La prima è che ogni intervento terapeutico per i bambini con ADHD deve essere accuratamente personalizzato, preceduto da una accurata valutazione clinica e seguito con frequenti visite di controllo (almeno mensili). La seconda è che la terapia farmacologica, quando accurata e rigorosa, costituisce la risorsa più efficace e potente per aiutare i bambini con DDAI. Ne consegue che tale terapia dovrebbe essere disponibile per tutti i bambini con DDAI, nei quali l'intervento psicoeducativo risulti solo parzialmente efficace. La terza è che la combinazione della terapia farmacologica con l'intervento psico-educativo offre alcuni vantaggi rispetto al trattamento esclusivamente farmacologico e permette di utilizzare minori dosi di farmaco.

IL PRIMO PASSO PER LA DIAGNOSI: UN'ANAMNESI STRUTTURATA

La *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (K-SADS-PL)* registra informazioni sui sintomi psichiatrici e sul funzionamento sociale del bambino al momento della somministrazione e raccoglie informazioni relative agli anni precedenti. L'intervista codifica tutti i maggiori sintomi psichiatrici dell'infanzia ed adolescenza e permette di formulare diagnosi secondo i criteri del DSM-IV.

La K-SADS-PL comprende la *Children's Global Assessment Scale (C-GAS; Shaffer et al. 1983)*, per una **valutazione sintetica del funzionamento adattivo.**

Questa scala è una specie di "pagella" che sintetizza il livello di gravità della situazione. Per pensare ad una terapia farmacologica bisogna che il livello di severità del problema sia notevole (valore inferiore a 60 per le linee guida europee - inferiore a 40 per quelle della SINPIA)

La *Parent Interview for Children Symptoms, revised for DSM-IV (PICS IV, Ickowicz et al. 2002)*, è un'intervista **semistrutturata** specificamente sviluppata per la diagnosi dei disturbi dirompenti del comportamento (ADHD, Dist. oppositivo-provocatorio e Disturbo di condotta. All'intervistato viene richiesto non di *quantificare* ma di *descrivere* il comportamento del bambino, che viene poi valutato in maniera quantitativa dell'intervistatore. L'intervistatore incoraggia i genitori a descrivere il bambino con un dettaglio sufficiente a stabilire se uno specifico sintomo (comportamento) è clinicamente significativo, anche considerando fattori che possano modulare la percezione da parte del genitore, quali ambiente sociale, livello culturale, pregiudizi, etc. **Questa seconda scala è mirata dunque alla conferma della diagnosi, mentre la precedente esplorava le possibili comorbidità.**

MISURARE L'ADHD

Le scale che misurano l'entità dei sintomi dell'ADHD sono diverse, esse si basano generalmente sui criteri del DSM IV.

È possibile usare sia *l'ADHD Rating Scale* (18 items che corrispondono ai sintomi riportati dal DSM-IV) che la *SNAP-IV* (Swanson,

Noland, and Pelham) simile alla precedente ma con in più gli 8 items relativi al disturbo oppositivo provocatorio ed i 15

relativi al disturbo di condotta, frequentemente in comorbidità.

VERIFICARE ATTRAVERSO I QUESTIONARI PER I GENITORI E GLI INSEGNANTI

Le *Conner's Parent & Teacher Rating Scale-revised [CPRS-R; CTR-R; Conners 1997]* sono lo strumento più frequentemente usato. È opportuno utilizzare per genitori ed insegnanti le forme lunghe di cui esiste una traduzione autorizzata di cui è in corso una validazione italiana. Le scale di Conners sono state utilizzate in centinaia di studi riportati nella letteratura anglosassone (Wainwright et al. 1996). Esse permettono di rilevare importanti informazioni sul comportamento sociale, accademico ed emotivo dei bambini di età compresa tra i 3-17 anni.

In alternativa si possono utilizzare le diverse versioni della *Child Behaviour Check list (CBCL 618; 113 Items, Achenbach 2001)* e *Teacher Report Form (TRF; Achenbach 2001)*. Anche di tali questionari è in corso la validazione italiana. Lo svantaggio principale è costituito dal maggior numero di Items.

La validità delle scale **SDA1 e SDAG** è indubbia, esse tuttavia limitano le proprie informazioni al solo ADHD.

VERIFICARE IL CRITERIO DEL LIVELLO INTELLETTIVO

Viene consigliato l'uso della *Scala di Intelligenza Wechsler per bambini Riveduta (WISC-R, OS, Firenze, 1994)*. Ai fini del registro, i soli items *Aritmetica, Vocabolario, Cubi e Storie figurale* sarebbero sufficienti.

VERIFICA DEGLI APPRENDIMENTI ACCADEMICI

Uno dei più frequenti motivi d'invio dei bambini con ADHD alle strutture sanitarie è costituito dalle difficoltà scolastiche. E' pertanto utile somministrare le *Prove MT* (Comoldi & Colpo) per la valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, integrate, nei casi dubbi, dalle Prove 4, 5 e 6 della *Batteria per la valutazione della dislessia* di Sartori, Tressoldi e Job. Per le prove di calcolo si usano le prove della *batteria AC-MT* (Comoldi) per le Abilità del Calcolo.

ULTERIORE VERIFICA DELLA COMORBIDITÀ' CON DISTURBI D'ANSIA E DEPRESSIVI

In questo senso viene ribadito che bambini ed adolescenti sono gli informatori migliori, più attendibili di genitori ed insegnanti. Le informazioni dirette devono essere integrate dalla compilazione della Scala di Auto-Valutazione dell'ansia per Bambini (*Multidimensional Anxiety Scale for Children [MASC]*; March, 1997; 39 items) e dal Questionario per la Depressione nei Bambini (*Children Depression Inventory, [CDI]*, Kovacs 1992; 27 items).

PROVE SPECIFICHE PER STUDIARE L'ATTENZIONE

Coerentemente con le linee guida della SINPIA (2002), non vengono proposte prove analitiche (ovvero test che esplorino le singole funzioni attentive) a conferma dell'ADHD. In effetti, le prestazioni di questi bambini sono per definizione molto variabili ed i test effettuati in sede ambulatoriale non sarebbero sufficientemente sensibili. Ogni centro è quindi autorizzato ad utilizzare le prove giudicate più rilevanti. In base alle conoscenze acquisite, presso il Centro di Trieste vengono proposte le prove seguenti:

? *Test delle campanelle modificato* (è il lesi più conosciuto ma pare sensibile solo per i bambini più piccoli)

? *Matching Figures* (è un test di orientamento con un buon potere discriminante ma con taratura inadeguata)

? *Torre di Londra* (la prova misura le abilità di pianificazione nella presunzione che siano coinvolte le funzioni esecutive)

? *TEA-ch* (è una batteria completa di prove per l'attenzione e per alcune funzioni esecutive)

Queste verifiche non ci sembrano ancora sufficienti, pertanto auspichiamo che vengano comunque valutate:

? *La comprensione verbale (TCGB oppure TROG)*

? *La coordinazione motoria (test MABC)*

? *La qualità della scrittura (la disgrafia è frequentemente associata al problema e può complicare l'iter scolastico di questi bambini).*

TRATTAMENTO

Il bambino che afferisce al Centro per la terapia farmacologica dell'ADHD non dovrebbe essere mai sottoposto al solo trattamento medico. Vengono considerati fondamentali:

? Il parent training

? Gli interventi sul bambino (interventi metacognitivi, riabilitativi, psicoterapeutici)

• L'orientamento per la scuola (a questo proposito cito testualmente il protocollo dello studio*):

(*) *Il coinvolgimento degli insegnanti fa parte integrante ed essenziale di un percorso terapeutico per il trattamento del bambino con ADHD. La procedura di consulenza sistematica, prevede incontri regolari durante tutto l'anno scolastico (...). A questi incontri sarebbe auspicabile partecipasse l'intero team di insegnanti, per quanto riguarda le scuole elementari e i docenti col maggior numero di ore settimanali, nel caso delle scuole medie inferiori. La consulenza sistematica agli insegnanti deve avere diversi obiettivi: 1) informare sulle caratteristiche del ADHD e sul trattamento che viene proposto; 2) fornire appositi strumenti di valutazione (questionari e tabelle di osservazione) per completare i dati diagnostici; 3) mettere gli insegnanti nella condizione di potenziare le proprie risorse emotive e migliorare la relazione con l'alunno; 4) spiegare come utilizzare specifiche procedure di modificazione del comportamento all'interno della classe; 5) informare su come strutturare l'ambiente classe in base ai bisogni e alle caratteristiche dell'alunno con ADHD; 6) suggerire particolari strategie didattiche, per facilitare l'apprendimento dell'alunno con ADHD;*

7) spiegare come lavorare, all'interno della classe, per migliorare la relazione tra il bambino con ADHD e i compagni(.....) Anche nel caso degli insegnanti, le informazioni sull'ADHD permettono di ridefinire le attribuzioni: l'alunno iperattivo non si comporta così perché vuoi fare impazzire le maestre, ma perché soffre di un disturbo specifico. Spesso, infatti, il docente può sentirsi minacciato nella propria immagine e nella propria autostima per le difficoltà che incontra nel contenere il comportamento dell'alunno. Questa tentazione può portare ad una progressiva diminuzione della capacità di controllare le proprie reazioni nei confronti del bambino e quindi, ad aumentare gli atteggiamenti punitivi. Se poi l'alunno manifesta frequenti comportamenti aggressivi verso i compagni, l'insegnante vivrà uno stato continuo di ansia riguardo alla sicurezza degli altri alunni. E' quindi importante che lo psicologo destini parte dei primi incontri di consulenza al potenziamento delle capacità di autocontrollo emotivo degli insegnanti, prima ancora di collaborare con loro per far acquisire un maggior autocontrollo al bambino. La parte più importante della consulenza sistematica alla scuola è comunque quella dedicata a far apprendere all'insegnante alcune tecniche di modificazione del comportamento da applicare con l'alunno con DDAI (.....) se applicate con costanza e precisione, le tecniche di modificazione del comportamento non tarderanno a dare i loro frutti ed il tempo impiegato per la loro attuazione risulterà un buon investimento per l'intera classe. E' necessario sottolineare che la consulenza sistematica agli insegnanti ha una certa utilità se tutti gli operatori sentono di formare un team per aiutare il bambino e non si fermano ad uno sterile, quanto improduttivo, gioco di sapere e potere.

Come si può notare, l'intervento sul bambino non è mai affidato al solo farmaco e va calibrato in base alle caratteristiche della singola persona che presenta il problema.

Una volta decisa la terapia con metilfenidato, scattano le procedure operative standard (SOP) di cui riporto i dati salienti:

1. Popolazione di riferimento

Bambini e ragazzi di età compresa tra 6 e <18 anni con diagnosi di ADHD e indicazione d'uso al Metilfenidato da parte dei Centri di riferimento (Vedi Protocollo).

2. Procedure

La valutazione della somministrabilità del farmaco, previa conferma della diagnosi deve essere effettuata in ambiente clinico (DH) dove verrà testata la tollerabilità della prima dose standard (0,3- 0,5 mg/kg/unica dose) con monitoraggio dei parametri vitali e osservazione clinica e/o testologica del bambino. E' richiesta, per la prima somministrazione del farmaco, anche la presenza di almeno un infermiere.

3. Consenso

Il trattamento dei dati personali inseriti nel registro nazionale del Metilfenidato deve a sua volta essere autorizzato con consenso informato

4. Trattamenti

Il Metilfenidato va somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due - tre dosi die in base ad un programma terapeutico di durata semestrale, eventualmente rinnovabile dopo rivalutazione del caso. Ad esempio, per un bambino di 25 Kg di peso, la singola dose è compresa tra 7,5 mg (pari a 1/3 di compressa) e 15 mg (pari a una compressa e 1/2).

Follow up

Terapia farmacologica o Combinata

Le prime prescrizioni del metilfenidato vengono effettuate dal NPI del Centro Regionale di riferimento, che per almeno il primo mese ne valuterà efficacia e tollerabilità. E' necessario un controllo clinico alla prima e alla quarta settimana per confermare la prescrizione.

Successivamente le prescrizioni potranno essere effettuate dal NPI delle strutture territoriali o dal Pediatra di Famiglia (che andrà sempre tenuto informato).

Il bambino sarà ricontrollato presso il Centro di Riferimento a **6, 12, 18 e 24 mesi** e dovrà essere verificata annualmente l'opportunità di interruzione temporanea o definitiva della terapia.

Alle visite mensili di follow-up, effettuate presso NPI e/o pediatra vengono valutati:

? **i segni vitali,**

? **l'accrescimento,**

? **eventuali effetti indesiderati.**

Si raccomanda la somministrazione, a cura del NPI o del pediatra, **dell'ADHD Rating Scale o SNAP-IV.**

Alle visite semestrali presso il centro di riferimento vanno valutati :

? Segni vitali;

? Accrescimento;

? Effetti indesiderati;

? Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento (**ADHD Rating Scale o SNAP-IV**);

? Questionario per genitori e per insegnanti (**Conner's Parent & TeacherRS**);

? Osservazione del bambino in situazione non strutturata, colloquio, esame psichico e

neurologico del bambino/ adolescente;

? Scale di autovalutazione per ansia e depressione (*MASC e CDI*);

? *C-GAS e COI*.

Si discuterà del caso con i genitori, in particolare per le prospettive terapeutiche e la verifica degli interventi psicoeducativi.

Trattamenti non farmacologici

Presso le strutture territoriali dovranno essere continuati i pregressi interventi di presa in carico multimodale. I Centri di riferimento potranno effettuare direttamente la presa in carico per i soggetti del proprio territorio o per gruppi selezionati di pazienti.

Compliance

E' importante che il medico del centro di riferimento regionale sia a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente ha utilizzato fino all'ingresso nel registro. E' inoltre importante consultare il medico del centro, prima di assumere qualsiasi terapia diversa da quelle previste dal protocollo del registro. E' necessario acquisire l'informazione sul numero di giorni di effettiva assunzione della terapia.

Effetti collaterali e Eventi avversi gravi

Il farmaco utilizzato può presentare degli effetti collaterali. Questo farmaco, essendo di nuova introduzione, è sottoposto a sorveglianza di tutte le sospette reazioni avverse (attese e non attese, non gravi e gravi) per due anni dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di monitorare adeguatamente il profilo di sicurezza. L'attività di farmacovigilanza attiva è gestita dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione. Ai familiari del bambino in trattamento farmacologico va sempre ricordato che: *"Se Lei avesse dubbi circa i possibili ulteriori effetti collaterali può risolverli insieme al personale medico del centro che tiene in cura suo/a figlio/a"*.

Interruzione precoce

Il trattamento potrà essere interrotto per decisione dei familiari e del bambino o del Centro di riferimento. In tal caso continuerà il follow up presso il centro di riferimento (descrizione della storia naturale della sindrome). Monitoring e Quality assurance

L'ISS è responsabile della qualità e veridicità dei dati presenti nel data base centrale e presso i centri di riferimento regionali. I centri di riferimento regionali sono responsabili della qualità e veridicità dei dati trasmessi. Il clinical monitoring del registro sarà articolato in visite periodiche, trimestrali, presso i centri di riferimento. I siti presso cui effettuare le visite saranno estratti con procedura random. Qualora si riscontrassero criticità in specifici centri verranno svolte delle visite ad hoc.

Durante le visite di clinical monitoring sarà esaminata tutta la documentazione e le procedure relative al registro con un confronto incrociato tra dati immessi sul sito web e corrispettivo cartaceo. Il livello massimo di errore ammesso è del 5%.

L'attività di clinical monitoring sarà svolta da personale dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Agenzia Italiana del Farmaco, e dal Referente della Regione sede della visita.