



NEWSLETTER DEL REGISTRO ITALIANO DELL'ADHD – 19 Dicembre 2014

Tra numeri e realtà

La conoscenza è parte del sapere (Elias Canetti).

Di recente alcuni studi hanno rilevato come la prevalenza in Italia di ADHD in bambini ed adolescenti si ponga tra lo 0,35% e il 3%. Due di questi studi sono stati condotti in ambito scolastico ^{(1), (2)} e due in ambito clinico ^{(3), (4)}.

Questi dati mostrano come la prevalenza in Italia sia notevolmente inferiore a quella stimata a livello mondiale, pari al 5,29% ⁽⁵⁾. Questa variabilità dei tassi di prevalenza osservata nelle diverse aree geografiche spesso può essere dovuta alle differenti modalità diagnostiche ⁽⁶⁾. Tuttavia, almeno in Italia, da quando è stato istituito il Registro Nazionale ADHD (giugno 2007), basato su un protocollo condiviso con le società scientifiche di settore, al fine di monitorare la sicurezza dei bambini ed adolescenti che assumevano i farmaci per il trattamento dell'ADHD e di valutarne l'appropriatezza prescrittiva sulla base di una accuratezza diagnostica, e da quando specifici registri regionali ne sono conseguiti ⁽⁷⁾, il dato appare consolidato e confermato.

Dopo questi anni sembra doverosa una riflessione su cosa si è raggiunto e cosa manca ancora nell'assistenza di questi pazienti.

Innanzitutto, l'organizzazione dei centri di neuropsichiatria infantile sul territorio è profondamente variegata e l'accesso ai servizi appare disomogeneo. Questa condizione, oltre che rappresentare una mancanza di equità, costituisce una difficoltà per i servizi nel rispondere in tempi rapidi alle richieste della popolazione.

Se intendiamo per "Salute" un bene che deve essere garantito, è necessario, soprattutto in un periodo in cui le risorse umane, strutturali ed economiche sono limitate, promuovere un patto tra i diversi stakeholders, istituzioni (Ministero della Salute, AIFA, ISS e Regioni), specialisti, ricercatori e associazioni dei pazienti, per definire percorsi e processi che garantiscano livelli essenziali di assistenza su tutto il territorio nazionale, per garantire equità e buona pratica clinica sulla base di una sostenibilità funzionale ed organizzativa delle risorse disponibili.

In parte, il Registro Nazionale ADHD ha avuto il merito di promuovere con forza, nonostante le criticità, una discussione pragmatica e un confronto con le Regioni su questi temi: nel 2007, con l'istituzione del Registro Nazionale ADHD, si è proceduto all'identificazione a livello regionale dei Centri di neuropsichiatria idonei alla presa in carico dei bambini e adolescenti affetti da ADHD, che per la loro gravità avevano bisogno di terapia farmacologica.

Questa necessità ha portato all'identificazione di oltre 100 strutture regionali e ha permesso di definire un percorso clinico a garanzia della salute e tutela dei bambini e adolescenti che avrebbero dovuto assumere questi farmaci.

Con il tempo ci si è resi conto che l'accessibilità ai servizi era molto diversa tra le varie regioni, soprattutto in relazione alla presa in carico dei pazienti rispetto alla complessità del loro quadro clinico e in presenza di comorbidità.

L'insufficiente numero di figure professionali presenti in organico nei servizi appare la maggiore criticità, come la mancanza di un piano sanitario programmatico per l'età evolutiva sembra essere la maggiore debolezza di sistema.

Sarebbe auspicabile un accordo stato-regioni in questo settore per il trasferimento delle conoscenze attraverso processi chiari e definiti, in termini di accuratezza diagnostica e appropriatezza terapeutica, con il supporto di linee guida nazionali e di un modello d'assistenza omogeneo su tutto il territorio.

Si potrebbe fare riferimento anche a modelli di patologia similari per grandezza di popolazione coinvolta e per complessità della presa in carico del paziente da parte del Sistema Sanitario Nazionale, nei quali percorsi simili, sono stati già articolati e promossi a livello europeo e nazionale^(9,10), in cui l'adozione di un modello strutturale basato su principi di sostenibilità organizzativa e funzionale ("Hub & Spoke") ha permesso di rispondere ai bisogni della comunità dei pazienti.

Dall'altra parte il percorso istituzionale e scientifico compiuto in questi anni è nato a seguito dell'immissione in commercio del metilfenidato e dell'atomoxetina da parte dell'AIFA nell'aprile 2007. La necessità di gestire questa fase riducendo al minimo i rischi, da una parte ha costituito la condizione per definire aspetti normativi e regolatori specifici, e dall'altra di attuare e sviluppare strumenti per "produrre" conoscenza: il Registro Nazionale ADHD è stato uno di questi, come quelli nati in seguito a livello regionale.

Questa necessità appare tanto maggiore oggi, a seguito delle nuove richieste delle associazioni dei pazienti e all'apertura da parte dell'AIFA al trattamento farmacologico per gli adulti affetti da ADHD.

Bibliografia

- 1) Don Francesco R, Marano A, Calderoni D, Mugnaini D, Thomas F, Trani M, Innocenzi M and Vitiello B. Prevalence of severe ADHD an epidemiological study in the Italian Regions of Tuscany and Latium. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014; Sep 1-9.
- 2) Bianchini R, Postorino V, Grasso R, Santoro B, Migliore S, Burlò C, Tata C, Mazzone L. Prevalence of ADHD in a sample of Italian students: a population-based study. *Res Dev Disabil*. 2013 Sep;34(9):2543-50. doi: 10.1016/j.ridd.2013.05.027. Epub 2013 Jun 7.
- 3) Didoni A, Sequi M, Panei P, Bonati M; Lombardy ADHD Registry Group. One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 Oct;67(10):1061-7. doi: 10.1007/s00228-011-1050-3. Epub 2011 May 3.
- 4) Reale L, Zanetti M, Cartabia M, Fortinguerra F, Bonati M in nome del Gruppo Regionale Lombardo ADHD. Due anni di attività del Registro ADHD della Regione Lombardia: analisi dei percorsi di cura diagnostici e terapeutici. *R&P* 2014; 30:198-211.
- 5) Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
- 6) Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003; 2: 104-13.
- 7) Panei P, Arcieri R, Vella S, et al. Italian Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Registry. *Pediatrics* 2004;114:514.
- 8) Ruggiero S, Rafaniello C, Bravaccio C, Grimaldi G, Granato R, Pascotto A, Sportiello L, Parretta E, Rinaldi B, Panei P, Rossi F and Capuano A. Safety of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications in Children: An Intensive Pharmacosurveillance Monitoring Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2012; 22(6):415–422. DOI: 10.1089/cap.2012.0003.
- 9) Colvin et al Colvin BT, Astermak J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
- 10) Calizzani G, Vaglio S, Arcieri R, Menichini I, Tagliaferri A, Antoncetti S, Carloni M, Breda A, Santagostino E, Ghirardini A, Tamburrini M, Morfini M, Mannucci P, Grazzini G. Models for institutional and professional accreditation of hemophilia centres in Italy. *Haemophilia* 2013 Apr 5. Doi 10.1111/hae.12141. PMID: 23556420.

A che punto siamo

Il Registro Italiano dei trattamenti multimodali dell'ADHD, è giunto al settimo anno di attività, (G.U. n.95 del 24/04/2007) . La prescrizione di Metilfenidato e Atomoxetina è **vincolata all'iscrizione del paziente nel registro nazionale dell'ADHD**. Fino al 15 dicembre 2014 i pazienti registrati sono stati 3997, mentre gli arruolati sono stati 3220, di cui 2208 in terapia con il Metilfenidato e 1012 con l'Atomoxetina (Tab. 1).

Terapia prescritta	N.	%
Metilfenidato	2208	68.6
Atomoxetina	1012	31.4
Totale	3220	100

Tabella 1

Il registro conta 96 centri di riferimento che hanno arruolato almeno un paziente dal 2007 ad oggi. Quelli realmente attivi nel 2014, e cioè che hanno inserito almeno una scheda di arruolamento o follow-up del paziente sono 36. Nel 2014 sono stati arruolati 326 nuovi pazienti in 30 centri. Le regioni che hanno centri di arruolamento attivi sono 13. A queste regioni si deve aggiungere la Lombardia, che dal 2012 ha attivato un proprio registro regionale, che gestisce 18 centri attivi con circa 750 pazienti di cui 115 ricevono anche un farmaco specifico per l'ADHD. Pertanto, in Italia ci sono circa 4.000 bambini e ragazzi affetti da ADHD di cui 3.335 in trattamento multimodale. In tabella 2 viene descritta la distribuzione dei pazienti arruolati nel 2014 per centri e per regioni.

Regione	Centri che hanno arruolato	Nr. Nuovi Pazienti per centro	Pazienti per Regione
Friuli Venezia Giulia	2	6	15
		9	
Veneto	6	13	90
		33	
		22	
		3	
		1	
		18	
Emilia Romagna	3	2	7
		1	
		4	
Lazio	5	2	19
		5	
		9	
		1	
		2	
Piemonte	3	17	29
		1	
		11	
Trentino alto Adige	3	27	44
		9	
		8	
Valle d'Aosta	1	1	1
Abruzzo	1	2	2
Puglia	2	3	17
		14	
Umbria	1	5	5
Toscana	1	77	77
Liguria	1	7	7
Marche	2	4	13
		9	

Tabella 2

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza dei farmaci, dalla valutazione e dalla notifica delle schede a disposizione risulta che la somministrazione di metilfenidato e atomoxetina ha provocato la comparsa di un certo numero di reazioni avverse. In 110 (3.4%) pazienti è comparsa almeno una reazione avversa seria (SAE); 64 in trattamento con atomoxetina e 46 con metilfenidato. Complessivamente, sono state notificate 136 SAE in 110 pazienti, 84 con ATX e 52 con MPH. Il tasso d'incidenza di tutti i tipi di SAE è maggiore per l'atomoxetina, 64/1012 (6.3%), rispetto al metilfenidato 46/2208 (2.1%). In tabella 4 sono elencati tutti i SAE notificati.

	Atomoxetina (pazienti arruolati N=1012)	Metilfenidato (pazienti arruolati N=2208)
Ideazione suicidaria	5	-
Psichiatrici	16	13
Gastrointestinali	26	9
Cardiovascolari	10	6
Cefalea e disturbi del sonno	8	5
Disturbi misti	19	19
Totale	84	52

Tabella 3. Distribuzione degli eventi avversi per trattamento farmacologico (SAE).

Registro adulti con ADHD

La somministrazione della terapia farmacologica nei pazienti ADHD è vincolata all'età, che com'è noto non deve superare i 18 anni. Per fornire una continuità terapeutica a tutti i pazienti che in questi anni sono stati iscritti nel registro dell'ADHD e che nel frattempo hanno compiuto 18 anni di età, complessivamente 848, ma anche per poter trattare farmacologicamente gli adulti con diagnosi di ADHD, l'AIFA ha deciso di attivare un registro specifico per gli adulti con diagnosi di ADHD. L'AIFA, con Determina del 3 novembre 2014, ha disposto l'estensione delle indicazioni terapeutiche in regime di rimborsabilità per il prodotto Strattera a base di Atomoxetina agli adulti come parte di un programma di trattamento multimodale.

Al fine di garantire un corretto processo diagnostico, l'appropriatezza terapeutica e la sorveglianza dei potenziali eventi avversi, la prescrizione del farmaco dovrà essere fatta su diagnosi e piano terapeutico dei Centri di riferimento specialistici individuati dalle Regioni e Province autonome, e anche i dati riguardanti i pazienti adulti dovranno essere inseriti in un apposito registro in analogia a quanto avviene per i pazienti in età pediatrica. A tal fine, è in corso l'estensione agli adulti del Registro nazionale della sindrome da iperattività con deficit di attenzione già operativo presso il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità.

La diagnosi di ADHD per un adulto deve essere fatta seguendo i criteri del DSM-V, che prevede la conferma della presenza di sintomi dell'ADHD già in età infantile. In base alla valutazione clinica, i pazienti devono avere un ADHD di gravità almeno moderata in 2 o più ambiti (ad esempio sociale, familiare e/o lavorativo) che interessano diversi aspetti della vita di un individuo. Il registro che sarà attivato è strutturato come segue:

Dati del paziente (in fase di registrazione del paziente)

1. Data di nascita;
2. Comune di residenza;
3. Sesso

Scheda Anamnesi

1. Storia familiare

- 1.1. Familiarità per ADHD
- 1.2. Familiarità con altri disturbi neuropsichiatrici

Diagnosi

- 1.1. Diagnosi di ADHD secondo il DSM V
- 1.2. Sottotipo (ADHD-I, ADHD-H, ADHD-C);

1.3. Il paziente presenta i sintomi a partire dall'età infantile (SI/NO/Non so)

1.3.1. Valutazione diagnostica con scale: Rating Scale, CGI, ect

1.4. Comorbidità;

Esame obiettivo

Valutazione diagnostica:

1. Parametri vitali
2. Fase riproduttiva (se genere femminile)

Terapia

- 1.1. Farmaco (“Atomoxetina”, “Metilfenidato”, “Metilfenidato SR”, “Metilfenidato LA”)
- 1.2. Posologia (mg/die)
- 1.3. Durata prescrizione
2. Terapie farmacologiche concomitanti: Si/No
3. Psicoterapia (sì/no)

Segnalazione reazioni avverse

1. Reazioni avverse attese
2. Reazioni avverse non attese:
 - 2.1. Azioni intraprese
 - 2.2. Esami eseguiti
 - 2.3. Esito

Segnalazione di interruzione definitiva di trattamento farmacologico/uscita

In appendice riportiamo le principali pubblicazioni basate sui dati raccolti con il registro nazionale dell'ADHD. Per continuare e incrementare questa preziosa produzione scientifica è necessario che i dati siano aggiornati costantemente e, a tal fine, confidiamo sulla vostra sperimentata collaborazione.

Sentiti auguri di buon Natale e felice Anno Nuovo!



Romano Arcieri, Ernesto Costabile, Elena Germinario, Massimo Marzi, Pietro Panei, Federica Regini

Appendice

1. Panei P, Knellwolf AL, Bonati M, Masi G, Zuddas A, Costantino A, Arcieri R, Costabile E. *Psychotropic Drug Used for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Italian Children and Adolescent Population Drug Safety* (2008) Vol. 31; No. 10: 893
2. Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, Auleley GR, Palmieri S, Boisgard CB, Panei P, and Autret-Leca E. *Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents Eur J Clin Pharmacol* (2008) 64: 311-317.
3. M. Bonati, P. Panei *Il registro dell'ADHD: lo stato dell'arte (editoriale)*. *Medico e Bambino* 5/2009; 279-81
4. Panei P; Arcieri, R; Bonati, M; Bugarini, M; Didoni, A; Germinario, E *Safety of psychotropic drug prescribed for attention-deficit/hyperactivity disorder in Italy Adverse Drug Reaction Bulletin: February 2010 - Volume - Issue 260 - p 999-1002*
5. Anna Didoni, Marco Sequi, Pietro Panei, Maurizio Bonati, on behalf of the "Lombardy ADHD Registry Group" *One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder European Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 67(10):1061-1067.
6. D. Maschietto, E. Baioni, C. Vio, F. Novello, E.A.P. Germinario, F.M. Regini, P. Panei . Prevalenza dell'ADHD in una popolazione pediatrica e sua esposizione al trattamento psico – comportamentale e farmacologico. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2012; 15(10) http://www.medicoebambino.com/?id=RIC1210_10.html
7. Romano Arcieri, Elena A. P. Germinario, Maurizio Bonati, Gabriele Masi, Alessandro Zuddas, Stefano Vella, Flavia Chiarotti, Pietro Panei, and the Italian ADHD regional reference centers. "*Cardiovascular Measures in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Who Are New Users of Methylphenidate and Atomoxetine*" *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2012 Vol. 22, 6; 423-431
8. Simona Ruggiero, Concetta Rafaniello, Carmela Bravaccio, Giampina Grimaldi, Rosario Granato, Antonio Pascotto, Liberata Sportiello, Elisabetta Parretta, Barbara Rinaldi, Pietro Panei, Francesco Rossi, and Annalisa Capuano " *Safety of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications in Children: An Intensive Pharmacosurveillance Monitoring Study*" *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2012, Vol. 22, 6; 415-422
9. Elena A.P. Germinario, Romano Arcieri, Maurizio Bonati, Alessandro Zuddas, Gabriele Masi, Stefano Vella, Flavia Chiarotti, and Pietro Panei, "*ADHD Drugs and Growth: An Italian Prospective Observational Study*" *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2013, Vol. 23, 7; 440-447
10. Macey L Murray, Suppachai Insuk, Tobias Banaschewski, Antje C Neubert, Suzanne McCarthy, Jan K Buitelaar, David Coghill, Ralf W Dittmann, Kerstin Konrad, Pietro Panei, Eric Rosenthal, Edmund J Sonuga-Barke and Ian Wong On behalf of the ADDUCE project. *An inventory of European data sources for the long-term safety evaluation of methylphenidate European Child & Adolescent Psychiatry* (2013) 22: 605-618 (Published online: 19 March 2013) DOI 10.1007/s00787-013-0386-x
11. P. Panei, R. Arcieri: *Il registro dell'ADHD: valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci e promozione dell'appropriatezza* *Recenti Progressi in Medicina*, 104 (6), Giugno 2013, 254-261. http://www.recentiproggressi.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=1295&id=14326
12. Laura Reale, Antonio Clavenna, Pietro Panei, Maurizio Bonati *More and better should be done to guarantee evidence-based management of ADHD in children across Europe*. *European Journal of Pediatrics* (Impact Factor: 1.88). 10/2013; DOI:10.1007/s00431-013-2184-3
13. Panei P, Addis A, Arcieri R, Knellwolf A-L, Panci C, Rocchi F, Vella S. *Il Registro Nazionale dell'ADHD. Report del primo anno di attività*. Rapporti ISTISAN 08/35. ISSN 1123-3117
14. Panei P, Germinario E, Ito I, Marzi M, Bugarini M. *Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro nazionale ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)*. (Rapporti ISTISAN 09/20) ISSN 1123-3117