



Università della Calabria

Facoltà di Farmacia

e Scienze della Nutrizione e della Salute

Corso di Laurea in Informazione Scientifica sul Farmaco

Tesi di Laurea

**FARMACOVIGILANZA NELL'INFANZIA:
IMPIEGO DEL METILFENIDATO NELLA
CURA DELL' ATTENTION-
DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD)**

RELATORE

Prof.ssa Susanna Porco

CANDIDATO

Nicola Diluca

MATR. 89164

RELATORE INTERNO

Prof. Luigi Antonio Morrone

Anno Accademico 2006/2007

*La grandezza dell'uomo si misura
in base a quel che cerca e all'insistenza
con cui egli resta alla ricerca
(Heidegger)*

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO I

| | |
|--|----------------|
| Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) | pag. 2 |
| 1.1 Cos'è l'ADHD | pag. 2 |
| 1.1.1 ADHD: un problema marginale? | pag. 8 |
| 1.2 Capire le cause | pag. 9 |
| 1.3 Epidemiologia | pag. 10 |
| 1.4 Determinante genetica | pag. 11 |
| 1.4.1 I geni per la Dopamina | pag. 17 |
| 1.5 Altre cause biologiche | pag. 18 |
| 1.6 Fattori non genetici | pag. 19 |
| 1.7 Caratteristiche comportamentali | pag. 20 |
| 1.8 Diagnosi | pag. 21 |
| 1.9 Terapie | pag. 25 |
| 1.9.1 Terapia multimodale | pag. 26 |
| 1.9.2 Terapia farmacologia | pag. 27 |
| Bibliografia e Sitografia | pag. 29 |

CAPITOLO II

| | |
|--|----------------|
| Il Metilfenidato | pag. 30 |
| 2.1 Cenni storici | pag. 30 |
| 2.2 Indicazioni terapeutiche | pag. 31 |
| 2.3 Meccanismo d'azione | pag. 32 |
| 2.4 Farmacocinetica del metilfenidato | pag. 34 |
| 2.5 Il metilfenidato e il rischio per la salute | pag. 41 |
| 2.5.1 Casi di morte provocati dall'uso di psicofarmaci | pag. 47 |
| 2.6 Statistiche e aspetti economici | pag. 48 |
| Bibliografia e Sitografia | pag. 52 |

CAPITOLO III

| | |
|---|----------------|
| L'assunzione dei farmaci e la valutazione dei rischi | pag. 53 |
| 3.1 Cenni storici della farmacovigilanza | pag. 53 |
| 3.2 La farmacovigilanza | pag. 54 |
| 3.2.1 La farmacovigilanza in Italia | pag. 55 |
| 3.3 Comitati etici | pag. 58 |
| 3.3.1 Giù le Mani dai Bambini | pag. 60 |
| 3.4 Monitoraggio del rischio da trattamento farmacologico | pag. 61 |
| 3.5 Prescrizione di psicofarmaci nel mondo | pag. 63 |
| 3.5.1 Prescrizione di psicofarmaci in Italia | pag. 65 |
| Bibliografia e sitografia | pag. 70 |

| | |
|--------------------------|----------------|
| CONCLUSIONI | pag. 72 |
|--------------------------|----------------|

Introduzione

Il Disturbo da Deficit dell'Attenzione ed Iperattività (ADHD) è un disturbo neuropsichiatrico caratterizzato da inattenzione, impulsività e iperattività motoria che rende difficoltoso e in taluni casi impedisce il normale sviluppo e integrazione sociale dei bambini. Si tratta di un disturbo eterogeneo e complesso, multifattoriale che nel 70-80% dei casi coesiste con un altro o altri disturbi (fenomeno definito comorbilità). La coesistenza di più disturbi aggrava la sintomatologia rendendo complessa sia la diagnosi sia la terapia.

Un recente "warning" della Food and Drug Administration ha indicato, come potenziali effetti collaterali per l'assunzione ad un normale dosaggio terapeutico di questo tipo di psicofarmaci, un aumento di rischi sanitari, quali il rischio di ictus, l'insorgenza di crisi maniaco-depressive, o, in casi eccezionali ed in presenza di gravissimi fattori predisponenti, la morte improvvisa per arresto cardiaco.

Allo stato attuale, alla luce delle suddette possibilità di rischio confermate tra l'altro da un aumento del numero di decessi infantili, sono state avviate una serie di campagne che contestano l'uso del metilfenidato in età evolutiva e ne combattono, quindi, una sovra-prescrizione.

L'Istituto Superiore di Sanità, secondo il quale molte queste critiche sembrano però essere da un punto di vista scientifico infondate, ha costituito, per garantire una corretta informazione sanitaria un adeguato sito informativo con sezioni di approfondimento sull'uso degli psicofarmaci nei casi di ADHD.

CAPITOLO I

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

1.1 Cos'è l' ADHD?

L' ADHD (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*), o più semplicemente ADD (*Attention Deficit Disorder*), è la sindrome da deficit di attenzione e iperattività che viene diagnosticata a volte troppo superficialmente nei bambini [1]. A differenza di quanto è stato affermato dall' APA (*American Psychiatric Association*) e da quanto sottolineato nella documentazione dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità), l'ADHD non può essere considerata un'anormalità neurochimica perché le prove scientifiche richiamate nel protocollo diagnostico-terapeutico dell'ISS stesso contengono prove (ambigue e per certi versi incoerenti) secondo le quali il sistema nervoso di individui affetti da ADHD sarebbe "diverso" da quello degli individui in cui il disordine non è stato diagnosticato. In realtà l'unica cosa che è stata confermata è l'esistenza di una correlazione fra le dinamiche biologiche e la categoria ADHD, dove per dinamiche biologiche si intende un'interazione di: emozioni, pensieri, intenzioni e comportamento sperimentati dagli individui ai quali è stata diagnosticata la patologia. Ad avvalorare questa tesi ricordiamo alcune ricerche [2]:

- Jeffrey Schwartz ed altri dell'UCLA (University of California) hanno scoperto che un gruppo di persone sofferenti di disordini ossessivi-compulsivi presentavano "anormalità" cerebrali. Metà di tali individui è stata sottoposta a terapia farmacologia, mentre l'altra metà ne ha ricevuto una "terapia della parola" di tipo cognitivo-comportamentale. Tutti i pazienti sono migliorati e, quando Schwartz ha controllato il loro sistema nervoso, ha rilevato un comune cambiamento. Presumibilmente, la terapia cognitiva-comportamentale ha avuto sulla conformazione cerebrale lo stesso impatto della terapia farmacologia [2];

- Mark Rozensweig et altri hanno scoperto che i cervelli delle scimmie cresciute in ambienti più salutarie avevano un maggior numero di neuroni e connessioni fra i neuroni (sinapsi) più complesse di quelle delle scimmie cresciute in ambienti impoveriti [2];
- Franz Alexander ha scoperto che le persone private dai genitori di supporto, stima e tempo sufficiente durante la crescita, erano più soggette a rischi di iperattività tiroidea rispetto alle persone cresciute in ambienti migliori sotto il profilo educativo [2];
- James Pennebaker ha scoperto che gli studenti incaricati di scrivere circa i traumi sofferti e le proprie paure, relazioni e aspettative, avevano un sistema immunitario più forte ed erano più in salute degli studenti incaricati di scrivere su temi emotivamente meno coinvolgenti [2];
- altri studi hanno dimostrato una relazione fra la tendenza alla depressione e le seguenti variabili psicologiche:
 - traumi subiti in età infantile (Kramer);
 - elevato bisogno di un'importante relazione, o perdita di essa (Lehmicke & Hicks);
 - basso livello di autostima e alto livello di stress (Kreger);
 - perdita di controllo su alcune importanti variabili della propria vita (Jense, Cardello & Baun);
 - sistema competitivo stabile piuttosto che flessibile (Seligman);
 - alto livello di personalità autodistruttiva (McCutcheon) [2];
- uno studio recente di un gruppo di ricercatori della Cornell University ha scoperto che un corso di due settimane di lettura terapeutica ha cambiato significativamente la fisiologia del cervello in studenti dislessici (Rappaport, 2003) [2];
- un recente studio dello psichiatra di Seattle Arif Khan (Khan ed altri) ha indicato una notevole affinità fra gli effetti di placebo e di farmaci antidepressivi nella sperimentazione originale FDA di queste medicine [2];
- Leuchter e altri ricercatori dell'UCLA (Leuchter ed altri) hanno scoperto che questi effetti placebo consistono in rilevanti cambiamenti nelle funzioni cerebrali. Studi simili non sono stati effettuati su soggetti affetti da ADD/ADHD nè su

individui che potrebbero aver subito alterazioni cerebrali temporanee o permanenti in conseguenza di cure mediche stimolanti tipicamente escluse o controllate nelle ricerche su ADD/ADHD (Leo & Cohen) [2];

- Baumeister e Hawkins hanno effettuato un'esaustiva ricerca sui tentativi di identificare uno o più siti neuroanatomici correlati all'ADD/ADHD, mediante tecniche strutturali e funzionali di neurovisualizzazione come PET, scanning positronico, MRI e misurazioni elettrofisiologiche. I ricercatori hanno affermato che, *"nonostante sembri essere oggi condiviso dagli esperti che l'ADHD sia associata ad anomalie cerebrali strutturali e/o funzionali l'indagine in corso indica che la letteratura di neurovisualizzazione non fornisce prove convincenti sull'esistenza di anomalie nei cervelli di persone affette da ADHD"* [2].

- Tre recenti ricerche scientifiche (Max ed altri, Peterson ed altri, Zametkin ed altri) affermano che *"l'iperattività e la disattenzione possono essere causati da diversi fattori nocivi cerebrali non riconducibili all'ADHD; come un basso peso prenatale, l'intossicazione da piombo, la sindrome feto-alcolica, etc"* e che *"nei bambini in cui è stata diagnosticata l'ADHD non sono stati riscontrati indicatori neurologici particolari, né strutturali, né funzionali, né chimici"*. I dati scientifici non depongono a favore di un'anomalia cerebrale, ma suggeriscono, invece, che i comportamenti dei bambini presentano variazioni nella popolazione generale, e non già secondo dei picchi specifici con variazioni tali da evidenziare un preciso disturbo. I comportamenti "anormali" propri dell'ADHD non sono, infatti, quasi mai distinguibili dalle normali variazioni del temperamento (W. Carey), e sostenere a priori l'origine biologica dell'ADHD ha quindi più a che fare con un sorprendente "pregiudizio" che non con un approccio scientifico basato sulle evidenze [2];

- una ricerca di Rapoport e Inoff (Divisione di Psichiatria dell'Infanzia del National Institute of Mental Health-USA), svolta anche su bambini, adolescenti e giovani adulti "normali", ha inoltre indicato chiaramente come questi psicofarmaci stimolanti *"hanno effetti comportamentali simili sia in bambini iperattivi che in bambini normali"*. Anche in questo caso quindi, la non univocità del parere degli esperti deve suggerirci perlomeno la necessità di prestare una

grandissima attenzione prima di procedere alla somministrazione di psicofarmaci ad un minore [2].

- Tra gli ulteriori motivi di preoccupazione, così numerosi da non rendere possibile una citazione esaustiva in questo contesto, ricordiamo ancora quanto citato nella pubblicazione “Bambini e Psicofarmaci: nuova emergenza sanitaria” (3^a ed, aprile 2005):

- come confermato da Brandon, White ed Andersen esiste il timore che l’assunzione di questi potenti psicofarmaci possa incidere sensibilmente sulla capacità di reazione neuronale agli stimoli esterni, con effetti che persistono nei periodi di vita successivi, inclusa la predisposizione all’abuso di sostanze stupefacenti in adolescenza e nell’età adulta. Questa evidenza scientifica è riscontrabile anche in ricerche analoghe effettuate presso il Dipartimento di Psichiatria dell’Università di Miami e presso ospedali e cliniche universitarie (Mendes et altri, Lambert et altri);

- una recente ricerca (Bolanos, Barrot et altri) dimostra ad esempio che il trattamento con questo tipo di psicofarmaci altera in misura significativa in età adulta la risposta comportamentale alle emozioni. Sono infatti ormai sempre più numerosi gli esperimenti che dovrebbero indurre gli operatori sanitari ad una ben maggiore prudenza. I ricercatori sanno già da tempo che alcuni tipi d’esperienze, come quelle coinvolte nell’apprendimento, possono modificare fisicamente la struttura del cervello e influenzare il comportamento. Per contro, una serie di recenti studi dimostrano che l’esposizione a psicofarmaci stimolanti può ridurre la capacità di specifiche cellule cerebrali di mutare come conseguenza dell’esperienza. *“La capacità delle esperienze di alterare la struttura del cervello - spiega infatti la dott.sa Nora Volkow, del National Institute on Drug Abuse (NIDA), Stati Uniti - è forse uno dei meccanismi principali con cui la rielaborazione del “passato” può influire sul comportamento e la cognizione nel futuro. Tuttavia, quando queste alterazioni vengono prodotte da psicofarmaci, la situazione cambia”*;

- Kolb e Robinson, dopo aver effettuato una serie di esperimenti per studiare come gli psicofarmaci interagissero per produrre cambiamenti nella struttura del cervello, hanno scoperto che gli psicofarmaci aumentano la ramificazione e la

densità dei neuroni in alcune regioni, riducendola però in altre, e causando quindi una diversa reazione ai cambiamenti strutturali indotti dall'ambiente e dall'esperienza. A conclusioni simili sono giunti Brown, Carrey e Wilkinson che hanno provato come la somministrazione quotidiana di psicofarmaci ai bambini sia direttamente la causa di modificazioni di alcuni geni a livello di sistema nervoso centrale, mentre Moll, Hause, Ruther ed altri hanno per la prima volta accertato *“cambiamenti duraturi - e persistenti dopo il termine dei trattamenti – nello sviluppo di parti del sistema nervoso centrale, causati proprio dalla somministrazione precoce di psicofarmaci stimolanti durante la fase giovanile”*;

- secondo, inoltre, una nota ricerca scientifica di Henderson e Fischer: *“...cambiamenti patologici ed una vasta catena di alterazioni sono state osservate dopo 14 settimane di sperimentazione, sia in soggetti sottoposti a somministrazione di psicofarmaci a mezzo iniezione, che in soggetti sottoposti a somministrazione per via orale. Le osservazioni hanno mostrato definitivamente come nei soggetti trattati con dosi terapeutiche siano state riscontrate lesioni cardiache. Degno di nota, è stato inoltre, registrare il rapido sviluppo dei cambiamenti patologici, a volte entro sole 3 settimane. La possibilità d'irreversibilità e i profondi cambiamenti strutturali osservati in un paziente in terapia a lungo termine con psicofarmaci stimolanti, suggerisce come queste scoperte possano avere conseguenze cliniche delle quali i medici dovrebbero essere coscienti...”*;

- un'equipe di specialisti dell'Università di Maracaibo, richiamata in bibliografia, ha fornito informazioni dettagliate sulla riduzione dei sintomi del disordine da disattenzione ed iperattività, comparando un programma di addestramento dei genitori con terapia cognitivo-comportamentale (senza l'ausilio di psicofarmaci), con un esperimento clinico con psicofarmaci stimolanti: *“entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento nei loro sintomi, ma non è stata rilevata alcuna differenza in termini di efficacia nei due gruppi di trattamento”*.

L'efficacia delle terapie cognitivo-comportamentali e di pedagogia clinica non supportate da psicofarmaci è stata anche confermata da altri studi (Frolich et altri) e da successivi esperimenti, perfezionati anche in Italia (p.es. equipe Tarracchini/Salvatori). Molti operatori continuano a pensare che, se gli stimolanti

portano ad un miglioramento nel comportamento del bambino, questa é di per se una buona ragione per confermare la diagnosi stessa di ADHD e poter così proseguire nella somministrazione dei farmaci. Ciò che viene trascurato è che tutti gli stimolanti cerebrali, inclusi quelli di origine naturale come la caffeina, ottengono il risultato di migliorare le prestazioni cognitive di tutti i soggetti, inclusi quelli normali; rimane comunque da chiedersi a quale prezzo.

- infine, una recente meta-analisi di esperimenti sul metilfenidato, controllati a random, ha evidenziato come diversi dei più noti esperimenti che concludevano con rilievi a favore della terapia farmacologica fossero di scarsa qualità e con una forte prova di pregiudizio editoriale: gli effetti a breve termine erano irregolari su scale percentuali differenti, gli effetti collaterali erano frequenti e problematici e gli effetti a lungo termine oltre le quattro settimane di trattamento non venivano presi in considerazione [2].

Le prove sopra presentate contraddicono le affermazioni contenute nel protocollo diagnostico-terapeutico dell'ISS. Il criterio scientifico della funzionalità ci porta quindi a conclusioni completamente diverse rispetto a quelle raggiunte dall'ISS, un sistema di conclusioni secondo il quale le dinamiche biologiche che vengono affermate legate all'ADD/ADHD a livello cerebrale **possono essere spiegate più accuratamente come risultato di variabili psicologiche ed ambientali** piuttosto che di un sistema nervoso danneggiato nel suo sviluppo, malato o disfunzionante. La dinamica psicofisica che è stata studiata più approfonditamente a questo proposito è la reazione umana allo stress [2].

La reazione umana allo stress è una profonda e complessa dinamica biochimica e fisiologica, preceduta dalla percezione di un pericolo e dalla comprensione che il pericolo è reale e va affrontato. Le variabili psicologiche dalla reazione umana allo stress precedono e probabilmente causano le variabili fisiologiche, piuttosto che il contrario (Everly, Selye). Come sostenuto dall'ICSPP (International Center for the Study of Psychiatry and Psychology), chiamare l'ADHD una "anormalità neurochimica" con "cause biologiche" significherebbe sottendere che questa non abbia a che fare con il modo in cui il bambino sente, reagisce, comprende, percepisce, riorganizza e reagisce. Implica, invece, che i comportamenti non siano sotto il controllo del bambino, o di chi entra a far parte del mondo del bambino, e

che questi non abbiano per certi versi nulla a che vedere con il modo in cui il bambino scopre e organizza il significato di quel mondo. Inoltre, la dizione “l’eziologia di questa sindrome [ADHD] è sconosciuta” è adottata:

- 1) dalla Novartis ©, nel “Riassunto delle caratteristiche del prodotto” del metilfenidato (Ritalin ®) redatto per gli addetti ai lavori
- 2) dalla Food and Drug Administration (FDA)
- 3) dalla Drug Enforcement Administration (DEA)
- 4) dal National Institute of Mental Health (NIMH) che ha dichiarato quanto sopra in occasione di una deposizione giurata del suo rappresentante Dr. Richard Nakamura davanti al “Committee on Government Reform, United States House of Representatives”;
- 5) dal Consensus di Torino, maggio 2005.

Appare, pertanto, del tutto legittimo chiedere all’ISS una rettifica della frase adottata a seguito dell’emanazione delle linee guida SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria dell’Infanzia e dell’Adolescenza), laddove si afferma che *“l’ADHD è una malattia cronica”*. L’aggettivo “cronica”, riferito ad una malattia, è in questo caso del tutto illegittimo, in quanto solo una parte non ancora esattamente definita di bambini manifesta in età adulta il disturbo, ed inoltre tale dicitura prefigura fin da subito una prescrizione farmacologica a vita, ed è quindi con ragionevole certezza un chiaro presupposto di abuso [2].

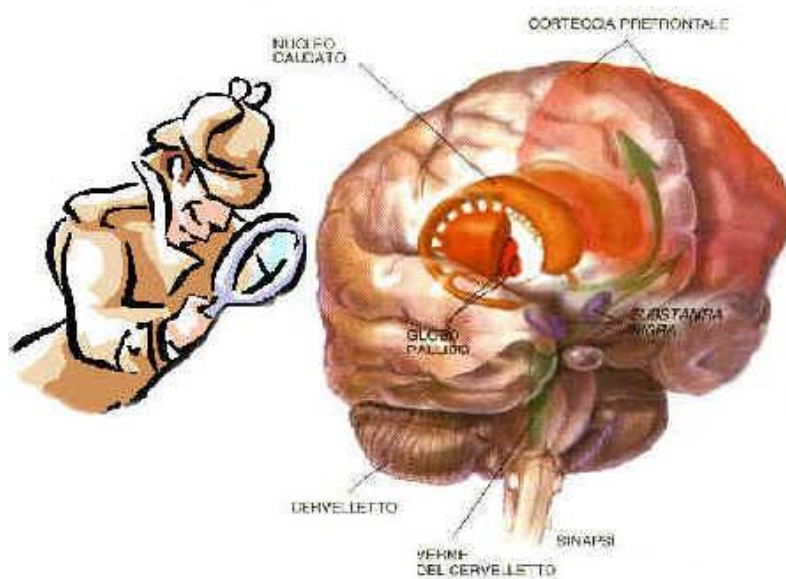
1.1.1 ADHD: un problema marginale?

L’ADHD non è affatto un problema raro, anzi appare - nell’ambito dei problemi di condotta - uno dei principali problemi della dimensione infantile moderna, un vero e proprio problema medico-sociale dal momento che è:

- uno dei maggiori problemi di salute in termini di costi sanitari;
- una delle più frequenti diagnosi psichiatriche infantili extra-ospedaliere;
- il più comune problema comportamentale infantile [3].

1.2 Capire le cause...

Per poter aiutare i bambini (e gli adulti) colpiti da ADHD, gli psichiatri e gli psicologi devono capire meglio le cause del disturbo. Negli ultimi dieci anni, alcuni studi fondati sulle moderne tecniche di elaborazione di immagini hanno indicato quali potrebbero essere le regioni cerebrali il cui cattivo funzionamento spiegherebbe i sintomi dell'ADHD. Stando a questi lavori, sembrerebbero coinvolti la corteccia pre-frontale, parte del cervelletto e almeno due gangli della



base, ammassi di cellule nervose situati nelle profondità del cervello. In uno studio del 1996, Castellanos e Rapoport e i loro colleghi del National Institute of Mental Health, hanno scoperto che la corteccia pre-frontale destra e due gangli

basali, il nucleo caudato e il globo pallido, sono significativamente meno estesi del normale nei bambini affetti da ADHD.

Agli inizi del 1998, il gruppo di Castellanos ha trovato che in questi bambini anche il verme del cervelletto è di dimensioni inferiori alla norma. Le informazioni fornite dalle immagini sono significative perché le aree cerebrali di dimensioni ridotte nei soggetti affetti da ADHD sono proprio quelle che regolano l'attenzione. La corteccia pre-frontale destra, per esempio, è coinvolta nella programmazione del comportamento, nella resistenza alle distrazioni e nello sviluppo della consapevolezza di sé e del tempo. Il nucleo caudato e il globo pallido agiscono interrompendo le risposte automatiche per consentire una decisione più accurata da parte della corteccia e per coordinare gli impulsi che attraverso i neuroni raggiungono le diverse regioni della corteccia. L'esatto ruolo

del verme del cervelletto non è stato ancora chiarito, ma alcune indagini recenti fanno ritenere che abbia a che fare con l'essere più o meno motivati [3].

1.3 Epidemiologia

Tra il 1982 e il 1996 sono stati condotti dieci studi che, basandosi sui criteri diagnostici del "Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III), hanno valutato la prevalenza di ADHD. A seconda degli studi, si hanno valori di prevalenza che oscillano tra il 4% e il 12%. In Italia, uno studio condotto in due regioni del centro su un campione di 232 bambini ha evidenziato una prevalenza del 3.6%, in base alla presenza di almeno 8 criteri maggiori del DSM-III-R. Un ulteriore 6.9% era un caso potenziale. Lo studio condotto nelle scuole di Firenze e Perugia, nel 1993, ha individuato 9 casi su 250 bambini esaminati. Uno studio del 1998, con i pediatri della città di Torino, ha mostrato una prevalenza del 2.52%. In questo caso la popolazione era di 47.781 assistiti e sono stati individuati 1.203 casi [4]. I soggetti colpiti sono numerosissimi in tutto il mondo. Ovunque adeguatamente ricercato il disturbo in età scolastica mostra una prevalenza intorno al 4%. L'ADHD è stato identificato dai ricercatori in tutte le nazioni e in tutte le culture studiate. Il disturbo è maggiormente rappresentato nel sesso maschile secondo un rapporto che va da 3 a 9 maschi ogni femmina, a seconda delle ricerche, forse perché i maschi, secondo alcuni ricercatori sono geneticamente più soggetti alle malattie del sistema nervoso. Va rilevato che gli strumenti di screening utilizzati per un primo orientamento diagnostico (DSM-III-R e DSM-IV) sovrastimano il problema, perché lo confondono con il capitolo più ampio dei disturbi di condotta. Nella stima estrema, la prevalenza si ridurrebbe dal 18 al 3.9%, dopo la valutazione con modelli diagnostici di secondo livello [5]. Le forme comorbide sono più correlate ad una serie di profili sintomatologici negativi per quanto riguarda il rapporto con l'ambiente, con veri e propri profili psichiatrici e, quindi, hanno una peggiore prognosi. Le correlazioni più frequenti sono con:

- **disturbi di Condotta (CD)**, aggressività, ansietà, bassa auto-stima;

- **disturbo Opposizionale (ODD)**, deprivazione sociale, basso rendimento scolastico, bassa competenza sociale.

Tutto questo è dovuto, purtroppo, al fatto che i soggetti affetti da ADHD manifestano nel tempo dei sintomi secondari che si pensa siano il risultato dell'interazione tra le caratteristiche proprie del disturbo con l'ambiente scolastico, sociale, familiare in cui il bambino si trova inserito. Basti pensare che il 58% degli studenti affetti da ADHD ha subito almeno una bocciatura durante la propria carriera scolastica (Cantwell e Satterfield 1978), insuccessi che sono attribuiti al loro deficit cognitivo (Marzocchi et al. 1999), alla loro scarsa motivazione (Van De Meere 1998) o alla comorbilità con i disturbi dell'apprendimento scolastico che possono essere presenti nel 50% dei bambini ADHD (Lambert e Sandoval 1980) [3].

1.4 Determinante genetica

Da diversi anni i ricercatori che si occupano di ADHD hanno iniziato a metterne in luce sintomi e cause riscontrando che il disturbo può avere una causa genetica. Alcuni ricercatori stanno cercando di affermare che l'ADHD non è un disturbo dell'attenzione in sé - come si era a lungo ritenuto - ma nasce da un difetto evolutivo nei circuiti cerebrali che stanno alla base dell'inibizione e dell'autocontrollo. A sua volta, questa mancanza di autocontrollo pregiudica altre importanti funzioni cerebrali necessarie per il mantenimento dell'attenzione cioè i bambini affetti da ADHD non riescono a controllare le loro risposte all'ambiente. I sintomi centrali dell'ADHD, quindi, sono essenzialmente caratterizzati da un marcato livello di disattenzione e una serie di comportamenti -secondari- che denotano iperattività e impulsività. Nonostante l'eziologia dell'ADHD sia verosimilmente multifattoriale, numerosi studi sottolineano che la trasmissione genetica svolge un ruolo importante. L'ADHD è familiare, soprattutto nei parenti maschi di bambini con ADHD. La prevalenza del disturbo è 2-3 volte maggiore nei parenti di bambini con ADHD. Negli adottati con ADHD, i genitori biologici hanno maggiore psicopatologia di quelli adottivi. In uno studio di bambini inviati a cliniche sia psichiatriche sia pediatriche, i parenti dei bambini con ADHD

mostravano maggiore prevalenza di ADHD, disturbo della condotta e di personalità antisociale, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia e abuso di sostanze, persino dopo correzione per classe socioeconomica ed integrità familiare. Anche l'abuso di sostanze era elevato in queste famiglie, ma ciò potrebbe essere spiegato dalla classe socioeconomica. È possibile che esistano sottogruppi di bambini con ADHD associati a particolari raggruppamenti familiari di disturbi psichiatrici, per esempio disturbo dell'umore, disturbo d'ansia e aggressività. La trasmissione familiare può spiegarsi con meccanismi genetici e/o psicosociali ma non esistono prove di un singolo difetto genico o di un meccanismo specifico di trasmissione ereditaria nell'ADHD. Sebbene gli studi genetici sull'ADHD siano ancora alle prime fasi, sembra che almeno in alcune forme di ADHD vi sia un elevato contributo genetico e che ci possano essere bambini con una versione primariamente genetica del disturbo [2]. Da che cosa deriva la ridotta dimensione di queste strutture cerebrali nei soggetti affetti da ADHD? Molti studi, promozionati dall'ISS, sembrano avvalorare l'ipotesi che il fenomeno possa essere dovuto a una disfunzione di alcuni dei numerosi geni che normalmente sono attivi durante la formazione e lo sviluppo della corteccia pre-frontale e dei gangli basali. La maggior parte dei ricercatori attualmente pensa che l'ADHD sia un disturbo poligenico, ossia determinato dal concorso di più geni. Le prime indicazioni sull'origine genetica dell'ADHD sono venute da ricerche condotte sulle famiglie dei bambini affetti dal disturbo. Per esempio, si è osservato che i fratelli e le sorelle di bambini con ADHD hanno una probabilità di sviluppare la sindrome da 5 a 7 volte superiore a quella dei bambini appartenenti a famiglie non colpite. E i figli di un genitore affetto da ADHD hanno



fino a cinquanta probabilità su cento di sperimentare le stesse difficoltà. La prova più conclusiva del contributo genetico all'ADHD, però, viene dallo studio sui gemelli. Nel 1992, Jacquelyn I. Gillis, allora all'Università del Colorado, e suoi colleghi scoprirono che il rischio di ADHD in un gemello monozigote di un bambino affetto dal disturbo è tra 11 e 18 volte superiore a quello di un

fratello non gemello di un bambino con ADHD; si valuta che tra il 55 e il 92% di

gemelli monozigoti di bambini affetti da ADHD finisca con sviluppare la sindrome. Uno dei più ampi studi sull'ADHD relativo a gemelli fu condotto da Helene Gjone e Jan M. Sundet dell'Università di Oslo, insieme con Jim Stevenson dell'Università di Southampton in Inghilterra. Coinvolgeva 526 gemelli monozigoti, che ereditano esattamente gli stessi geni, e 389 gemelli eterozigoti, la cui somiglianza genetica è analoga a quella di fratelli nati a distanza di anni. Il gruppo di ricerca scoprì che l'ADHD è ereditario quasi all'80%, cioè che circa l'80% delle differenze nell'attenzione, nell'iperattività e nell'impulsività tra persone affette da ADHD e persone sane può essere spiegato da fattori genetici [3]. In un documento dell'organizzazione "Giù le mani dai bambini" si afferma che la maggior parte di queste ricerche trova ragione di esistere in studi che paragonano il tasso di corrispondenza di tale disordine fra gemelli monozigoti e gemelli dizigoti. In teoria queste ricerche hanno evidenziato corrispondenze molto maggiori fra i gemelli monozigoti che fra i gemelli dizigoti (Goodman & Stevenson, Pauls, Biederman ed altri, Gillis ed altri, Edelbrock ed altri, Sherman ed altri). Ciononostante, il risultato di questo tipo di ricerche è distorto da errori molto importanti, come i seguenti, rilevati nel documento ICSPP [2]:

- tutte queste ricerche sono basate sull'assunto che gemelli monozigoti e dizigoti siano cresciuti in ambienti identici. Tale assunto è sbagliato. Come ha spiegato Jey Joseph, "i gemelli monozigoti trascorrono più tempo insieme di quelli dizigoti, e ancora più spesso si vestono in maniera simile, studiano insieme, hanno gli stessi amici stretti e frequentano le occasioni sociali insieme. James Shields, nel suo celebre studio sui normali gemelli compagni di scuola ha rilevato che il 47% dei gemelli monozigoti aveva un "rapporto molto stretto", che si aveva invece solo nel 15% dei gemelli dizigoti. Secondo un test condotto da Kringlen, il 91% dei gemelli monozigoti ha provato "confusione di identità durante l'infanzia", cosa avvenuta solo per il 10% dei gemelli dizigoti. Kringlen ha anche rilevato che i gemelli monozigoti erano più spesso considerati dagli altri simili come due gocce d'acqua (76% nei monozigoti contro lo 0% dei dizigoti), "cresciuti come se fossero una cosa sola" (72% contro il 19%) e "bambini inseparabili" (73% contro il 19%). Il 65% dei gemelli monozigoti ha affermato di avere un livello d'intimità "estremamente alto" a fronte solo del 19% dei di zigoti". Poiché l'assunto

dell'ambiente identico **non è valido**, le correlazioni richiamate possono essere perlomeno tanto il risultato di fattori ambientali quanto di fattori genetici [2];

- le scoperte di influenze genetiche sul comportamento sono confutate dal fatto che i geni dirigono la sintesi proteica, ma che la sintesi proteica può essere distorta da fattori ambientali come lo stress, un trauma e la mancanza di attenzione da parte dei genitori (Hubbard & Wald). Il processo di manifestazione dei geni è molto più complesso di quanto si possa pensare seguendo gli articoli di giornali popolari (Commoner). Perciò il processo d'influenza dei geni sul comportamento di una persona è esso stesso notevolmente influenzato da fattori ambientali [2];

- per dimostrare scientificamente il nesso di causalità fra i geni e alcuni aspetti del comportamento della persona, dovrebbe essere identificato il preciso meccanismo genetico coinvolto. Come Ross & Ross hanno sottolineato: *“gli unici procedimenti che potrebbero definire precisamente il meccanismo genetico sarebbero gli studi di segregazione - che potrebbero essere effettuati su esseri umani tenuti in condizioni molto poco comuni - e studi di correlazione, che richiederebbero l'identificazione della sequenza genetica associata all'iperattività... e queste sono possibilità per le quali non c'è ancora alcuna prova”* [2].

Un secondo approccio alla dimostrazione della causalità genetica è lo studio della correlazione fra il temperamento infantile (Thomas e Chess) e le successive diagnosi di ADD/ADHD. Alcuni studiosi hanno suggerito che fattori caratteriali come il livello di attività, la soglia di reattività, l'intensità della reazione, la distrazione, la durata dell'attenzione e la persistenza di questi elementi nel tempo possano essere associati con le caratteristiche di disordini comportamentali come l'ADD/ADHD, che compaiano successivamente. Thomass & Chess hanno indicato, per esempio, che *“gli aspetti del temperamento hanno un ruolo significativo nello sviluppo di disordini comportamentali infantili”*. Ciononostante, questi stessi ricercatori hanno concluso che *“in nessun caso un dato schema comportamentale ha causato disturbi comportamentali. Uno sviluppo deviante è sempre stato il risultato di un'interazione fra l'attitudine individuale del bambino e aspetti significativi del contesto in cui cresce”*. Inoltre,

uno studio più accurato di questi fattori ha rivelato che "*il contributo delle caratteristiche familiari e delle caratteristiche prenatali è superato dal contributo di fattori costitutivi (iperattività in famiglia, malattie croniche infantili e caratteristiche del temperamento) e dall'ambiente domestico (ambiente competitivo, garanzia di apprendimento in età infantile e interazione fra genitore e figlio, etc)*" [2].

Un terzo approccio alla dimostrazione della causa genetica per l'ADHD è la ricerca che confronta l'incidenza di ADHD o di simili disordini comportamentali sui parenti dei bambini diagnosticati, con quella sui parenti dei bambini non diagnosticati (Safer, Biederman et altri, Pauls). Questa ricerca è confutata dall'impossibilità di controllare i molti fattori ambientali che potrebbero concorrere a spiegare la trasmissione intergenerazionale delle anomalie mentali nelle famiglie. Ricerche sulle dinamiche di "attaccamento ai genitori" e dei traumi dimostrano la profonda influenza del rapporto genitore-bambino nei primi mesi di vita sulla salute mentale degli individui (Holmes, Bretherton, Crittenden, Lewis, Amini & Lannon, Herman, Van der Kolk, McFarlane & Weisath). Nessuna delle ricerche sull'incidenza dell'ADHD nelle famiglie ha purtroppo posto attenzione a questi fattori fondamentali, e questa superficialità d'analisi parrebbe sufficiente per sollevare dubbi seri circa l'affidabilità delle conclusioni raggiunte da queste ricerche [2].

La ricerca ed il senso comune confermano che l'aspetto genetico deve avere una certa influenza sul temperamento e, dunque, su altri comportamenti che caratterizzano l'ADHD. Ciononostante, le ricerche dimostrano anche che l'influenza genetica non è un fattore scatenante. I tre psichiatri Lewis, Amini e Lannon hanno posto la questione in questi termini: "*il patrimonio genetico soggiace alla macro e micro-anatomia di base del cervello; l'esperienza dunque restringe il campo delle molteplici possibilità di realizzazione ad un esito determinato. Anzichè molte possibilità, solo alcune. Anzichè alcune possibilità, una sola. Mentre i geni sono fondamentali nello stabilire alcuni aspetti dell'emotività, l'esperienza gioca un ruolo centrale nell'attivare e disattivare i geni. Il DNA non è il destino del cuore; la lotteria genetica può decidere le carte del mazzo, ma l'esperienza sceglie quelle che avrai in mano... Come molti dei loro*

giocattoli, i bambini una volta nati hanno bisogno di attuare un vero e proprio assemblaggio. Il cervello di un bambino non si può sviluppare normalmente senza l'influenza coordinatrice fornitagli dalla comunicazione limbica. Le parole confuse e rumorose che si scambiano i bambini piccoli con i genitori, gli sguardi fissi, roteanti e buffi fra le facce del bambino e del genitore, sembrano innocui se non insensati; non si sospetterebbe che dietro tutto ciò ci sta svolgendo il processo formativo della vita. Ma sin dal loro primo incontro, i genitori guidano lo sviluppo cerebrale del bambino con cui stanno avendo a che fare. Nei primi anni di vita del bambino, i genitori ne modellano il cervello donandogli emozioni e costituendo il nucleo neurale del suo Io" [2].

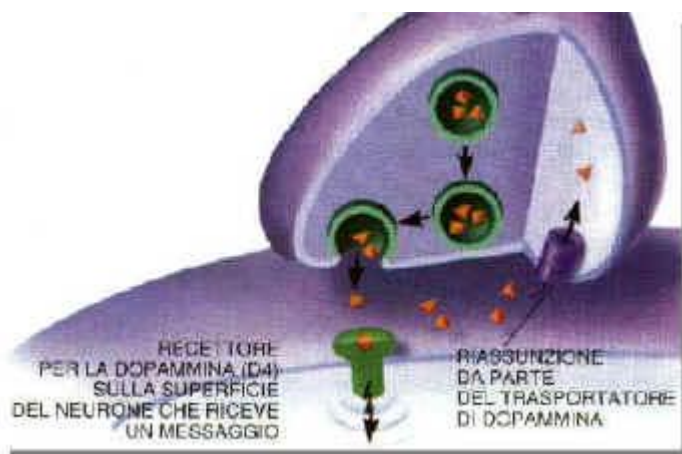
Un esame bilanciato di queste ricerche indica che non c'è prova evidente che l'ADD/ADHD sia presente sin dalla nascita come sostenuto dall'ISS, e che i fattori genetici sono, al più, un'influenza secondaria sui comportamenti che caratterizzano l'ADD/ADHD. Inoltre ricordiamo come molti degli esperti consultati dall'ISS rivendicano il fatto che l'ADHD non curato conduce a danni significativi per gli individui che ne soffrono, ma non solo gli autori alludono a un'associazione statistica con la causa che **non è affatto dimostrata**, ma come se non bastasse le prove richiamate in questa nostra lettera suggeriscono che il trattamento farmacologico ha al massimo un effetto **irrilevante** sui risultati a lungo termine.

Peraltro genera allarme **il rischio di alterazione genetica derivante dall'uso del farmaco a normale dosaggio terapeutico:** un recentissimo studio scientifico del Dipartimento di Medicina dell'Università del Texas, che è seguito ad altri studi dello stesso tipo giunti alle medesime conclusioni (vedi sezione Ricerca Scientifica del portale www.giulemanidaibambini.org), ha infatti fatto chiarezza su questo punto. La ricerca - effettuata non su cavie ma su bimbi in normale cura con metilfenidato - conferma un triplicamento delle anomalie nei cromosomi dopo soli 3 mesi di terapia, associata ad un aumento del rischio tumore oltre la norma. *"E' stato abbastanza sorprendente che tutti i bambini che assumevano metilfenidato manifestassero un aumento di anomalie genetiche in un così breve periodo di tempo"*, afferma il dott. Randa A. El-Zein, Professore di Epidemiologia al M.D. Anderson. L'uso - non l'abuso - di metilfenidato

(principio base del metilfenidato e di altri psicofarmaci somministrati ai minori) pare quindi causare quindi una maggiore esposizione al rischio di cancro e di mutazioni genetiche per i bambini [2].

1.4.1 I geni per la dopamina

Forse determinanti sono quei disturbi che agiscono sul modo con cui il cervello utilizza la dopamina, una sostanza che funziona da neurotrasmettitore,



trasportando segnali chimici da una cellula nervosa a un'altra. La dopamina è secreta dai neuroni in particolari zone del cervello per inibire o modulare l'attività di altri neuroni, in particolare di quelli coinvolti nell'emozione e nel

movimento. I disturbi del movimento nel morbo di Parkinson, per esempio, sono provocati dalla morte di neuroni produttori di dopamina in una formazione del cervello, la substantia nigra, che si trova al di sotto dei gangli basali. Alcuni studi molto convincenti mettono in particolare evidenza il ruolo svolto dai geni che impartiscono le istruzioni per la produzione dei recettori e dei trasmettitori della dopamina: questi geni sono molto attivi nella corteccia pre-frontale e nei gangli basali. I recettori della dopamina si trovano sulla superficie di alcuni neuroni. La dopamina trasporta il suo messaggio a questi neuroni legandosi ai recettori. I trasportatori di dopamina si protendono dai neuroni che secernono il neurotrasmettitore e recuperano la dopamina inutilizzata in modo che possa essere usata di nuovo. Mutazioni nel gene per il recettore della dopamina possono rendere i recettori meno sensibili alla dopamina. Al contrario, mutazioni nel gene per il trasportatore della dopamina possono rendere eccessivamente attivi i trasportatori facendo in modo che essi eliminino la dopamina secreta prima che essa abbia la possibilità di legarsi agli specifici recettori situati su un neurone

adiacente. Nel 1995, Edwin H. Cook e i suoi colleghi dell'Università di Chicago resero noto che i bambini affetti da ADHD avevano una maggiore probabilità di presentare una particolare variante del gene (SLC6A3) per il trasportatore (carrier responsabile del trasporto transneurone e del re-uptake) della dopamina DAT1. Analogamente, nel 1996, Gerald J. LaHoste dell'Università della California e Irvine e i suoi collaboratori osservarono che nei bambini affetti da ADHD era particolarmente abbondante una variante del gene per i recettori di dopamina D2 e D4, il cui polimorfismo giustificherebbe le varianti cliniche dell'ADHD. Non sussistendo una sufficiente concentrazione di neurotrasmettitori che garantisca un adeguato trasporto del segnale nervoso, si verifica essenzialmente un'alterazione della funzione di blocco della reazione agli impulsi sensoriali e di selezione di questi in vista della scelta di adeguati handlings. La conseguenza è che il bambino con Disturbo di Concentrazione non sarà in grado di reagire agli stimoli ambientali attraverso un'adeguata scelta e graduazione del repertorio motorio e comportamentale. In definitiva, si potrebbe affermare che i difetti genetici e di struttura cerebrale osservati nei bambini affetti da ADHD portano ai comportamenti caratteristici del disturbo dell'attenzione associato a iperattività riducendo la capacità di inibire comportamenti inadeguati e di autocontrollo, il che - a giudizio di Barkley - è il deficit centrale nell'ADHD [3].

1.5 Altre cause biologiche

Sono state ipotizzate diverse altre eziologie dell'ADHD, quali un danno cerebrale, disturbi neurologici, basso peso alla nascita ed esposizione a fattori neurotossici. Problemi ostetrici durante la gravidanza e il parto (come sanguinamento o ipossia perinatale) possono causare una sofferenza cerebrale. Tuttavia, contrariamente a quanto si riteneva, difficoltà ostetriche ed asfissia perinatale non sono strettamente correlate con la comparsa di disturbi neurologici come una cerebropatia e probabilmente non sono responsabili che di una piccola percentuale di casi di ADHD. I fattori prenatali sono probabilmente più importanti delle complicanze alla nascita nell'eziologia di questi disturbi neuropsichiatrici; precisamente, fattori predisponenti prenatali sembrano produrre sia le complicanze alla nascita sia l'ADHD. Per esempio, un basso peso alla nascita è parzialmente predittivo di

successivo ADHD, con o senza complicanze ostetriche. L'esposizione intrauterina a sostanze tossiche, quali l'alcool ed il piombo, può produrre effetti teratogeni sul comportamento. La sindrome feto-alcolica comprende iperattività, impulsività e disattenzione, come pure anomalie fisiche. L'esposizione tossica a piombo prenatale e post-natale può precedere l'ADHD e deficit cognitivi. Recentemente anche l'esposizione intrauterina al fumo di sigaretta è stata chiamata in causa come fattore di rischio per l'ADHD. I bambini con ADHD hanno maggiori livelli medi di piombemia dei fratelli. Per l'ADHD con esordio dopo i primi 2 anni sono talora dimostrabili traumi neurologici, encefaliti o infezioni del SNC. Disturbi neurologici conclamati, più spesso convulsioni e paralisi cerebrale, sono diagnosticabili nel 5% dei bambini con ADHD. I reperti elettroencefalografici (EEG) sono abnormi nel 20% dei bambini con ADHD (contro il 15% generale) e la tomografia computerizzata (TC) è tipicamente normale. Nei bambini con ADHD si osservano spesso segni neurologici lievi non focali (come goffaggine, confusione sinistra-destra, incoordinazione percettiva-motoria e disgrafia), ma il 15% dei bambini normali mostra fino a 5 segni lievi. Come altri bambini con disturbi dell'apprendimento e del comportamento, i bambini con ADHD possono mostrare multiple anomalie fisiche minori. Vi è una lieve riduzione del Q.I., ma così modesta da essere misurabile solo confrontandolo con i collaterali di controllo ed è forse dovuta unicamente a comportamenti correlati all'attenzione. La ricerca clinica ha condotto ad un'ampia varietà di risultati biologici sull'ADHD (e simil-ADHD) che contribuiscono potenzialmente alla comprensione descrittiva ed eziologica del disturbo [3].

1.6 Fattori non genetici

I fattori non genetici che sono stati collegati all'ADHD includono la nascita prematura, l'uso di alcool e tabacco da parte della madre, l'esposizione a elevate quantità di piombo nella prima infanzia e le lesioni cerebrali - soprattutto quelle che coinvolgono la corteccia pre-frontale [6]. Presi insieme, tuttavia, questi fattori possono spiegare dal 20 al 30% dei casi di ADHD tra i maschi, e ancora di meno tra le femmine. Contrariamente alla convinzione popolare, non si è trovata alcuna significativa correlazione tra ADHD e metodi educativi o fattori dietetici. Nel

1975 Feingold avanzò l'ipotesi e dimostrò, poi, conducendo alcune ricerche di discutibile rigosità metodologica, che l'iperattività fosse una reazione di tipo tossica e/o allergica ai coloranti e ai conservanti contenuti in numerosi cibi di cui i bambini, durante gli anni della scuola, fanno largo uso e che l'esclusione dalla loro dieta migliorava sensibilmente il loro comportamento. In realtà, i suoi risultati non sono stati confermati e una seria dieta sembra realisticamente difficile da realizzare. Inoltre, poiché molti bambini con allergie non presentano ADHD e molti bambini con ADHD non hanno allergie è necessario essere molto cauti nel trarre facili conclusioni. Potrebbe esistere un sottotipo di soggetti iperattivi che presentano intolleranze alimentari e/o allergie a causa di un irregolare funzionamento del SNC che determina anche una scarsa regolazione del livello di attenzione (Marshall 1989). L'ambiente non ha importanza decisiva nella genesi del disturbo di concentrazione, tuttavia l'esperienza esistenziale del bambino con Disturbo di Concentrazione, caratterizzato da "insuccessi" e frustrazioni nel campo relazionale, sociale e scolastico, potrà determinare disturbi comportamentali secondari su base psico-emotiva, che spesso accentuano e confondono gli stessi sintomi di iperattività e impulsività con cui il disturbo si presenta. In questo senso, la patogenesi dell'intero sistema di sintomi dell'ADHD si può considerare effetto della confluenza di fattori neuro-biologici e psicosociali, mediata da un disturbo dello sviluppo cognitivo-emotivo che assume un ruolo centrale.

1.7 Caratteristiche comportamentali

Tra le caratteristiche comportamentali degli affetti da ADHD ricordiamo:

- Ø SCARSA ATTENZIONE MANTENUTA (precoce DISTRAIBILITÀ) E DEBOLE PERSISTENZA PER L'ESECUZIONE DEI LAVORI, in particolar modo in quelli prolungati e ripetitivi. Queste caratteristiche portano ad un rapido raggiungimento del livello di "stanchezza" e di noia che si evidenziano con frequenti spostamenti da un'attività ad un'altra; con perdita di concentrazione durante lavori protratti nel tempo e incapacità di portare a termine le consegne in assenza di supervisione.

- Ø **INADEGUATO CONTROLLO DEGLI IMPULSI E DIFFICOLTÀ NEL POSTICIPARE UNA GRATIFICAZIONE.** Viene descritto che questi bambini non riescono a fermarsi a pensare prima di agire, hanno difficoltà ad aspettare il proprio turno o a lavorare per un premio consistente ma dilazionato nel tempo, risultano al contrario sensibili a gratificazioni minori ma immediate. Inoltre, essi manifestano un deficitario controllo dei propri comportamenti, attuano spesso condotte non adeguate rispetto alle condizioni ambientali.
- Ø **ECCESSIVA ATTIVITÀ IRRILEVANTE** rispetto al compito principale e attività scarsamente regolate rispetto alle richieste ambientali.

I bambini con ADHD vengono descritti come agitati, irrequieti, incapaci di stare fermi. Manifestano un eccessivo movimento non richiesto per l'esecuzione dei compiti (come muovere le gambe, manipolare o lanciare oggetti, spostarsi da una posizione all'altra), soprattutto in situazioni ripetitive e noiose.

Ø **DIFFICOLTÀ NEL SEGUIRE LE REGOLE:** i bambini con difficoltà di attenzione e iperattività manifestano incapacità nel seguire le regole di comportamento o i comandi impartiti per lo svolgimento di un'attività in assenza di supervisione da parte di un adulto [3].

La maggior parte delle persone che presentano ADHD comincia a manifestare queste caratteristiche sin dalla prima infanzia (l'età media di segnalazione del problema avviene tra i 3 e i 4 anni), sebbene le difficoltà tendano ad essere maggiormente evidenti con l'ingresso nella scuola elementare (6-7 anni) [2].

1.8 Diagnosi

Il disturbo da deficit e iperattività è “una situazione/stato persistente di disattenzione e/o iperattività e impulsività più frequente e grave di quanto tipicamente si osservi in bambini di pari livello di sviluppo. La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività sono comunemente noti come i sintomi chiave di questa sindrome. Essi devono essere presenti per almeno 6 mesi ed aver fatto la loro comparsa prima dell'età di 7 anni [4].

- DISTURBI DI ATTENZIONE

Il bambino:

1. spesso non riesce a prestare attenzione ai dettagli oppure compie errori di distrazione nel lavoro scolastico o in altre attività;
2. spesso ha difficoltà nel mantenere l'attenzione nei compiti o nelle attività di gioco;
3. spesso sembra non ascoltare quando gli si parla direttamente;
4. spesso non segue correttamente le istruzioni e sbaglia nel portare a termine i compiti di scuola, gli impegni quotidiani o i propri doveri (non a causa di comportamenti oppositivi o di errori di comprensione delle istruzioni);
5. spesso ha difficoltà ad organizzare compiti ed attività;
6. spesso evita, non sopporta o è riluttante nell'affrontare compiti che richiedono uno sforzo cognitivo rilevante (come compiti di scuola);
7. spesso dimentica cose necessarie per compiti o attività (ad esempio giocattoli, consegne scolastiche, matite, libri o strumenti);
8. spesso è facilmente distratto da stimoli estranei;
9. spesso è smemorato nelle attività quotidiane.

- IPERATTIVITÀ

Il bambino:

1. spesso è irrequieto con le mani o i piedi oppure si agita sulla sedia;
2. spesso si alza dal posto in classe o in altre situazioni in cui è richiesto di rimanere seduti;
3. spesso corre qua e là o si arrampica eccessivamente in situazioni nelle quali non è appropriato (negli adolescenti o negli adulti può essere limitato dal soggettivo senso di irrequietezza);
4. spesso ha difficoltà nel giocare o impegnarsi in attività nel tempo libero in modo tranquillo;
5. è spesso "in movimento" o spesso agisce come "spinto da un motore" ;
6. spesso parla eccessivamente.

- IMPULSIVITÀ

Il bambino:

1. spesso dà risposte prima che le domande siano complete;
2. spesso ha difficoltà ad aspettare il proprio turno;
3. spesso interrompe o importuna gli altri [7]

L' International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) dell' Organizzazione Mondiale della Sanità utilizza il termine “disturbo ipercinetico” per una diagnosi definita più restrittivamente (WHO ICD-10 1994). Essa differisce dalla classificazione del DSM-IV in quanto tutti e tre i problemi di attenzione, iperattività, e impulsività devono essere contemporaneamente presenti e deve essere soddisfatto il criterio più rigoroso della loro presenza in una molteplicità di settino, mentre la presenza di un altro disturbo costituisce un criterio di esclusione. In base ai criteri diagnostici sistemizzati nel diagnostic and statistical manual of mental disorders(DSM-III; DSM-III-R; DSM-IV) e nel Diagnostic and statistical manual for primary care, child and adolescent version (DSM-PC), la diagnosi di ADHD si basa sulla presenza di:

Ø 6 o più dei 9 sintomi di disattenzione

oppure

Ø 6 o più dei 9 sintomi di iperattività\impulsività [4].

Tra gli strumenti di diagnosi per questa sindrome vengono usati i test su modello americano, che permettono di rilevare importanti informazioni sul comportamento sociale, accademico ed emotivo dei bambini di età compresa tra i 3 e i 17 anni. Ai genitori vengono poste domande che li incoraggiano a descrivere i bambini con un dettaglio sufficiente a stabilire se uno specifico sintomo (comportamento) è clinicamente significativo, anche considerando fattori che possano modificare la percezione da parte del genitore, quali ambiente sociale, livello culturale, pregiudizi ecc. (Schema I).

SCHEMA I: SCALA GENITORI PER INDIVIDUAZIONE DI COMPORTAMENTI DI DISATTENZIONE E IPERATTIVITA' NEL BAMBINO [3].

| | |
|---|--|
| <i>Assegnare ad ogni domanda il punteggio che meglio descrive questo bambino in rapporto a coetanei dello stesso sesso.</i> | Valori ammessi: 0 - mai 1 - qualche volta 2 - spesso 3 - molto spesso |
| Scala A (Disattenzione) | |
| 1. Incontra difficoltà nell'esecuzione di attività che richiedono una certa cura. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 2. Ha difficoltà a mantenere l'attenzione nello svolgere incarichi, compiti o nelle attività varie, interrompendosi continuamente o passando ad attività differenti. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 3. Quando gli si parla sembra non ascoltare. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 4. Non segue fino in fondo le istruzioni e non porta a termine i compiti di scuola, le commissioni che deve fare o gli incarichi (ma non per comportamento oppositivo o incapacità a seguire le direttive). | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 5. Ha difficoltà a organizzarsi negli incarichi, nelle attività, nei compiti. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 6. Evita, non gli piace o è riluttante ad affrontare impegni che richiedono uno sforzo mentale continuato (ad es. i compiti di scuola). | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 7. Non tiene in ordine le sue cose e perde spesso ciò che gli necessita per il lavoro o le attività (ad es. giocattoli, diario, matite, libri). | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 8. Si lascia distrarre facilmente da stimoli poco importanti. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 9. E' sbadato, smemorato, nelle attività quotidiane. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| Calcola il totale | Totale |
| Se il punteggio totale è maggiore di 14 si consiglia un approfondimento diagnostico | 0 <input type="text"/> |
| Scala B (Iperattività/Impulsività) | |
| 1. Da seduto giocherella con le mani o con i piedi o non sta fermo o si dimena. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 2. Lascia il suo posto in classe o in altre situazioni dove dovrebbe restare seduto. | 0 <input type="button" value="▼"/> |
| 3. Corre intorno e si arrampica di continuo, quando non è il caso di farlo (nell'adolescenza può trattarsi per lo più di irrequietezza). | 0 <input type="button" value="▼"/> |

| | |
|--|--------------------------------|
| 4. Ha difficoltà a giocare o a intrattenersi tranquillamente in attività ricreative. | 0 <input type="text"/> |
| 5. E' sempre "sotto pressione" o spesso si comporta come se fosse azionato da un motore. | 0 <input type="text"/> |
| 6. Non riesce a stare in silenzio: parla troppo. | 0 <input type="text"/> |
| 7. "Spara" le risposte prima che sia terminata la domanda. | 0 <input type="text"/> |
| 8. Ha difficoltà ad aspettare il suo turno. | 0 <input type="text"/> |
| 9. Interrompe o si intromette (per esempio nelle conversazioni o nei giochi degli altri). | 0 <input type="text"/> |
| Calcola il totale | Totale |
| Se il punteggio totale è maggiore di 14 si consiglia un approfondimento diagnostico | <input type="text" value="0"/> |

Di fronte a tante incognite che ruotano attorno a questa patologia vale la pena chiedersi se l'adozione di strumenti quali un semplice questionario possa portare ad una corretta diagnosi.

1.9 Terapie

La terapia per l'ADHD deve basarsi su un approccio multimodale che riesca a combinare interventi psicoeducativi con la terapia farmacologica nei casi di ADHD da moderato a severo. Per decenni, soprattutto negli Stati Uniti, i farmaci sono stati utilizzati per trattare in modo specifico i sintomi dell'ADHD. In particolare tre farmaci, appartenenti alla categoria degli psicostimolanti, hanno dimostrato la loro efficacia sia nei bambini e i ragazzi che negli adulti: il metilfenidato (Ritalin), la destroanfetamina (Dexedrine o Dextrostat) e la pemolina (Cylert). La possibilità o necessità di trattare i bambini con ADHD con farmaci è ben scandita da un'affermazione, presente in un articolo su Psychiatric Times del luglio 1996, in cui il Prof. Barkley, eminente studioso che da trent'anni si occupa con grande competenza di ADHD, afferma in modo lapidario: "I farmaci stimolanti hanno dimostrato la loro efficacia in svariate centinaia di studi scientifici, rendendoli non solo uno dei pochi successi nella storia della psichiatria infantile di questo secolo ma i farmaci meglio studiati di qualunque altro farmaco

prescritto per i bambini". Le "linee guida" formulate dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, recentemente divulgate, dichiarano: "Gli psicostimolanti sono considerati a tutt'oggi la terapia più efficace per bambini, adolescenti e adulti con ADHD. L'efficacia e la tollerabilità degli psicostimolanti è stata descritta per la prima volta da Bradley nel 1937 ed è stata documentata da circa 60 anni di esperienze cliniche.

Su Med-line sono citate circa 2400 pubblicazioni (250 nell'ultimo biennio 2000/2002) di studi condotti su diverse migliaia di soggetti.

Dal 1996 sono stati pubblicati 161 studi controllati e randomizzati, di cui 5 su soggetti in età prescolare, 150 su soggetti in età scolare, 7 su adolescenti e 5 su adulti con ADHD. Gli psicostimolanti rappresentano la classe di farmaci maggiormente studiata in età evolutiva". Nella pratica clinica, per la maggior parte dei pazienti - dal 70 al 90% - questi medicinali riducono in modo drastico l'iperattività e migliorano la capacità di concentrazione, sia nel lavoro sia nell'apprendimento, la coordinazione fisica e i vari tipi di abilità richieste negli sport. Migliorano anche il controllo di comportamenti impulsivi o distruttivi nei soggetti con disturbo della condotta. Alla luce di tali risultati si potrebbe concludere che il farmaco rappresenti la panacea, tutto quello, cioè, che può essere necessario nel trattamento dell'ADHD. Nella sostanza, questi farmaci non curano il disturbo, poiché migliorano solo temporaneamente i sintomi e, seppur permettono di prestare attenzione non possono aumentare la conoscenza o migliorare le capacità scolastiche. Da soli i farmaci non possono aiutare a far sentire i pazienti interiormente meglio (anche se indirettamente possono aiutarlo) o a fornire quelle specifiche competenze necessarie per affrontare i problemi, ad insegnare delle abilità sociali o aumentare la motivazione. Per raggiungere questi risultati, e che durino nel tempo, sono necessari altri generi di trattamenti e forme di sostegno che, molti clinici, raccomandano di usare assieme al trattamento farmacologico [3].

1.9.1 Terapia multimodale

L'importanza di adottare una terapia multimodale è stato oggetto di un importante e recentissimo studio, coordinato dal National Institute of Mental Health (NIMH)

degli Stati Uniti, l'MTA, il Multimodal Study of Children with ADHD, in cui sono stati seguiti 579 bambini con ADHD, tra i 7 ed i 9 anni di età, per un periodo di quattordici mesi e in cui sono stati confrontati, separatamente, l'efficacia di varie forme di trattamento del disturbo:

- 1. Trattamento psicoeducativo e comportamentale:** parent training, modificazione del comportamento e training sulle capacità sociali per i bambini, training per gli insegnanti con interventi integrati nell'ambito scolastico;
- 2. Trattamento esclusivamente farmacologico**
- 3. Trattamento combinato farmacologico e psicoeducativo**
- 4. Trattamento standard:** ossia quello che avrebbero eseguito i pazienti sul territorio e che, per due terzi di essi, ha significato un trattamento con psicostimolanti [3].

1.9.2 Terapia farmacologica

Tra i farmaci psicostimolanti il più comunemente usato e sistematicamente studiato è il metilfenidato che in Italia è stato rimesso in commercio l'8 marzo 2007. Nella maggior parte dei casi un farmaco psicostimolante è il farmaco di prima scelta. I farmaci psicostimolanti sono chiaramente efficaci, anche in tempi brevi, e grazie ad un grande numero di studi di ricerca e anni di esperienze cliniche in un gran numero di pazienti, si hanno conoscenze molto più approfondite sul loro utilizzo nei bambini rispetto a qualsiasi altro farmaco. La maggior parte dei pazienti iperattivi migliora dopo somministrazione di farmaci psicostimolanti. Sebbene la dose "ideale" sia piuttosto variabile, il 96% dei pazienti trattati con metilfenidato e destroanfetamina risponde positivamente in termini comportamentali. Contrariamente agli assunti comuni, i farmaci psicostimolanti possono determinare un'ampia varietà di effetti sociali in aggiunta al notevole miglioramento dei sintomi base di inattenzione, iperattività ed impulsività. Comunque gli effetti dei farmaci psicostimolanti sugli ambiti attentivi, accademici, comportamentali e sociali possono essere molto variabili nello stesso individuo e tra individui diversi. La maggioranza degli studi ha rilevato la presenza di una relazione dose-risposta di tipo lineare, la forma della

curva dose-risposta varia da individuo ad individuo. In generale, comunque, sia la misurazione del miglioramento cognitivo che quella del miglioramento comportamentale crescono all'aumentare della dose, sempre all'interno dell'usuale range terapeutico. I bambini con sintomatologia prevalentemente inattentiva e con una migliore relazione madre-figlio e gli adulti possono avere una risposta positiva decisamente migliore. L'aggressività verbale e fisica si riducono. È stata dimostrata una significativa diminuzione degli eventuali comportamenti antisociali, anche se solo in setting di laboratorio. Vi sono invece risultati discordanti circa la riduzione dei sintomi d'ansia quando presenti in comorbidità con ADHD. Comunque, benché i farmaci psicostimolanti abbiano un margine di sicurezza estremamente alto, gli effetti collaterali sono simili per tutti i farmaci di questo tipo ed aumentano linearmente con l'aumentare della dose. Spesso attendere qualche settimana o diminuire la dose sono strategie efficaci per eliminare o ridurre i comuni effetti collaterali come l'irritabilità, la cefalea, i dolori addominali e la diminuzione dell'appetito. È pratica comune iniziare il trattamento con un farmaco psicostimolante a breve azione (metilfenidato 10-60 mg al giorno) che, se somministrato a basse dosi, si è rivelato essere sicuro ed efficace anche nel trattamento di pazienti affetti da ADHD in comorbidità con disturbi da tic o con epilessia. Questi farmaci psicostimolanti hanno effetti terapeutici che durano 4-6 ore circa; può poi seguire un periodo di "rimbalzo", in cui i sintomi comportamentali diventano più gravi che in situazione basale ed al picco della dose possono insorgere tic. La terapia farmacologica può continuare per molti anni, con necessità di periodici aggiustamenti della posologia in base ai cambiamenti del peso, alle tensioni ambientali o evolutive, o in base ai cambiamenti metabolici (e autometabolici indotti dai farmaci) del tasso di biotrasformazione dei farmaci. In alcuni casi il trattamento non è più necessario nell'adolescenza, ma molti individui mostrano necessità continua di terapia fino all'età adulta. Gli effetti psicostimolanti nell'ADHD comprendono miglioramento clinico dell'impulsività, dell'iperattività, della disattenzione e della labilità emotiva e possono portare a miglioramento duraturo delle competenze sociali e delle attitudini verso se stessi [3].

Bibliografia e sitografia

1. www.wikipedia.it
2. www.giulemanidaibambini.org, Campagna sociale nazionale contro gli abusi da prescrizione di psicofarmaci a bambini ed adolescenti
3. www.aifa.it
4. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA n.95 del 24 aprile 2007
5. Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD): le tappe per un uso razionale dei farmaci"- Bollettino di Informazione sui Farmaci n.5-2006;197-203
6. www.italiasalute.leonardo.it
7. Dott.ssa Letizia Maduli su www.srm psicologia.it

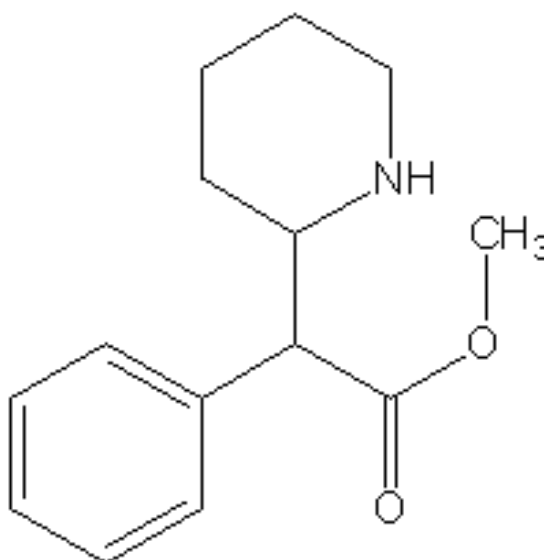
CAPITOLO II

Il Metilfenidato

2.1 Cenni storici

Il metilfenidato, è stato inizialmente utilizzato per il trattamento della depressione, della sindrome da affaticamento cronico e della narcolessia.

STRUTTURA CHIMICA DEL METILFENIDATO



A partire dagli anni '60, è stato impiegato per il trattamento dei bambini affetti da "disfunzione cerebrale minima". Oggi il metilfenidato è il farmaco più prescritto al mondo per il trattamento dell'ADHD; alcune stime indicano che più del 75% del metilfenidato utilizzato viene prescritto a bambini. L'80% delle prescrizioni è per bambini di sesso maschile. L'incremento sostanziale delle prescrizioni si è avuto negli anni novanta, specialmente negli Stati Uniti, anche perché la diagnosi di ADHD è stata accettata ampiamente nella comunità medica americana. Il metilfenidato viene prodotto negli Stati Uniti, in Messico e Argentina, grazie a particolari accordi commerciali tra le case farmaceutiche. Nel 2000 l' FDA (Food and Drug Administration) ha approvato una formulazione a rilascio prolungato che permette una singola somministrazione giornaliera. Diversi studi hanno

mostrato come queste formulazioni siano efficaci quanto quelle tradizionali. Negli Stati Uniti il metilfenidato è classificato come sostanza controllata in tabella II, insieme ad altre molecole di riconosciuta attività medica ma caratterizzate da elevato potenziale d'abuso. Per le convenzioni internazionali è inserito in tabella II dalla Convention on Psychotropic Substances. In Italia la Commissione Unica del Farmaco (CUF) ha riclassificato il metilfenidato spostandolo dalla tabella I alla tabella IV e ne ha approvato l'uso per il trattamento dell' ADHD mediante la predisposizione di piani terapeutici individuali. Sono stati segnalati casi di abuso tra ragazzi ed adolescenti che frantumavano le pastiglie per assumerle per via nasale, con un effetto paragonabile all'assunzione di cocaina. Assunto per via orale ai dosaggi terapeutici è improbabile che possa dare effetti paragonabili ad altre droghe eccitanti come cocaina ed ecstasy [1].

2.2 Indicazioni terapeutiche

Il metilfenidato è il farmaco maggiormente utilizzato nel trattamento del disturbo dell' attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale (terapia farmacologia e terapia psichica, educativa e sociale). L'eziologia propria di questa sindrome è sconosciuta e non esiste un unico esame diagnostico. Una diagnosi adeguata necessita di un'indagine di tipo medico, neuropsicologico, educativo e sociale. La diagnosi si deve basare su una attenta anamnesi e una valutazione completa del bambino. Il trattamento con questo farmaco e simili non è indicato in tutti i bambini con questa sindrome ma solo nei casi in cui le sole misure correttive si dimostrano insufficienti. Il metilfenidato ha effetti collaterali inferiori a quelli prodotti da altre amfetamine analoghe. Il meccanismo d'azione del metilfenidato, alla stregua di molte altre amfetamine, è tuttora poco conosciuto. Alcuni ricercatori sostengono che l'ADHD sia causato da uno squilibrio dei recettori della dopamina, e il metilfenidato agisce da inibitore del reuptake della dopamina, incrementandone i livelli del neurotrasmettitore nel cervello e bloccando parzialmente i mediatori che lo rimuovono dalle sinapsi. Questo potrebbe spiegarne l'efficacia.

2.3 Meccanismo d'azione

1) Blocco del reuptake delle monoamine.

A differenza dell' amfetamina, il metilfenidato inibisce in maniera specifica i trasportatori sinaptici della dopamina (DAT) e la noradrenalina, e come la cocaina, presenta degli effetti minimi sul rilascio sinaptico delle monoamine e sui meccanismi d'accumulo e rilascio dalle vescicole sinaptiche. Il metilfenidato tende a rimanere legato al DAT più a lungo (ore anziché minuti) rispetto alla cocaina. Studi recenti su animali da esperimento utilizzando tecniche di microdialisi cerebrale, hanno dimostrato che, in alcune aree cerebrali quali l'ippocampo, il metilfenidato a basse dosi è in grado di modulare i livelli extraneuronali di noradrenalina. A dosi terapeutiche, il metilfenidato non mostra alcun effetto sul sistema serotoninergico. Il metilfenidato, a differenza dell'amfetamina, non è in grado di inibire l'attività delle monoaminossidasi (MAO), principali enzimi catabolici per le monoamine, non aumentando quindi i livelli sinaptici di neurotrasmettitore [2].

2) Modulazione dei livelli sinaptici di dopamina.

Fisiologicamente il rilascio di dopamina nello spazio sinaptico avviene sia in maniera pulsatile o "fisica" durante l'impulso nervoso che in maniera "tonica", non pulsatile durante l'intervallo tra impulsi nervosi. I livelli extracellulari di dopamina sono regolati inoltre dalla ricattura della dopamina mediante il DAT e dai recettori presinaptici, che quando stimolati, bloccano l'ulteriore rilascio della dopamina da parte del neurone. Il rapido aumento dei livelli di dopamina extracellulari determinato dal rilascio fisico correlato all'impulso nervoso viene controbilanciato attraverso tre meccanismi:

- a) rapida diffusione della dopamina nello spazio sinaptico (e successiva degradazione da parte di MAO e COMPT extra neuronali),
- b) ricattura della dopamina da parte del DAT situato sulla membrana presinaptica,

- c) inibizione dell'ulteriore rilascio dovuto all'azione della dopamina sull'autorecettore [2].

Basse dosi di psicostimolanti sono in grado di aumentare i livelli tonici di dopamina bloccando la ricattura del neurotrasmettitore mediato da DAT. Durante il rilascio fasico impulso-dipendente, la persistenza di elevati livelli di dopamina dovuti al blocco del DAT fa sì che si attivino gli autorecettori presinaptici impedendo un ulteriore rilascio. La differenza tra livelli di dopamina basali e quelli misurabili nei millesecundi successivi allo stimolo nervoso risulta di circa 60 volte negli animali di controllo (4 vs 250mM) ma solo di 20 volte negli animali trattati con basse dosi (0.5 mg/Kg) di amfetamina (25 vs 500 mM). L'effetto comportamentale, dovuto a questa differenza, è una diminuzione dell'attività motoria piuttosto di un aumento. Negli animali da laboratorio dove la sintesi di DAT risulta essere disunita, i livelli di dopamina a livello extracellulare risultano essere più elevati causando iperattività e deficit dell'adattamento in ambienti nuovi e sconosciuti. In questi animali la somministrazione di psicostimolanti (amfetamina) è in grado di diminuire l'iperattività motoria. Ciò indica che psicostimolanti possono modulare un sistema neurotrasmettitoriale in maniera pressoché opposta a seconda dello stato funzionale del sistema. In pratica possiamo dire che sono in grado di attivare un sistema ipofunzionale e di deprimerlo quando risulti iperfunzionale [2].

3) Effetti sulle funzioni esecutive.

Negli ultimi 10 anni numerosi studi neuropsicologici hanno permesso di definire le caratteristiche anatomiche e funzionali dei circuiti neuronali dell'attenzione che possono essere suddivisi in tre sottosistemi: di allerta, di orientamento e di controllo esecutivo. Il sistema di controllo esecutivo coordina le risposte multiple e specifiche necessarie per identificare la presenza di un obiettivo, e dirigere le azioni necessarie al suo raggiungimento, attivando e inibendo specifiche attività mentali. il sistema di controllo permette di programmare ed eseguire comportamenti indipendenti e finalizzati modulandoli sulla base del "quando" e "se", piuttosto che sul "che cosa" o "come". La capacità degli psicostimolanti di

attivare sistemi catecolaminergici ipofunzionanti, inibendo, al contrario, sistemi iperfunzionanti spiegherebbe come tali farmaci possono modulare le capacità di attenzione, autoregolazione e memoria di lavoro in individui in cui tali funzioni siano compromesse come i bambini, adolescenti e negli adulti con ADHD [2].

2.4 Farmacocinetica del metilfenidato

1) Assorbimento ed emivita.

L'assorbimento gastrointestinale del metilfenidato è rapido e pressoché completo. La somministrazione orale di metilfenidato induce un picco plasmatici dopo una-due ore con emivita di eliminazione di 3-6 ore: il metilfenidato inizia a mostrare la sua attività clinica dopo circa 30 minuti dalla somministrazione orale, raggiunge il picco di attività dopo un'ora e per una durata terapeutica di circa 2-5 ore. Il metilfenidato viene quindi solitamente somministrato 2-3 volte al giorno. Esiste peraltro una notevole variabilità di risposta clinica tra i singoli individui e l'efficacia non appare correlata con i livelli plasmatici del farmaco [2].

2) Metabolismo.

Il metilfenidato presenta, invece, un rilevante metabolismo epatico (effetto di primo passaggio) dove viene idrolizzato prima di raggiungere il circolo. La maggior parte del farmaco viene de-esterificato ad acido metilfenidatoico ed in misura minore metabolizzato a paraidrossi-metilfenidato. Il significativo effetto di primo passaggio spiega perché la somministrazione parenterale (endovenosa o inalatoria) modifica significamene gli effetti clinici del farmaco che divengono simili a quelli della cocaina [2].

3) Enantiomeri.

Il metilfenidato è un' amina con due atomi di carbonio asimmetrici e può quindi esistere in quattro forme isometriche: d-treo, l-treo, d-eritro e l-eritr. Inizialmente il metilfenidato in commercio era costituito per l'80% da dl-eritro e per il 20% da dl-treo. Poiché solo gli isomeri treo sono attivi, le preparazioni attualmente in

commercio non contengono più forme eritreo responsabili invece degli effetti cardiovascolari. Poiché il metilfenidato subisce un intenso metabolismo al primo passaggio epatico, i derivati idrossilati potrebbero presentare una significativa stereospecificità nel modulare sia efficacia clinica che gli effetti indesiderati. Nel ratto l'isomero d-treo risulta più potente rispetto alla forma l-treo nell'indurre iperattività motoria e inibizione del reuptake di dopamina e noradrenalina. Recentemente è stata presentata alla Food and drug Administration degli Stati Uniti la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di una preparazione di d-treo metilfenidato. Studi preliminari indicano che tale preparazione mostra una durata d'azione di 8-12 ore e non presenta effetto-rebound da fine dose [2].

4) Effetti e controindicazioni degli psicostimolanti.

Secondo quanto riportato nella **Gazzette Ufficiale n. 95 del 24 aprile 2007** gli **effetti collaterali** associati all'uso del metilfenidato sono comuni a tutti gli psicostimolanti e sono in **genere modesti e facilmente gestibili**. I più comuni sono diminuzione di appetito, insonnia ed epigastralgie: 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. Il ritardo della crescita (sia in peso che in altezza), rilevabile in alcuni soggetti, è generalmente considerato come temporaneo, nella gran parte dei casi [2]. Recenti **studi** di decorso **suggeriscono**, però, **differenze significative** nelle curve di crescita di bambini ADHD trattati con psicostimolanti per almeno 24 mesi rispetto a quelli che non hanno mai assunto psicostimolanti, suggerendo l'opportunità di un attento controllo degli indici di crescita dei bambini in terapia protratta. Gli psicostimolanti possono anche indurre o peggiorare movimenti involontari, tic ed idee ossessive: occorre peraltro considerare che in numerosi studi l'incidenza d'insonnia e tic non è risultata superiore a quella riscontrata con placebo. Il metilfenidato può indurre palpitazioni, aritmie, cianosi, tachicardia. Sono stati riportati alcuni casi di arterite cerebrale e sette casi documentati di morte improvvisa in bambini che

assumevano metilfenidato pari a 1 su 10 milioni di prescrizioni (prevalenza non significativamente diversa da quella di morte improvvisa spontanea)^[3]. Poiché nei casi di morte improvvisa da amfetamina sono state riportate concomitanti anomalie strutturali del sistema cardiovascolare (es. origine anomala o stenosi congenita dell'arteria coronaria, ipertrofia valvolare o miocardia) un'attenta raccolta della storia familiare dovrebbe sempre precedere la prescrizione degli psicostimolanti. L'elettrocardiogramma deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia farmacologica per escludere alterazioni del tracciato clinicamente silenti [4].

Il “Foglio illustrativo” ed il “Riassunto delle caratteristiche del prodotto” del farmaco a base di metilfenidato secondo la casa produttrice, indicano i seguenti effetti collaterali (nota: quelli evidenziati in grassetto compaiono anche sul Modulo di Consenso Informato dell'ISS) [4]:

1. **nervosismo**
2. **insonnia**
3. **riduzione appetito**
4. **cefalee**
5. sonnolenza
6. **vertigini**
7. discinesia
8. difficoltà dell'accomodamento e visione sfocata
9. iperattività
10. convulsioni
11. crampi muscolari
12. movimento coreo-atetotico
13. **tic o esacerbazione della sintomatologia in pazienti già affetti da tic**
14. sindrome di Gilles de la Tourette
15. **psicosi tossica accompagnata talvolta da allucinazioni visive e tattili**
16. **stato depressivo passeggero**
17. arterite cerebrale e/o occlusione cerebrale
18. sindrome maligna da neurolettici

19. dolori addominali

- 20. nausea e vomito
- 21. secchezza delle fauci
- 22. disturbi della funzione epatica fino al coma epatico
- 23. tachicardia
- 24. palpitazioni
- 25. aritmia
- 26. variazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca
- 27. rash cutaneo
- 28. eruzioni cutanee
- 29. pruriti orticarie
- 30. febbre
- 31. artalgie
- 32. alopecia (in testa)
- 33. porpora trombocitopenica
- 34. dermatite esfoliante
- 35. eritema polimorfo
- 36. leucopenia
- 37. trombopenia
- 38. anemia
- 39. angina pectoris
- 40. **riduzione della crescita in altezza**

41. riduzione della crescita del peso corporeo [4]

Le ricerche scientifiche pubblicate nella sezione Ricerca Scientifica del portale www.giulemanidaibambini.org riportano inoltre questi ulteriori effetti collaterali/effetti indesiderati/rischi nella somministrazione, che secondo il loro avviso – nel rispetto dell’approccio prudenziale che l’Ente pubblico dovrebbe adottare a migliore tutela del cittadino, dovrebbero altresì essere riportati nel modulo di consenso informato da consegnare alle famiglie [4]:

- 1. aberrazioni cromosomiche con rischi tumorali
- 2. inibizione del sistema CYP450
- 3. tumore al fegato

4. ipertrofia epatocellulare
5. aumento del peso del fegato
6. degenerazione e necrosi dell'epitelio del tubulo renale
7. attenuazione della gene-espressione (c-fos) nel cervello
8. alterazione memoria di riconoscimento
9. riduzione riflesso di esplorazione
10. disfunzione dell'elaborazione dell'informazione simile a quello dei pazienti schizofrenici
11. riduzione dell'interesse verso le ricompense
12. aumento della sensibilità per situazioni avverse
13. colpo apoplettico
14. danni alle strutture e ultrastrutture miocardiali
15. effetti intropici sui muscoli papillari ferret
16. cambiamenti duraturi nello sviluppo del sistema dopaminergico centrale
17. inibizione/concentrazione dell'efflusso calcio-attivato del potassio dei globuli rossi
18. comportamenti ossessivi-compulsivi
19. ipomania e mania
20. apatia
21. ritiro sociale
22. docilità
23. dipendenza dal farmaco e rebound
24. decesso
25. stereotipia
26. acinesia
27. mutismo
28. priapismo connesso al ritiro da sostenuto rilascio di metilfenidato
29. profonda depressione d'attività dell'enzima galattosiltransferasi e dello xiloso
30. atrofia cerebrale
31. riduzione del flusso sanguigno nella regione cerebrale
32. dipendenza
33. variazioni del livello del magnesio e del rapporto calcio-magnesio nel plasma

34. infiammazione dello scroto
35. ipertensione
36. dolore toracico
37. arresto cardiaco
38. agitazione
39. irritabilità
40. ostilità
41. aggressività
42. sensibilità emozionale
43. pianto facile
44. ridotta vigilanza
45. confusione
46. deterioramento mentale (cognitivo e nell'apprendimento)
47. zombi simile (comportamento robotico)
48. comportamento con perdita di spontaneità emotiva
49. anoressia
50. alterazioni nel senso del gusto/gusto cattivo
51. stitichezza
52. diarrea
53. disfunzione pituitaria, incluso la distruzione dell'ormone della crescita e prolattina
54. soppressione della crescita
55. disfunzioni sessuali
56. mal di testa
57. ipersensibilità all'esantema
58. congiuntivite
59. orticaria [4]

Una nuova ricerca [5] pubblicata sul numero di Agosto 2007 del Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry prova che il metilfenidato arresta la crescita dei bambini. I ricercatori hanno dimostrato che, dopo tre anni di utilizzo del farmaco psicotropo, i bambini risultano più bassi di un pollice (cm 2,54) e più magri di 4.4 libbre (quasi 2 chili) dei loro coetanei.

Naturalmente, l'industria psichiatrica sta tentando, da almeno un decennio, di minimizzare gli effetti della bassa-crescita di questo principio attivo. Una ricerca condotta negli ultimi anni da psichiatri che lavorano per il National Institutes of Health ha inizialmente trovato una relazione tra il farmaco e la bassa crescita dei bambini, tuttavia, alla fine ha concluso che questo principio attivo (il metilfenidato) non comporta, a lungo termine, rischi di crescita per i bambini (questi ricercatori, comunque, trascurarono di rivelare il loro conflitto di interessi con le aziende farmaceutiche). A causa di questa conclusione gli psichiatri evitarono di avvertire i genitori del fatto che il metilfenidato arresta la crescita dei loro bambini, focalizzando l'attenzione invece sul fatto che i loro bambini hanno bisogno del trattamento per correggere un disturbo chimico del cervello [4].

Una ricerca nutrizionale ha dimostrato che i sintomi dell'ADHD possono essere completamente annullati, nell'80% dei bambini, in solo due settimane, eliminando dalla loro dieta i cibi trattati e gli additivi chimici. Il cosiddetto "disturbo" dell'ADHD è in realtà solo un'espressione del comportamento causato dai gravi squilibri della dieta. L'intera teoria dell'ADHD può essere completamente smontata se diamo ad un bambino affetto da ADHD una console X-Box o Wii Nintendo, vedremo che il bambino si siederà e si impegnerà in un'attenta e concentrata attività di gioco, fino anche a sei ore, senza una singola pausa e senza alcuna distrazione. Se fosse presente realmente il disturbo dell'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), tutto ciò non sarebbe possibile. La verità è che i bambini affetti da ADHD non sono per nulla malati: molte scuole sono semplicemente noiose oltre ogni immaginazione e i bambini non imparano agevolmente essendo forzati a sedere nei loro banchi ad ascoltare professori divagare a modo loro attraverso la memorizzazione di esercitazioni senza senso denominate "storia" o "scienze" o altro. I bambini imparano facendo cose e tutta questa extra energia iperattiva ha una funzione utile solo se è incanalata in esercizi "esperienziali" di apprendimento [4].

2.5 Il metilfenidato e il rischio per la salute

Questa nuova ricerca sull'utilizzo del metilfenidato e l'arresto della crescita nei bambini non risponde alla questione se i bambini recuperano mai il loro peso ed altezza normali, o se il metilfenidato causa un'arresto permanente della crescita, che non può essere invertito. Ci chiediamo, comunque, se un farmaco che blocca la crescita fisica può anche bloccare la crescita delle cellule cerebrali e del sistema nervoso, portando a dei bambini oltre che fisicamente non sviluppati anche intellettualmente bloccati [4]. Studi di tossicità animale hanno dimostrato come alte dosi di stimolanti (25mg/Kg di amfetamine s.c. nel ratto vs 0.3-0.5 mg/Kg nel bambino) possono indurre alterazioni dei terminali serotoninergici e dopaminergici in aree specifiche del Sistema Nervoso Centrale. Di recente inoltre, è stato dimostrato che dosi simili a quelle utilizzate in clinica (2mg/Kg) di metilfenidato somministrate per lungo tempo per via orale possono causare in animali molto giovani, ma non in animali adulti, una diminuzione persistente (mesi) e selettiva della densità del DAT a livello striatale ma il significato clinico di questo fenomeno non è ancora chiaro. Un'altra serie di ricerche ha evidenziato come dosi elevate (oltre 40 mg/Kg per due anni) di metilfenidato possano indurre tumori epatici nei roditori (Dunnik & Hailey 1995) ma tale evenienza non è mai stata riscontrata nell'uomo [2].

Nella Gazzetta Ufficiale n.95 del 24 aprile 2007 si afferma che nei bambini, gli effetti terapeutici degli psicostimolanti non diminuiscono con l'uso prolungato, l'abuso e la dipendenza sono praticamente inesistenti. Ciononostante, il numero elevato di bambini ed adolescenti con ADHD che assumono psicostimolanti per periodi prolungati ha stimolato numerosi studi per verificarne, nell'animale da esperimento, il potenziale di abuso. Nei roditori, una delle conseguenze della somministrazione ripetuta di sostanze amfetamino-simili è costituito dall'incremento di alcuni comportamenti indotti da stimolanti (attività motoria, attività esploratoria anche in ambiente conosciuto, stereopatie) in risposta a somministrazioni ripetute. Tale aumento, che tende a persistere anche dopo periodi prolungati di astinenza, viene definito sensibilizzazione comportamentale ed è stato suggerito che tale processo possa essere implicato nello sviluppo della dipendenza. Lo sviluppo della sensibilizzazione comportamentale è stato

estensivamente dimostrato per somministrazioni di dosi medio-alte di amfetamine e cocaina; al contrario pochi sono gli studi che hanno misurato gli effetti di somministrazioni ripetute di metilfenidato; i risultati di tali ricerche appaiono comunque controversi. La comparsa della sensibilizzazione da metilfenidato appare modulata da diversi fattori quali le dosi del farmaco, la via di somministrazione, il pattern e la durata della somministrazione, il contesto in cui la somministrazione avviene. Nel ratto adulto si è visto che somministrazioni ripetute di basse dosi di metilfenidato (0.5 mg/Kg) possono indurre nel ratto sensibilizzazione comportamentale cui corrisponde un aumento significativo del rilascio di noradrenalina a livello dell'ippocampo. Studi effettuati sull'uomo, mediante tomografia ad Emissione di Positroni (PET), hanno dimostrato differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche tra metilfenidato, cocaina e amfetamina: quando il metilfenidato viene somministrato per via orale a dosi terapeutiche presenta una cinetica diversa da quella della cocaina e dell'amfetamina somministrate per via parenterale, mostrando una minor capacità o a volte nulla nell'indurre euforia. Esistono alcune evidenze (rapporti di polizia) secondo le quali modeste quantità di metilfenidato possono essere utilizzate in maniera illecita (per via parenterale), ma i tassi di uso illegale di metilfenidato sono molto bassi [2]. Si è visto indipendentemente dalla sensibilizzazione da metilfenidato, che l'esposizione precoce al trattamento farmacologico di bambini con ADHD, piuttosto che favorire, previene l'abuso di sostanze psicotrope in adolescenza o in giovane età adulta [6]. Possibili meccanismi di tale effetto protettivo includono: riduzione dei sintomi dell'ADHD, soprattutto dell'impulsività, miglioramento del rendimento scolastico e delle relazioni con coetanei e adulti di riferimento, possibile riduzione dell'evoluzione verso il disturbo di condotta e successivamente verso il disturbo antisociale di personalità [7]. Ovviamente non tutti sono d'accordo sul fatto che i tassi di uso illegale di metilfenidato siano molto bassi, infatti. Il metilfenidato è sul mercato Americano da quasi mezzo secolo e per molti rappresenta uno stile di vita. Questa droga ha avuto e ha ancora i suoi estimatori. Scrive Tom Wolfe nel suo articolo "Il cervello senz'anima", 1996: "Eppure, da un capo all'altro dell'America si assiste allo spettacolo di un'intera generazione di ragazzini – decine di migliaia – cui viene

propinato il rimedio elettivo per il deficit dell'attenzione: il metilfenidato distribuito da una nota casa farmaceutica [4]. Io ho conosciuto il metilfenidato per la prima volta nel 1966 a San Francisco, dove svolgevo ricerche per la preparazione di un libro sul movimento psichedelico o hippie. Una certa specie del genere hippie andava sotto il nome di Speed Freak, e un particolare ceppo di Speed Freak era noto come "Ritalin Head". I "Ritalin Head" adoravano il metilfenidato. A volte li vedevi completamente immersi in un delirio totale. Non un gesto, non un'occhiata: potevano rimanere assorti per un tempo indefinito, saltando i pasti, fino all'insonnia più incoercibile... puro nirvana da metilfenidato. Fra il 1990 e il 1995 le vendite di metilfenidato sono aumentate del 600 per cento, e non per l'avidità di qualche sottoinsieme della specie Speed Freak di San Francisco, ma perché un'intera generazione di ragazzini americani – dai migliori colleghi del Nordest alle scuole pubbliche più sfortunate di Los Angeles e San Diego – era ormai assuefatta al metilfenidato, che veniva loro diligentemente somministrato ogni giorno dal pusher di fiducia, il medico scolastico" [4]. Tra gli adolescenti americani è assunto a scopo ricreativo, per migliorare le prestazioni di studio e di lavoro (smart drugs, Vitamin R, R-ball); è ormai la droga più usata e la DEA ritiene che molti decessi siano causati dal suo abuso. Nel 1991, nel Texas, 25 giovani tra i 10 e i 14 anni ricorsero a cure di pronto soccorso per abuso di metilfenidato [8]. Nel 1995 i giovani furono 400, pari alla cocaina e ci furono 2000 furti di prodotti a base di metilfenidato, prevalentemente nelle farmacie. Newsweek, nel 1995, ha scritto che il metilfenidato è la droga preferita nei campus, facile da reperire e a basso costo e che gli studenti non lo considerano pericoloso. Vi sono cantanti e gruppi musicali che sono cresciuti con il metilfenidato. L'ultima creazione di Nivek Ogre, già cantante dei mitici Skinny Puppy, è un progetto denominato "Ritalin". Nel 1994 Kurt Cobain (Nirvana), si è suicidato, prese la sua prima dose di metilfenidato nel 1967 quando aveva solo sette anni. Il medico di famiglia l'aveva definito "un piccolo maniaco, ribelle, ipercreativo". Il metilfenidato gli causava insonnia, per cui doveva prendere dei sedativi, nonché dolori allo stomaco e nausea che leniva con la cocaina. Nel biglietto che ha lasciato, accennava alle due cose che l'avevano portato al suicidio: i dolori di stomaco che da anni non gli davano pace e la perdita della

creatività musicale. Nel 1991, una Direttiva del "U.S. Department of Education" rivolta ai sovrintendenti delle scuole statali ha stabilito le linee guida per i percorsi educativi differenziati degli scolari affetti da ADHD. Le difficoltà delle scuole ad attuare questi programmi hanno spinto una quota dell'utenza verso le scuole private. Le scuole pubbliche e private ricevono ogni anno centinaia di dollari per ogni studente al quale è stata diagnosticata l'ADHD e le diagnosi subiscono un incrementano del 21% all'anno. Leggi speciali sono state fatte per tutelare i lavoratori portatori di ADD con conseguente utilizzo in ambito lavorativo di vari strumenti di aiuto quali registratori, computer, codici a colori, tutoraggio, allarmi sonori ecc. Un lavoratore licenziato ha buone probabilità di vincere una causa se affetto da ADD. Vi sono poi vantaggi assicurativi. Secondo la DEA (Drug Enforcement Administration) negli ultimi cinque anni la prescrizione di metilfenidato negli USA è aumentata complessivamente del 600% con un giro di affari di 2 miliardi di dollari. In parte il farmaco è dirottato sul mercato illegale con lievitazione dei costi a pastiglia da 25-50 cents a 3-15 dollari. L'uso illecito è particolarmente praticato nel Texas e nel Michigan. A Chicago viene usato miscelato con eroina e cocaina. A Detroit e Minneapolis/St. Paul viene polverizzato e inalato. L'inalazione danneggia il naso, l'endovena danneggia il polmone e gli occhi in quanto ci sono additivi non solubili che ostruiscono i capillari. La richiesta è talmente alta che non sempre è reperibile per gli usi legali. La definizione di moderato stimolante del sistema nervoso dipende in parte dal dosaggio e in parte dal confronto con sostanze simili. L'affinità con la cocaina è molto sostenuta dagli studiosi, ma anche con le anfetamine. I consumatori di metilfenidato dichiarano di sentirsi "focused" in modo simile quando assumono cocaina e il passaggio a quest'ultima droga avviene a dosaggi superiori rispetto a chi inizia senza aver assunto il metilfenidato. In verità poco si sa sui meccanismi implicati e sugli effetti a lungo termine sui bambini (esiste un solo studio longitudinale che superi i due anni); anche se a tuttoggi gli esperimenti sui primati non umani sugli effetti del metilfenidato superano quelli fatti con la cocaina. Tutto quello che si può dire ora è che il metilfenidato agisce sugli adulti come le altre droghe ad esso simili. Il Comitato Olimpico Internazionale vieta l'uso del metilfenidato agli atleti in quanto aumenta artificialmente le loro

prestazioni. Errata è l'idea che questa droga sia immune da abuso, persino i bambini delle elementari cercano e trovano dosi in aggiunta a quelle prescritte. L'International Journal of Addictions elenca più di 100 reazioni avverse causate dal metilfenidato [4].

La quota di sintomi psicotici che per prima appaiono durante il trattamento con droghe stimolanti è stata recentemente presa in considerazione da Cherland and Fitzpatrick (1999) in uno studio retrospettivo di 5 anni su bambini ai quali era stata diagnosticata l'ADHD. Più del 9% di loro ha sviluppato allucinazioni e paranoia che sono cessate con l'interruzione della somministrazione del farmaco. I ricercatori pensano che tale percentuale sia destinata a salire con il ripetersi delle indagini cliniche. Si tratta, infatti, di uno dei rari studi longitudinali che supera i due anni. Precedentemente si pensava che l'assunzione di queste droghe causasse l'1% di psicosi che erano ritenute non farmaco-indotte ma latenti. Secondo Fred Baughman Jr (medico in neurologia pediatrica in California, consigliere medico della Fondazione per il Diritto all'Alfabetizzazione-NRRF-e membro dell'Accademia Americana di Neurologia), i bambini a cui viene diagnosticata l'ADHD sarebbero il 6-33% della popolazione scolastica delle elementari, in alcune classi la metà degli scolari assume metilfenidato, il 10-15% dei bambini su scala nazionale sarebbe quindi a rischio, facendo raddoppiare questa diagnosi ogni 4-5 anni. Si ritiene che questo disturbo persista nell'adolescenza (in forma attenuata) e nell'età adulta (70% dei casi diagnosticati precedentemente) causando fallimenti scolastici, abbandoni della scuola, aggressioni, violenza, criminalità, abuso di droghe. Nel 1995 l'International Narcotics Control Board (INCB) ha segnalato come il 12% dei bambini tra i 6-12 anni assumesse metilfenidato per diagnosi di ADD negli USA. Nel suo rapporto del 23 febbraio 1999 si trova scritto: "L'uso di sostanze eccitanti, methylphenidate, per la cura del Deficit di Attenzione / Disturbi per Iperattività (ADHD) è aumentato di un sorprendente 100 per cento in più di 50 paesi. In molti paesi - Australia, Belgio, Canada, Germania, Islanda, Irlanda, Paesi Bassi, Nuova Zelanda, Norvegia, Spagna e Regno Unito - l'uso delle sostanze stupefacenti potrebbe raggiungere livelli alti quanto quelli degli Stati Uniti, che al momento consumano più dell'85% della quantità totale mondiale. Il Consiglio si appella affinché le nazioni

valutino la possibile sovrastima dell'ADHD e frenino l'uso eccessivo del metilfenidato. I pazienti curati con questa droga, che all'inizio degli anni novanta erano per la maggior parte studenti della scuola elementare includono ora un numero crescente di bambini, adolescenti ed adulti. Negli Stati Uniti, è stata diagnosticata l'ADHD, addirittura, nei bambini di appena un anno. Sempre negli Stati Uniti il Disturbo da Carezza di Attenzione (Attention Deficit Disorder , ADD), si è moltiplicato dai 500 mila casi del 1988 ai 4 milioni e quattrocentomila nel 1997. Sta aumentando rapidamente la somministrazione nella fascia 2-4 anni: tra il 1991 e il 1995, l'uso di metilfenidato tra i bambini americani in età prescolastica è infatti aumentato del 150%, e quello di alcuni antidepressivi come il Prozac è salito addirittura del 200%, come messo in evidenza dall'articolo dell'American Medical Association. Nel mese di dicembre 1999 il "National Institute of Mental Health" (NIMH) ha pubblicato i risultati della ricerca "Analisi Multimodale del Trattamento dell'ADHD" (The MTA Study). Gli esperimenti sono stati svolti nelle seguenti sedi: New York State Psychiatric Institute at Columbia University, New York, N.Y. - Mount Sinai Medical Center, New York, N.Y. - Duke University Medical Center, Durham, N.C. - University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA. - Long Island Jewish Medical Center, New Hyde Park, N.Y. - Montreal Children's Hospital, Montreal, Canada - University of California at Berkeley, CA. - University of California at Irvine, CA. La ricerca ha messo a confronto quattro diverse condizioni sperimentali: a) solo trattamento farmacologico, b) trattamento farmacologico e psicoterapia, c) psicoterapia, d) supporto sociale. Sono stati studiati 600 bambini, età media 8 anni, 85% maschi, per 14 mesi. I risultati hanno evidenziato una netta superiorità del trattamento farmacologico (gruppo a). Risultato sorprendente in quanto tende a far supporre che la psicoterapia sia sconsigliabile. Peter Breggin e il suo staff contestano la validità di questa ricerca in quanto gravata da rilevanti carenze metodologiche. Dal 1980 in poi i criteri diagnostici del DSM (Diagnostic and Statistical Manual) per questo disturbo sono diventati progressivamente più elastici a tal punto che la diagnosi è estensibile a tutta la popolazione scolastica. I comportamenti-sintomo sono definiti in modo molto generico lasciando all'osservatore un grado di discrezionalità tale da rendere non comparabili le osservazioni ed errata la

costruzione di strumenti normativi. Molti dubitano dell'esistenza di questa nosografia. Non esiste alcun strumento di psicodiagnostica indipendente o analisi medica che ne possa dimostrare l'esistenza. La diagnosi differenziale è particolarmente ardua e l'errore diagnostico è del 50%; questo problema era già stato evidenziato nel 1996 da un rapporto del "U.S. department of justice Drug Enforcement Administration". In uno studio pilota fatto in Canada alcuni anni fa dal Dr. Wendy Roberts, direttore del "Child Development Centre at Sick Children's Hospital in Toronto", solo due bambini su 10 esaminati raggiungevano i criteri per l'ADHD. Sovente la diagnosi è fatta da pediatri o medici di famiglia (35% in Canada) che non hanno sufficiente competenza o tempo per fare una diagnosi differenziale. I medici generici prescrivono farmaci molto più dei pediatri e dedicano meno tempo ad esaminare i bambini. In Inghilterra (Agosto 2000) il Dr David Foreman è stato sospeso dal servizio dallo "Staffordshire NHS Trust" perché prescriveva il metilfenidato senza nemmeno vedere i bambini; in metà dei casi esaminati risultò che queste prescrizioni non era la cura appropriata. A seguito delle polemiche circa la sovraprescrizione del metilfenidato, in Italia è stato attivato un consorzio nazionale di farmacovigilanza dal nome "Giù le Mani dai Bambini" che protesta contro la somministrazione indiscriminata di psicofarmaci - metilfenidato in particolare - a bambini ed adolescenti. Questo comitato raggruppa oltre centoquaranta realtà del terzo settore - incluse associazioni professionali ed Ordini dei Medici, nonché singoli pediatri, psicologi, psichiatri, pedagogisti - ed ha espresso le proprie tesi scientifiche con un documento di consenso nazionale ("Consensus ADHD") redatto a Torino dall'Ospedale San Giovanni Battista Molinette nel maggio 2005 che ha ottenuto oltre 240.000 sottoscrizioni di "addetti ai lavori", tra individuali e collettive [4].

2.5.1 Casi di morte provocati dall'uso di psicofarmaci

La morte di un bambino è sempre devastante sotto tutti gli aspetti, ma quando un bambino trova la morte a causa di una terapia la circostanza è ancor più dolorosa. Quello che segue è un elenco delle cause di alcuni decessi avvenuti negli ultimi anni negli States:

1. Nel 1984, in Pennsylvania, muore suicida all'età di 14 anni Daniel Ehrlich.

2. Nel mese di giugno del 1993, in Arizona, muore Jaimie Young all'età di 13 anni.
3. Il 2 agosto del 1993, in Texas, muore Cameron Pettis di 12 anni
4. Il 30 settembre del 2000 nel Minnesota muore per arresto cardiaco Macauley Showalter di 7 anni.
5. Il 3 giugno del 2000, nello Utah, Kevin Neil Rider di anni 14 si è sparato mentre era in astinenza da antidepressivo.
6. Nel 1996, nell' Ohio, muore all'età di 11 anni Stephanie Hall di anni a causa di un'aritmia cardiaca.
7. Samuel Grossman, morì in Texas nel 1986 all'età di 13 anni a causa di un esagerato ingrossamento del cuore [4].

2.6 Statistiche e aspetti economici

- **73.043.500** è il numero di bambini ed adolescenti (0-18 anni) negli Stati Uniti (*fonte: U.S. Census Bureau*)

- **11.000.000** sono i minori che ogni anno utilizzano psicofarmaci (per tutte le patologie) nei soli Stati Uniti (*fonte: NIMH, Nexus, Los Angeles Times*)

- **20.000.000** è il numero di ricette compilate in USA ogni anno per la somministrazione dei soli psicofarmaci di tipo stimolante ai bambini (*fonte: British Medical Journal, Nexus*)

- **10%**, è la percentuale della popolazione infantile USA che soffrirebbe dell'ADHD, Sindrome da Iperattività e Deficit di Attenzione (*fonte: International Narcotics Control Board, OMS*)

- **27% - 6%**, è la differente incidenza percentuale dei disturbi del comportamento in USA rispettivamente nei minori delle classi sociali a basso reddito e nei minori delle classi sociali agiate (*fonte: NIMH, USA*)

- **2 miliardi di dollari** è il giro d'affari per la vendita dell'unica molecola (metilfenidato) nei soli Stati Uniti (*fonte: DEA USA*)

- **3** è il numero di mesi dopo i quali sono state rilevate alterazioni genetiche (triplicate le anomalie cromosomiche) nei bambini sottoposti a terapia a base di farmaci stimolanti per l'ADHD (*fonte: Università del Texas*)
- **12%**, la percentuale di bambini che ricevevano già psicofarmaci all'inizio delle scuole elementari nella vicina Francia (*fonte: Ministère de la Santé , ricerca pubblicata su Canadian Journal of Psychiatric vol. 43*)
- **8.103.000** sono i minori in età pediatrica in Italia, tra 0 e 14 anni (*fonte: ISTAT*)
- **9%** (pari a 730.000 unità) è la percentuale di minori italiani che soffrirebbero di disagi o turbe mentali secondo i risultati del progetto di screening PRISMA 2004 (*fonte: Ministero per la Salute*)
- **2%** (pari a 170.000 unità) è la percentuale di minori italiani che soffrirebbero della Sindrome da Iperattività e Deficit di Attenzione secondo i risultati del progetto di screening PRISMA 2004 (*fonte: Ministero per la Salute*)
- **4%** (pari a 340.000 unità) è la percentuale di minori italiani che soffrirebbero della Sindrome da Iperattività e Deficit di Attenzione secondo le associazioni scientifiche di impostazione organicista (*fonte: Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile, Kataweb*)
- **11** sono le molecole antidepressive in uso in età pediatrica la cui somministrazione è stata recentemente interdetta in quanto ispiravano idee suicidarie (induzione al suicidio) nei bambini (*fonte: EMA, Agenzia Europea per il Farmaco*)
- **30.000** sono i bambini Italiani che ogni giorno assumono antidepressivi che inducono potenzialmente al suicidio, la cui somministrazione è stata interdetta dall'Agenzia Europea del Farmaco (*fonte: Istituto Mario Negri di Milano*)
- **1 anno** è il ritardo del Ministero della Salute italiano nel dare riscontro ai primi "warning" sulla somministrazione di molecole antidepressive ai minori (*fonte: Campagna GiùleManidaiBambini*)

- **25%** è la percentuale di giovani pazienti che hanno dimostrato dipendenza (difficoltà ad interrompere l'assunzione) di molecole antidepressive (*fonte: Ufficio studi Glaxo*)
- **275**, in quotidiano aumento, è il numero di specialisti che hanno già sottoscritto l'appello alla prudenza lanciato a febbraio 2005 dalla nostra Campagna (*fonte: portale www.giulemanidaibambini.org, sezione Consensus ADHD, lista sottoscrittori*)
- **173** è il numero di autorevoli ricerche scientifiche universitarie già tradotte in italiano a cura di Giù le Mani dai Bambini, che mettono in allarme circa i rischi della somministrazione di psicofarmaci ai minori e che sono ignorate dalle autorità nazionali di controllo (*fonte: www.giulemanidaibambini.org*)
- **20** (minimo uno per ogni regione) è il numero dei Centri regionali per la somministrazione di psicofarmaci ai minori che dovrebbero essere attivati sul territorio italiano (*fonte: Istituto Superiore di Sanità, Ministero per la Salute*)
- **12** è il numero di Centri Regionali per la somministrazione di psicofarmaci ai minori attivati nella sola Regione Veneto (*fonte: delibera di Giunta Regione Veneto, pubblicata su questo nostro portale, sezione Ricerca Scientifica, area Centri ADHD*)
- **1** è il registro nazionale dove dovrebbero essere “schedati” i bimbi in terapia a base di psicofarmaci (*fonte: Istituto Superiore di sanità, Ministero per la Salute*)
- **300** (in quotidiano aumento), è il numero di specialisti che hanno già sottoscritto l'appello alla prudenza lanciato a febbraio 2005 dalla Campagna Giù le Mani dai Bambini (*fonte: portale www.giulemanidaibambini.org, sezione Consensus ADHD, lista sottoscrittori*)
- **85** è il numero di specialisti che hanno sottoscritto un precedente appello (anno 2003) di orientamento opposto alla Campagna, ovvero a favore della somministrazione di psicofarmaci ai minori. (*fonte: Istituto Superiore di Sanità, AIFA*)

- **18** sono i membri del nostro Comitato Scientifico permanente, tutti autorevoli accademici e specialisti che prestano gratuitamente la propria opera. (fonte: portale www.giulemanidaibambini.org, sezione *La Campagna, area Comitato Scientifico*) [9].

Il 90% dei pazienti affetti da ADHD si cura con un farmaco a base di metilfenidato prodotto da un'azienda farmaceutica che nel 2002 ha fatturato 20,9 miliardi di dollari per un utile di 4,7 miliardi. Nel 1974 una prescrizione da 100 pillole di metilfenidato costava 12\$, oggi 150\$. Dal 1991 al 1994 la stessa azienda farmaceutica dona 748 mila dollari a Chadd (Children and Adult with Adhd), un'organizzazione non-profit con 600 succursali solo negli Usa, che promuove l'uso del metilfenidato [4].

Bibliografia e sitografia

1. www.wikipedia.it
2. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA n.95 del
24 aprile 2007
3. Food and Drug Administration (FDA) – 2005
4. www.giulemanidaibambini.org, Campagna sociale nazionale contro gli
abusi da prescrizione di psicofarmaci a bambini ed adolescenti
5. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry,
Agosto 2007
6. Odd Ratio 1.9; Wilens et al. 2003
7. Taylor et al. 2004
8. Drug Enforcement Administration – 20 ottobre 1995
9. www.disinformazione.it

CAPITOLO III

L'assunzione dei farmaci e la valutazione del rischio

3.1. Cenni storici della farmacovigilanza

Già nel 2200 a.C. nel codice di Hammurabi veniva fatta la descrizione dei possibili danni dovuti a un trattamento farmacologico ed alcuni documenti della Scuola Medica Salernitana del XIII secolo prevedevano sanzioni penali in caso di somministrazione di “farmaci nocivi”.

Un sistema di controllo per chi preparava miscele di medicinali fu istituito nel 1224 dall'imperatore Federico di Germania e ai farmacisti di Basilea fu raccomandato di fabbricare “farmaci utili e dannosi”. In età moderna, nel 1618, fu pubblicata a Londra la prima edizione della “London Pharmacopoeia” in cui, oltre alla prescrizione delle condanne per coloro che preparavano medicinali dannosi, venivano descritte anche le caratteristiche qualitative dei farmaci. Nel corso dei secoli, comunque, i casi in cui all'uso dei medicinali è stato possibile associare reazioni avverse sono stati diversi. N'è un esempio, nel settecento, la sindrome mercuriale dovuta al “calomelano”, utilizzato per curare la febbre gialla, che continuò ad essere impiegato fino al XX secolo.

Fino alla metà del novecento, infatti, né l'opinione pubblica né le istituzioni prestarono attenzione alla farmacovigilanza che nacque, ufficialmente, nel dicembre 1961 con la pubblicazione di un articolo su Lancet, di McBride, in cui venne supposto un nesso di casualità tra alterazioni di sviluppo degli arti (focomelia) e l'impiego, in gravidanza, del talidomide, un farmaco considerato efficace tranquillante anche nelle gestanti.

La storia della farmacovigilanza internazionale risale a più di trent'anni fa, quando la XX Assemblea della Salute Mondiale (World Health) adottò una risoluzione per iniziare un progetto sulla fattibilità di un sistema internazionale di monitoraggio per le reazioni avverse ai farmaci. Quella risoluzione è stata la base

del programma sul monitoraggio internazionale dei farmaci dell'Organizzazione mondiale della Sanità (WHOS' Programme on International Drug Monitoring).

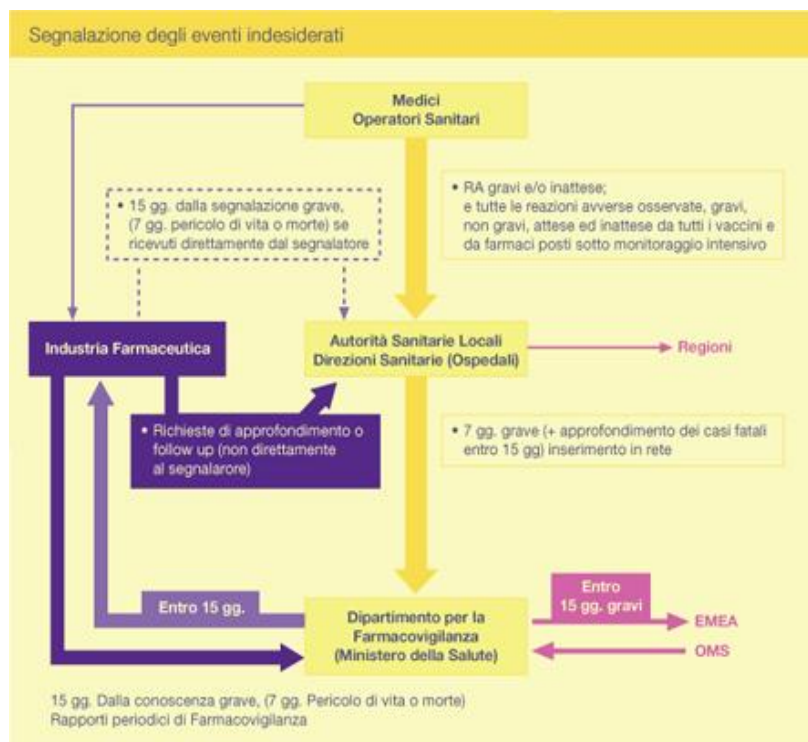
Il programma del WHO fu iniziato in 10 paesi, tutti molto sviluppati. Gradualmente altri Paesi hanno mostrato interesse ed hanno aderito al Programma, man mano che i loro sistemi nazionali raggiungevano un sufficiente sviluppo [1].

Attualmente 65 nazioni hanno sistemi di segnalazione spontanea ed aderiscono al WHO International Drug Monitoring Programme.

3.2 La farmacovigilanza

La Farmacovigilanza, secondo la definizione data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è: "qualsiasi procedura che miri a fornire informazioni sistematiche sulle probabili reazioni di causalità intercorrenti tra farmaci e fenomeni inattesi all'interno di una popolazione"; o secondo la definizione dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA è: "l'insieme delle attività che vengono intraprese allo scopo di garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci". In altre parole, un processo interdisciplinare di conoscenza, diffusione dell'informazione e decisione, che consente di valutare con continuità il rapporto beneficio/rischio di ogni farmaco, per tutto il periodo del suo utilizzo, dalla sperimentazione alla pratica clinica routinaria. Permettendo di acquisire costantemente nuove informazioni sui farmaci, così da migliorarne le modalità di impiego e quindi ridurne gli eventuali rischi associati. Infatti, è ormai indiscutibile quanto i grandi progressi compiuti nella cura di tante malattie siano legati all'esistenza dei farmaci che oggi sono in grado di curarle, ma è anche noto che non è possibile prevedere con precisione assoluta l'impatto di ciascuna terapia, fino a quando il farmaco non viene impiegato su larga scala, ovvero fuori dal contesto ideale e controllato dello studio clinico. Questo perché, nella pratica clinica routinaria, la popolazione a cui viene somministrato il farmaco è significativamente più ampia ed eterogenea, cioè non rispecchia fedelmente il campione standardizzato studiato durante la fase di sviluppo, inoltre, le condizioni di esposizione al farmaco nella pratica clinica sono differenti, ad esempio dal punto di vista temporale. La conoscenza del farmaco non si conclude quindi, con

la sua immissione in commercio e, la Farmacovigilanza, si configura come un'attività essenziale per conoscere meglio i farmaci, informare correttamente i medici che li prescrivono e proteggere i pazienti che li assumono, garantendone la sicurezza di impiego nel tempo. Al pari degli altri Paesi l'Italia è inserita in un sistema di Farmacovigilanza europeo destinato allo scambio tempestivo ed alla condivisione delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci. Questo è possibile grazie all'applicazione di una metodologia codificata internazionalmente e ad un disposto normativo che disciplina chiaramente il ruolo dei diversi protagonisti della Farmacovigilanza: le Aziende Farmaceutiche, le Autorità Sanitarie, i Medici e gli altri Operatori Sanitari [2].



3.2.1 La farmacovigilanza in Italia

In Italia la "cultura" della farmacovigilanza ha sempre trovato difficoltà a svilupparsi ed è sempre stata considerata un obbligo o un controllo burocratico piuttosto che una disciplina della ricerca medica e farmacologica. Negli ultimi anni la normativa europea ha cercato di "armonizzare" le procedure di segnalazione delle reazioni avverse da farmaci con leggi condivise dai diversi Stati Membri e, seppur ancora con diversi limiti, ha definito ruoli e modalità

operative ed ha ribadito che la segnalazione spontanea continua ad essere il nucleo centrale di qualsiasi sistema di farmacovigilanza. Malgrado ciò, in Italia il fenomeno della "sottosegnalazione" delle reazioni avverse da farmaci è rimasto pressochè invariato ed il numero delle segnalazioni è decisamente inferiore rispetto a quanto si osserva in altre Nazioni. Un altro fattore negativo è rappresentato dall'elevata variabilità dei tassi di segnalazione da una regione all'altra che pone delle difficoltà di confronto tra dati provenienti da regioni diverse e riduce ulteriormente la capacità del sistema nazionale di farmacovigilanza di generare segnali attendibili [3,4]. Le cause della sottosegnalazione delle ADR possono essere molteplici. Classica è divenuta ormai la definizione dei "sette peccati mortali" del medico in tema di farmacovigilanza identificati già nel 1986 da William Inman [5], il fondatore del sistema inglese di segnalazione spontanea, come motivazioni personali del medico implicate nella decisione di non segnalare una ADR (Tabella I). Sono poi state individuate, soprattutto in Italia, delle carenze di tipo operativo che possono contribuire alla sottosegnalazione, quali: le caratteristiche e le difficoltà di interpretazione della scheda di segnalazione, la difficoltà di reperire tali schede, la poca conoscenza della normativa e delle procedure per la segnalazione, la mancanza di tempo, ecc. [4].

Tabella I

| I "sette peccati mortali" dei medici secondo William Inman, come causa di sottosegnalazione (vengono riportati i termini inglesi, in quanto alcuni dei corrispondenti vocaboli italiani possono avere significati non completamente coincidenti) | |
|--|---|
| COMPLACENCY | L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci "sicuri". |
| FEAR | Timore di essere coinvolti in cause legali. |
| GUILT | Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto. |
| AMBITION | Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale. |
| IGNORANCE | Ignoranza della procedure per la segnalazione e incapacità di riconoscere le reazioni avverse. |
| DIFFIDENCE | Timore di segnalare fenomeni già noti o solo sospettati. |
| LETHARGY | Un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, pigrizia, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc. |

Ma nel nostro Paese le cause più gravi ed importanti della sottosegnalazione sono soprattutto carenze "culturali". Infatti, anche se da più parti viene ribadito il ruolo fondamentale del medico e del farmacista nell'avviare il percorso della farmacovigilanza, ossia: il riconoscimento dell'evento, la correlazione con il farmaco, la segnalazione, ecc., tuttavia il curriculum formativo universitario, sia del medico che del farmacista non prevede tra le materie di insegnamento la trattazione dei principi e delle problematiche connesse alla farmacovigilanza [4]. Il principio sul quale dovrebbe basarsi tale insegnamento è quello del riconoscimento della patologia iatrogena, che, come tutte le altre patologie, richiede una diagnosi clinica differenziale e quindi un approccio fisio-patologico e clinico. Tale approccio richiede un coinvolgimento didattico non solo del farmacologo, il cui compito è quello di illustrare i farmaci e i meccanismi che possono provocare reazioni avverse, ma anche del clinico medico, il cui compito è quello di richiamare l'attenzione sulla patologia iatrogena e sui criteri e la metodologia per diagnosticarla [6]. Considerazioni analoghe valgono anche per la formazione post-laurea e le scuole di specializzazione dove gli aspetti culturali dovrebbero essere integrati con gli aspetti operativi [5,6]. Il settore della farmacovigilanza è, inoltre, quello in cui l'aggiornamento permanente è di

fondamentale importanza, in quanto strettamente correlato alla farmacologia e alle informazioni sui farmaci in commercio, che sono in costante evoluzione. Non sempre gli operatori sanitari hanno a disposizione degli adeguati mezzi di informazione e di confronto che permettano una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio rendendo più attenta la prescrizione e che permettano il riconoscimento di una reazione avversa farmaco-indotta e la conseguente segnalazione.

Sicuramente l'accesso ad un servizio indipendente di informazioni sui farmaci e sui rischi connessi al loro utilizzo, la possibilità di interagire con colleghi od esperti in farmacologia clinica permette di accrescere l'attenzione e la sensibilità del medico e del farmacista di fronte ai problemi di farmacovigilanza e più in generale dell'uso razionale dei farmaci e può contribuire a sviluppare un settore che in Italia, nonostante l'elevato consumo di farmaci, non ha ancora ricevuto la dovuta attenzione [5,7].

3.3 Comitati etici

Il Comitato Etico (C.E.) è un organismo indipendente, costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica e composto secondo criteri di interdisciplinarietà. La normativa italiana sulla sperimentazione clinica (D.M. 15 luglio 1997), che recepisce le linee guida internazionali denominate norme di Buona Pratica Clinica, prevede che ogni sperimentazione clinica debba passare all'attento esame di un Comitato Etico prima di poter essere iniziata. In Italia i Comitati Etici devono presentare una composizione che sia conforme al D.M. 18 marzo 1998, che ne regola l'istituzione e il funzionamento. Questo decreto impone che ciascun Comitato Etico sia composto da:

- Ø due clinici con documentata esperienza e conoscenza delle sperimentazioni terapeutiche controllate e randomizzate
- Ø un biostatistico
- Ø due clinici con documentata esperienza e conoscenza delle sperimentazioni terapeutiche controllate e randomizzate,
- Ø un biostatistico

- Ø un farmacologo
- Ø un farmacista del servizio farmaceutico della istituzione sede della sperimentazione,
- Ø un Direttore Sanitario,
- Ø un esperto in materia giuridica,
- Ø un rappresentante di Medicina Generale Territoriale,
- Ø un esperto di bioetica,
- Ø un rappresentante del personale infermieristico,
- Ø un rappresentante del volontariato per l'assistenza e/o dell'associazionismo di tutela dei pazienti.
- Ø sono, inoltre, previste figure professionali come infermieri e volontari per l'assistenza ai malati.

Spetta ai comitati etici l'approvazione delle sperimentazioni secondo i codici della GCP (Good Clinical Practice), una serie di criteri etici stabiliti dall'Unione Europea. Lo scopo del Comitato è quello di garantire la correttezza formale, metodologica ed etica della sperimentazione, la fattibilità di questa presso il centro di studio proposto e, secondo la normativa italiana più recente, l'adeguatezza degli accordi economico-organizzativi tra Sponsor e centro di studio, e, allo stesso tempo, di tutelare i diritti delle persone che vi partecipano. L'indipendenza del Comitato Etico è garantita da una serie di cautele, precisamente:

- Ø dalla mancanza di subordinazione gerarchica del Comitato nei confronti della struttura ove esso opera,
- Ø dalla assenza di rapporti gerarchici tra i diversi Comitati Etici,
- Ø dalla presenza di personale non dipendente dalla struttura ove opera il Comitato,
- Ø dalla estraneità e dalla assenza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta ,
- Ø dalla mancanza di cointeressenze di tipo economico tra i membri del Comitato Etico e le aziende del settore farmaceutico [2].

3.3.1 Giù le Mani dai Bambini

"Giù le Mani dai Bambini" è il più rappresentativo Comitato italiano con focus sui disagi dell'infanzia: raggruppa quasi cento associazioni di volontariato e promozione sociale, le quali rappresentano tramite i propri iscritti oltre 8 milioni di italiani. La scommessa è stata quella di aggregare in un comune tavolo di lavoro realtà delle più differenti estrazioni e sensibilità, non necessariamente del settore pediatrico, le quali si sono impegnate a mettere a disposizione una quota del proprio tempo e delle proprie risorse ogni anno al fine di sostenere progetti e campagne sociali a favore dell'infanzia, ed in particolare a favore dei bambini italiani: non l'infanzia lontana - che pure merita la massima attenzione - ma il bimbo che soffre dietro la porta accanto alla nostra. Il Comitato lavora dandosi precise priorità a breve termine, perchè occuparsi di infanzia "sui generis" non è produttivo: voler far tutto, equivale a non fare poi nulla di concreto. "Giù le Mani dai Bambini" si sta quindi impegnando in questi anni in un grande progetto nazionale di informazione/formazione che in soli due anni è diventato la più visibile campagna di farmacovigilanza per l'età pediatrica mai avviata in Italia.

Punti salienti della Campagna

Se tuo figlio perde le cose, è disattento a scuola, interrompe spesso gli insegnanti od è aggressivo coi compagni di classe, non è detto che sia malato. Prima di sottoporlo ad una cura dagli esiti incerti e dagli effetti collaterali potenzialmente distruttivi, raccogli informazioni complete sul nostro portale, oppure contatta il nostro Comitato per ricevere a casa una pubblicazione gratuita. Spesso un bambino ha solo necessità di essere ascoltato con attenzione. Non etichettare tuo figlio. Ascoltalo!" [10].

3.4 Monitoraggio del rischio da trattamento farmacologico

Il termine *farmacovigilanza* è stato proposto, nella metà degli anni '70, da un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi per definire l'attività che andavano promuovendo: "la valutazione del rischio di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico" [8]. Per circa 15 anni questo termine è stato rifiutato dagli anglosassoni, che preferivano quello di *Post-marketing Surveillance*. La credibilità crescente del sistema di sorveglianza francese e la caparbia dei suoi promotori hanno, infine, fatto adottare a tutta la comunità mondiale il termine *farmacovigilanza*. Le informazioni raccolte durante la fase di pre-marketing dei farmaci sono inevitabilmente incomplete per quanto riguarda le possibili reazioni avverse:

- Ø i tests negli animali sono insufficientemente predicativi per la sicurezza umana;
- Ø nei trials clinici i pazienti sono selezionati e limitati di numeri, le condizioni d'uso del farmaco differiscono da quelle della pratica clinica e la durata di trias è limitata nel tempo;
- Ø sono spesso incomplete, o non disponibili, le informazioni sulle reazioni avverse rare ma serie, sulla tossicità cronica, sull'utilizzo in popolazioni speciali(come nei bambini, gli anziani e le donne in gravidanza) o sulle interazioni con altri farmaci.

Alla luce di quanto detto la farmacovigilanza ha pertanto quattro obiettivi principali [9]:

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse da farmaco;
2. migliorare ed allargare le informazioni su reazioni, quelle sospette o già note;
3. valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia,
4. comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Il principale obiettivo della farmacovigilanza, riconoscendo quanto più in fretta possibile nuove ADRs, è quello di fornire un precoce segnale (allarme) [10]. Ciò innesca una serie di eventi caratterizzati da:

- § generazione di una ipotesi;
- § rafforzamento dell'ipotesi e valutazione preliminare dei dati disponibili;
- § verifica, valutazione e spiegazione del segnale [11].

I segnali in farmacovigilanza provengono usualmente dall'osservazione su un singolo paziente o, più raramente, su popolazioni. Per ottenerli si ricorre a diverse metodologie (vedi tabella).

Tabella II– Metodologie della farmacovigilanza [12].

| Approccio descrittivo | Segnalazione spontanea |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| | Segnalazione spontanea organizzata |
| | Monitoraggio intensivo |
| Approccio analitico non sperimentale | Record linkage |
| | Studi caso-controllo |
| | Studi di corte |
| | Banche dati su morbilità/mortalità |
| Approccio analitico sperimentale | Trials clinici randomizzati |

L'attività di farmacovigilanza avviene sostanzialmente attraverso due meccanismi. Il primo è quello della segnalazione spontanea, da parte del farmacista, del medico, o del paziente, della reazione, o dell'evento avverso, all'autorità regolatoria di ognuno dei paesi che aderiscono al programma di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Il secondo è quello della strutturazione di dati analitici che oltre a fornire dati quantitativi d'incidenza, hanno l'insostituibile ruolo di confermare le ipotesi generate dalla segnalazione spontanea. Il monitoraggio delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci è la componente fondamentale dei sistemi integrati di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [13]. La metodologia si fonda sulla possibilità che un evento avverso possa essere riconosciuto come tale, che la sua insorgenza venga ricondotta all'assunzione di uno, o più farmaci e che di esso venga data notizia ad una autorità regolatoria (ad esempio, in Italia il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della Sanità, tramite le Aziende Sanitarie Locali, o le direzioni sanitarie degli Ospedali), al produttore del farmaco, o ad una rivista medico-scientifica. Un elevato numero di segnalazioni di un evento avverso connesso all'assunzione di un determinato farmaco (variabile in considerazione della natura dell'evento, del farmaco implicato e degli elementi a favore dell'esistenza di un nesso di causalità tra assunzione del farmaco e verificarsi dell'evento) potrà generare un segnale ovvero l'ipotesi che quell'evento possa rappresentare una vera e propria ADR. In tal caso, successivi studi "ad hoc" potranno verificare questa ipotesi ed eventualmente fornire informazioni aggiuntive, non ottenibili attraverso i sistemi di segnalazione spontanea, quali l'incidenza e il rischio relativo per L'ADR in questione [14].

3.5 Prescrizione di psicofarmaci nel mondo

Ø **AUSTRALIA:** tra il 1995 e il 2000, le prescrizioni di due stimolanti sono aumentate di 34 volte. Negli ultimi dieci anni, nell'Australia del sud le prescrizioni di psicostimolanti per l'AHDH sono aumentate di **54 volte**, nell'Australia occidentale del **2000%**.

- Ø **GRAN BRETAGNA:** il numero di bambini britannici cui è stato prescritto un farmaco stimolante è salito dal 2000 del 1992 ai **186.200** del 2000.
- Ø **CANADA:** nel solo Quebec, tra il 1990 e il 2000, l'uso di uno stimolante tra i bambini è aumentato del **750%**.
- Ø **DANIMARCA:** il consumo di uno stimolante è aumentato del **16.8%** tra il 1997 e il 1998. Circa il **48%** di questo mercato era costituito da minorenni; **l'88%** di questi erano bambini tra i 7 e i 9 anni.
- Ø **FRANCIA:** uno studio sull'uso di farmaci psicotropi tra i bambini di 609 scuole elementari in 440 quartieri ha stabilito che più del **12%** ricevevano già psicofarmaci al momento dell'ingresso nella scuola e di questi il **36%** aveva iniziato all'età di un anno o addirittura prima. In alcuni quartieri, il numero di bambini che facevano già uso di psicofarmaci all'inizio della scuola raggiungeva il **60%**. Un articolo del giugno 2002, dal titolo «Fra medicina e farmaci», riferiva che tra il 1989 e il 1996 il numero di bambini considerati iperattivi era aumentato del **600%**.
- Ø **GERMANIA:** tra il 1995 e il 1999, il numero delle pillole a base di metilfenidato è aumentato del **400%** passando da 7 a 31 milioni. Secondo le stime del 2001, un bambino tedesco ogni tre di età compresa tra i 5 e i 9 anni assumeva regolarmente psicofarmaci, mentre la Federazione degli Insegnanti Bavaresi ammoniva che il **20%** dei bambini di scuole elementari assumeva farmaci per lo stress o per migliorare le prestazioni scolastiche.
- Ø **GIAPPONE:** in Giappone gli stimolanti sono utilizzati da circa 2 milioni e mezzo di persone. Nel 2000, il numero di minori arrestati per l'uso illegale di stimolanti è aumentato del **45%** rispetto all'anno precedente.
- Ø **SVEZIA:** dal 1990 al 2000, il numero di bambini che facevano uso di uno stimolante è aumentato di circa cento volte, raggiungendo le 2400 unità. Queste sono le cifre ufficiali, ma si sospetta che il numero reale sia molto più alto.
- Ø **SVIZZERA:** tra il 1996 e il 2000, nel cantone di Neuchatel, il numero totale di prescrizioni di metilfenidato è aumentato del **690%**, mentre il numero delle persone alle quali è stato prescritto è salito del **470%**. Una

percentuale compresa tra il **50%** e il **60%** di queste persone era costituita da bambini tra i 5 e i 14 anni; il numero dei bambini trattati è aumentato del **770%**.

Ø **STATI UNITI:** negli anni '90, l'uso di uno stimolante per l'ADHD è aumentato del **700%**. Tra il 1997 e il 2001, le prescrizioni di psicofarmaci per l'ADHD sono aumentate del **37%**: più di 20 milioni di ricette sono state compilate nei 12 mesi tra giugno 2000 e giugno 2001. Inoltre le prescrizioni di uno dei nuovi stimolanti per l'ADHD sono aumentate del **26%** tra il 1995 e il 1999, destinate soprattutto a bambini tra i 10 e i 14 anni.

Nello stesso periodo, le prescrizioni di antidepressivi di tipo SSRI (inibitori selettivi del reuptake della serotonina) sono aumentate del **62%** tra i minori di 20 anni e di 19 volte tra quelli di 2-19 anni [15].

3.5.1 Prescrizione di psicofarmaci in Italia

ROMA 17 NOVEMBRE [15]

“Psicofarmaci ai bambini italiani, è uno scandalo. Troppi e somministrati con troppa leggerezza. In cinque anni in Italia la prescrizione di psicofarmaci ai bambini è aumentata addirittura del 280 per cento. Negli Usa, dove i bambini in terapia sono più di undici milioni, l'aumento è stato del 150 per cento. Ministro Turco, intervenga subito”. Questo è l'appello che hanno lanciato, in una conferenza stampa svolta a Roma, Luca Poma portavoce di “Giù le Mani dai Bambini”, la più visibile campagna di farmacovigilanza in Italia, e Federico Bianchi di Castelbianco psicoterapeuta dell'età evolutiva. E con loro più di cento Associazioni e 230mila addetti ai lavori del settore della Salute rappresentati dal Comitato “Giù le Mani dai Bambini”.(Tabella III). *Si stanno aprendo in Italia, su tutto il Territorio 82 Centri per la somministrazione di psicofarmaci ai bambini “iperattivi”. E pensare che le Autorità di controllo sanitario avevano garantito di istituire un solo Centro di eccellenza per regione in modo da prevenire gli abusi(Tabella IV). L'Emea, l'Agenzia Europea per i Farmaci, ha autorizzato la somministrazione del Prozac, la discussa e potente “pillola della felicità”, ai bambini già da otto anni dopo appena 4-6 sedute di psicoterapia senza risultati*

(Tabella V). Le scuole non hanno risorse per affrontare il problema dei "bambini-giamburrasca" e così si sono già registrati i primi casi di alunni allontanati da scuola.

"Chi all'EMEA ha deciso ciò - dice Federico Bianchi di Castelbianco, psicoterapeuta dell'età evolutiva e Direttore dell'Istituto di Ortofonologia di Roma e membro del Comitato scientifico di "Giù le Mani dai Bambini" - è incompetente non solo nella conoscenza della psicoterapia ma soprattutto dei bambini. In quattro-sei settimane nessuno può dichiarare fallita una psicoterapia, che è una strada seria da percorrere. Ecco perché il ministro Turco deve subito intervenire per neutralizzare la corsa agli psicofarmaci e limitare i danni della decisione dell'EMEA. E il ministro Fioroni deve emettere una circolare affinché le scuole siano messe in condizione di gestire i "bambini-giamburrasca".

Sono 30mila i bambini italiani che già oggi assumono psicofarmaci secondo uno studio del "Mario Negri" pubblicato su una prestigiosa rivista scientifica che sottolinea come si tratti della punta di un iceberg visto che il dato è fortemente sottostimato. E se oggi sono 30mila i bambini italiani in terapia con psicofarmaci potrebbero presto diventare oltre 700mila e questo perché, secondo dati del Ministero della Salute, questo è il numero dei bambini che sarebbero affetti da disturbi psichici. "Se questo dato rispecchiasse la verità - aggiunge Luca Poma -, e non lo credo, vorrebbe dire che ogni cento bambini italiani nove sono candidati ad assumere psicofarmaci. E' come dire che in ogni classe, dalla materna alle medie, almeno due bambini dovrebbero essere medicalizzati..

Il Comitato "Giù le Mani dai Bambini" ha svolto un sondaggio fra 1600 italiani dai 16 ai 65 anni di età chiedendo il loro parere sull'uso degli psicofarmaci ai bambini. Il 97 per cento ha detto "no" all'uso degli psicofarmaci per risolvere i disagi psichici dei minori. Il 97,1 per cento ha detto che le diagnosi fatte oggi con i questionari non sono affidabili

Tabella III: SCHEDE SULL'INCIDENZA DEI PRESUNTI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO INFANTILE IN ITALIA RICLASSIFICATA REGIONE PER REGIONE

| Regione | Popolazione Totale | Popolazione 0÷14 | affetti da presunti disturbi psichici 9,1% (0÷14) | presunti affetti da ADHD ≈2% (0÷14) |
|----------------|--------------------|------------------|--|--|
| Piemonte | 4.214.677 | 508.618 | 46.284 | 10.172 |
| Valle d'Aosta | 119.548 | 15.447 | 1.406 | 309 |
| Lombardia | 9.032.554 | 1.189.599 | 108.254 | 23.792 |
| Liguria | 1.571.783 | 166.496 | 15.151 | 3.330 |
| Trentino | 940.016 | 151.112 | 13.751 | 3.022 |
| Veneto | 4.527.694 | 609.849 | 55.496 | 12.197 |
| Friuli Venezia | 1.183.764 | 135.374 | 12.319 | 2.707 |
| Emilia-Romagna | 3.983.346 | 462.791 | 42.114 | 9.256 |
| Toscana | 3.497.806 | 408.610 | 37.184 | 8.172 |
| Umbria | 825.826 | 101.072 | 9.198 | 2.021 |
| Marche | 1.470.581 | 189.811 | 17.273 | 3.796 |
| Lazio | 5.112.413 | 707.891 | 64.418 | 14.158 |
| Abruzzo | 1.262.392 | 175.829 | 16.000 | 3.517 |
| Molise | 320.601 | 45.775 | 4.166 | 915 |
| Campania | 5.701.931 | 1.056.708 | 96.160 | 21.134 |
| Puglia | 4.020.707 | 671.257 | 61.084 | 13.425 |
| Basilicata | 597.768 | 93.542 | 8.512 | 1.871 |
| Calabria | 2.011.466 | 335.858 | 30.563 | 6.717 |
| Sicilia | 4.968.991 | 851.334 | 77.471 | 17.027 |
| Sardegna | 1.631.880 | 226.212 | 20.585 | 4.524 |
| ITALIA | 56.995.744 | 8.103.185 | 737.390 | 162.063 |

Tabella IV: SCHEDE DEI DATI INEDITI RELATIVI AL NUMERO DI CENTRI PER LA SOMMINISTRAZIONE DI PSICOFARMACI A BAMBINI ED ADOLESCENTI (ADHD) IN CORSO DI ATTIVAZIONE IN ITALIA, REGIONE PER REGIONE

| Regione | Centri |
|------------------------------|----------------------------|
| <u>Piemonte</u> | 2 |
| <u>Valle d'Aosta</u> | 0 |
| <u>Lombardia</u> | 19 |
| <u>Liguria</u> | 5 |
| <u>Trentino-Alto Adige</u> | 2 |
| <u>Veneto</u> | 13 |
| <u>Friuli Venezia Giulia</u> | 2 |
| <u>Emilia-Romagna</u> | (rete NPI sul territorio)1 |
| <u>Toscana</u> | 3 |
| <u>Umbria</u> | 5 |
| <u>Marche</u> | 2 |
| <u>Lazio</u> | 6 |
| <u>Abruzzo</u> | 4 |
| <u>Molise</u> | 1 |
| <u>Campania</u> | 2 |
| <u>Puglia</u> | 3 |
| <u>Basilicata</u> | 1 |
| <u>Calabria</u> | 4 |
| <u>Sicilia</u> | 7 |
| <u>Sardegna</u> | 1 |
| ITALIA | 82 |

Tabella V: LE PRESCRIZIONI DEI PIU' COMUNI PSICOFARMACI AD OGGI: DATI ITALIA, RIELABORATI REGIONE PER REGIONE

| Regione | Popolazione 0÷18 | Farmaci psicoattivi in generale 2,91‰ | assunzione di farmaci antidepressivi 2,36‰ | assunzione di farmaci antipsicotici 0,68‰ | assunzione di litio 0,05‰ |
|---------------|-------------------|--|---|--|------------------------------|
| Piemonte | 649.646 | 1.890 | 1.533 | 442 | 32 |
| Valle d'Aosta | 19.458 | 57 | 46 | 13 | 1 |
| Lombardia | 1.511.111 | 4.397 | 3.566 | 1.028 | 76 |
| Liguria | 205.067 | 597 | 484 | 139 | 10 |
| Trentino | 314.910 | 916 | 743 | 214 | 16 |
| Veneto | 646.783 | 1.882 | 1.526 | 440 | 32 |
| Friuli | 180.564 | 525 | 426 | 123 | 9 |
| Emilia | 583.974 | 1.699 | 1.378 | 397 | 29 |
| Toscana | 524.035 | 1.525 | 1.237 | 356 | 26 |
| Umbria | 131.316 | 382 | 310 | 89 | 7 |
| Marche | 245.033 | 713 | 578 | 167 | 12 |
| Lazio | 911.352 | 2.652 | 2.151 | 620 | 46 |
| Abruzzo | 230.672 | 671 | 544 | 157 | 12 |
| Molise | 60.455 | 176 | 143 | 41 | 3 |
| Campania | 1.371.373 | 3.991 | 3.236 | 933 | 69 |
| Puglia | 876.213 | 2.550 | 2.068 | 596 | 44 |
| Basilicata | 123.613 | 360 | 292 | 84 | 6 |
| Calabria | 444.451 | 1.293 | 1.049 | 302 | 22 |
| Sicilia | 1.107.133 | 3.222 | 2.613 | 753 | 55 |
| Sardegna | 303.365 | 883 | 716 | 206 | 15 |
| ITALIA | 10.440.524 | 30.382 | 24.640 | 7.100 | 522 |

Bibliografia e sitografia

1. the Uppsala Monitoring centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
2. AstraZeneca Italia 26/03/2007
3. Nobili A. Farmacovigilanza: tra burocrazia e ricerca clinica. *Ricerca & Pratica*, 2000; 16:43-45.
4. Mariani L. Farmacovigilanza: formazione e aggiornamento permanente. Ruolo delle Istituzioni e dell' Università. *Clin Ter* 1998;149:219-225.
5. Inman WHW, ed. *Monitoring for Drug Safety*. 2nd ed. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986, pp. 37-38
6. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Safety* 2001; 24(1): 1-7
7. Maistrello M , Morgutti M, Rossignoli A, Posca M. A selective guide to pharmacovigilance resources on the Internet. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* , 1998; 7: 183-188.
8. Egaud B., Chaslerie A., Haramburu F. Organization et résultat de la pharmacovigilance en France. *Rev Epidémiol Santé Publique*, 42 : 416-423, 1994.
9. Edwards IR. VHO cares about pharmacovigilance ? *Eur J Clin Pharmacol.* 53 : 83-88, 1997
10. Inman WHW, ed. *Monitoring for Drug Safety*. 2nd ed. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986

11. Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 2nd ed, Clichester. John Wiley, 1994
12. Meyboom RHB, egbert ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FHB, Gribnau FWJ. Principles of detection in pharmacovigilance. Drug Saf, 16:355-365, 1997.
13. Hiholm B-E, Olsson S, Moore N, Woord S. Spontaneous reporting Systems outside the United States. In Strom BL ed. Pharmacoepidemiology, 2nd ed., 1994, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, West Sussex, England, pp, 139-155.
14. Carson JL, Strom BL, MaislinG. Screening for unknow effect of newly marketed drugs. In Strom BL ed. Pharmacoepidemiology, 2nd ed., 1994, John wiley and Sons Ltd, Chichester, West Sussex, pp.431-447.
15. www.disinformazione.it

Conclusioni

Riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una malattia seria e invalidante, l'ADHD "rivendica" il diritto di essere adeguatamente curata. Dopo quasi venti anni di attesa, ultimo tra i Paesi europei, anche l'Italia ha deciso di affrontare seriamente questa patologia, reintroducendo l'unico farmaco in grado di combattere questa discussa malattia dell'età evolutiva: il metilfenidato. La notizia, comunicata nel gennaio scorso dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Agenzia del Farmaco, presenta due aspetti controversi.

Da un lato, restituisce la speranza alle 70-80.000 famiglie che hanno un figlio affetto dai gravi problemi di concentrazione e autocontrollo tipici dell'ADHD: di questi bambini, alcune migliaia presentano la forma più severa e invalidante, curabile solo con il metilfenidato di cui finora i genitori più intraprendenti sono stati costretti a rifornirsi all'estero con molti sacrifici.

Dall'altro, il nuovo provvedimento fa sì che le autorità sanitarie prendano posizione rispetto ad alcune "campagne" che da qualche anno denunciano un abuso infantile di psicofarmaci, contestando agli psichiatri di promuovere screening di massa nelle scuole per schedare e curare impropriamente bambini che sono, spesso e volentieri, solo indisciplinati. Tra il pericolo di privare i bambini di un farmaco indispensabile e ed il pericolo di una eventuale prescrizione per coloro i quali non ne hanno affatto bisogno, è possibile senza alcun dubbio intravedere un punto comune di accordo le cui basi possono essere gettate all'insegna della sicurezza.

Ringraziamenti

Un infinito grazie a mio padre Antonio e a mia madre Margherita, i quali mi hanno spinto in questo cammino, dandomi coraggio e gli stimoli giusti per fare ogni giorno sempre meglio anche quando si ha la paura di non farcela.

Un particolare e affettuoso ringraziamento lo devo alla Professoressa Susanna Porco, sempre presente, disponibile e costante punto di riferimento per chiarire dubbi e ricevere impulsi positivi per un sempre miglior andamento dell'attività di stesura dell'elaborato

Certamente non posso dimenticarmi di lei, la mia Chiara, che è entrata pian piano nella mia vita, rimanendo sempre al mio fianco ed ha avuto il grande merito di comprendermi anche nei miei momenti di nervosismo. Ti ripagherò.

Un caloroso ringraziamento lo devo a tutto il Comitato "Giù Le Mani Dai Bambini" e al loro portavoce Luca Poma, che hanno contribuito anche loro alla stesura di questo elaborato.

Un grazie anche a tutti i colleghi con i quali ho frequentato i corsi ed abbiamo patito insieme tante gioie e dolori, ed in particolare Massyb con il quale ho condiviso davvero tutto (quasi), Ciccio, Carmine, Carla, Totonno, Angela Roma e Matteo: tutti noi sappiamo quanto è importante potersi confrontare e quanto si può apprendere dalla partecipazione ad ogni singola lezione. Spero che i rapporti creatisi grazie alla partecipazione al corso di studi possano portare ad esperienze sempre più appaganti sia dal punto di vista professionale sia da quello

personale, oltre ad evolvere in sinceri rapporti di proficua collaborazione e di sincera amicizia.

Eccome posso non ricordarmi di voi? Anche loro meritano un grazie, le inquiline di casa K.A.C.C. ovvero Karol, Chiara B., Chiara C. e quella simpaticona di Antonia che hanno animato molte delle mie serate che sembravano piatte.

Uno speciale ringraziamento va inoltre al mio computer, che ahimé, dopo otto anni di onorato servizio si è spento definitivamente il 19 ottobre lasciandomi come eredità niente di meno che... un mare di guai!