



## **Sicurezza dei farmaci psicotropi prescritti in Italia per la sindrome da deficit di attenzione e iperattività**

Di: P. Panei<sup>a</sup>, R. Arcieri<sup>a</sup>, M. Bonati<sup>b</sup>, M. Bugarini<sup>a</sup>, A. Didoni<sup>b</sup> & E. Germinario<sup>a</sup>

Traduzione a cura di Maurizio Prisco

Fonte: ADVERSE DRUG REACTION BULLETIN - Febbraio 2010 No. 260 Fondata nel 1966 dal Professor D M Davies, FRCP, FRCP Ed ISSN 0044-6394

<sup>a</sup>Istituto Superiore di Sanità (ISS), Dipartimento del Farmaco, Roma e <sup>b</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Milano, Italia

Corrispondenza a Pietro Panei, Ricercatore Senior, Unità di Ricerca Clinica, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, 00161 Roma, Italia.

E-mail: [pietro.panei@iss.it](mailto:pietro.panei@iss.it)

### **Riassunto**

I farmaci prescritti per trattare la sindrome da deficit di attenzione e iperattività, uno dei prevalenti disturbi psichiatrici che colpiscono bambini e adolescenti, rischiano di provocare danni. Recentemente, la Food and Drug Administration (FDA) americana ha segnalato rischi epatici e cardiovascolari, e l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha effettuato una stima del rapporto rischi-benefici degli psicostimolanti. Una farmacovigilanza su una popolazione italiana tra i 6 e i 17 anni suggerisce che l'atomoxetina provochi più danni del metilfenidato.

### **Introduzione**

La sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) rappresenta il principale disturbo adolescenziale durante lo sviluppo. Colpisce l'1-8% dei bambini in età scolastica, con marcate differenze tra nazioni diverse. L'ADHD è caratterizzata da uno sviluppo di livelli inappropriati di disattenzione, iperattività e impulsività, che spesso danno luogo a seri deficit nel rendimento scolastico, nell'adattamento sociale e nelle funzioni comportamentali, sia dentro che fuori casa.<sup>1,2</sup>

Il trattamento dei pazienti affetti da ADHD richiede una gestione multidisciplinare e multimodale a lungo termine e consiste nella maggioranza dei casi nella combinazione di una terapia comportamentale e di cure farmacologiche.<sup>3,4</sup> L'intervento psicosociale mira non solo a migliorare le funzioni educative e psicosociali nei bambini e negli adolescenti affetti<sup>5-8</sup>, ma aiuta anche a controllare i sintomi. I trattamenti farmacologici non sono curativi.

Tale trattamento dovrebbe essere preso in considerazione solo da specialisti. Il metilfenidato (Ritalin - Novartis, Switzerland), uno psicostimolante, è il più vecchio farmaco utilizzato e di solito rappresenta la prima scelta quale trattamento farmacologico.<sup>9-13</sup> Altri stimolanti tra i quali l'atomoxetina (Strattera - Eli Lilly, USA), un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina, sono anch'essi correntemente usati per trattare l'ADHD nei bambini.<sup>14-16</sup>

I dati disponibili suggeriscono che nei bambini e negli adolescenti il rischio di sperimentare effetti avversi è più alto rispetto agli adulti trattati con farmaci psicotropi, e reazioni avverse sono state osservate con tutti i trattamenti farmacologici su bambini affetti da ADHD.<sup>17</sup> È stata espressa preoccupazione sugli effetti degli stimolanti del sistema nervoso centrale sul tasso di crescita quando questi vengono

*Campagna sociale nazionale  
contro gli abusi nella prescrizione  
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di [www.giulemanidaibambini.org](http://www.giulemanidaibambini.org)



utilizzati per trattare l'iperattività nei bambini<sup>18,19</sup>, in quanto possono causare palpitazione, variazioni nella pressione sanguigna e nella frequenza dei battiti (sia aumento che diminuzione), angina e aritmia cardiaca. Esistono alcune precauzioni per l'atomoxetina e il metilfenidato per quanto riguarda il rischio molto raro di prolungamento del tratto QT<sup>20</sup>, che può avere serie conseguenze. Depressione e tentativi di suicidio sono elencati quali potenziali effetti avversi, in particolare durante il trattamento con alcuni prodotti contenenti metilfenidato (quali il Concerta - Janssen-Cilag, Belgium), quindi il loro uso è controindicato in pazienti con una storia di depressione e pensieri suicidi.<sup>21</sup> Nervosismo e insonnia sono le reazioni avverse più comuni segnalate con il metilfenidato, anche se di solito vengono controllati attraverso la riduzione dei dosaggi e l'esclusione del medicinale al pomeriggio o alla sera. Possono aver luogo giramenti di testa, sonnolenza, mal di testa e discinesia. Sono stati segnalati iperattività, colpi apoplettici, crampi ai muscoli, movimenti coreoatetosi ed episodi psicotici, incluse le allucinazioni. Diminuiscono quando il metilfenidato viene assunto in modo discontinuo. La Food and Drug Administration americana ha riportato sei casi di danni al fegato in adolescenti e adulti che sono stati trattati con atomoxetina per diversi mesi.<sup>22</sup> Le etichette avvertono che gravi danni al fegato possono progredire in insufficienza epatica, causando la morte o la necessità di un trapianto di fegato in una piccola percentuale di persone che hanno assunto atomoxetina. L'avvertimento indica anche che l'assunzione di medicinali dovrebbe essere discontinua nei bambini che sviluppano un ingiallimento della pelle o uno sbiancamento degli occhi (itterizia) o un'evidenza scientifica di danni al fegato. Sono stati segnalati rari casi di reazioni ipersensibili e disfunzioni epatiche nel caso di esposizione al metilfenidato. Studi a lungo termine e su larga scala sul monitoraggio sulla sicurezza nei giovani sono necessari per informare il personale clinico sui profili di sicurezza dei vari composti. Questa informativa è richiesta sia per valutare esaurientemente il profilo rischi-benefici dei singoli medicinali psicotropi, sia per definire algoritmi di trattamento più individualizzati, in particolare, per i pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di effetti avversi più gravi. Fino adesso in Europa, non è stata effettuata alcuna indagine nazionale sulla 'malattia'. I dati disponibili provengono dai centri di farmacovigilanza o dalle compagnie farmaceutiche. Il risultato delle strategie di monitoraggio derivato dallo studio in questione dovrebbe massimizzare l'efficacia e minimizzare i risultati contrari in quei bambini vulnerabili che hanno bisogno di un trattamento farmacologico.

## Metodi

In Italia la prescrizione di metilfenidato e atomoxetina richiede una seria valutazione diagnostica prima del trattamento, e un monitoraggio sistematico durante il trattamento stesso.

Un appropriato Registro nazionale, compilato dai centri locali di consultazione, è d'obbligo.<sup>23</sup> I dati raccolti per ogni bambino vengono analizzati periodicamente e i risultati riportati e discussi con tutti i partecipanti in un network nazionale. Le autorità sanitarie regionali sono responsabili dell'accreditamento dei centri di consultazione negli ospedali regionali, che sono collegati con i centri di igiene mentale (CIM) per bambini e adolescenti situati nelle comunità locali. Il centro di consultazione è responsabile della conferma della diagnosi in accordo con il Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali, criteri della quarta edizione, e della verifica dell'appropriatezza del piano terapeutico stabilito dal CIM. Il centro di consultazione assicura l'interfaccia tra il pediatra di famiglia e il CIM e garantisce sia la visita mensile e il rinnovo della prescrizione dei medicinali sia la terapia di sviluppo portata avanti

*Campagna sociale nazionale  
contro gli abusi nella prescrizione  
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

*Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di [www.giulemanidaibambini.org](http://www.giulemanidaibambini.org)*



dal CIM. Quindi, il Registro Italiano rappresenta uno strumento distintivo, una esperienza unica nel contesto internazionale, per assicurare un uso responsabile e sicuro dei medicinali nei bambini affetti da ADHD.

Per valutare la sicurezza del trattamento farmacologico per l'ADHD nella popolazione pediatrica italiana, sono stati analizzati dati dei registri raccolti nel registro nazionale e di seguito ne riportiamo i risultati.

## Risultati

Dopo 30 mesi, sono stati iscritti nel Registro Italiano 1424 bambini affetti da ADHD che hanno ricevuto metilfenidato o atomoxetina. L'età media della popolazione è stata di 10,8 anni (intervallo 6–18 anni): 1261 maschi (88,6%), 163 femmine (11,4%). Alla maggior parte dei bambini (1187, 83,3%) è stata diagnosticata ADHD combinata (disattenzione e iperattività), 166 (11,7%) disattenzione e 71 (5,0%) iperattività.

L'atomoxetina è stato il medicinale assunto da 781 (54,8%) bambini e adolescenti, a 643 (45,2%) è stato prescritto metilfenidato. La dose media è stata di 18,5 mg al giorno per il metilfenidato e 38,7 mg al giorno per l'atomoxetina.

Sessantatré pazienti hanno provato seri eventi avversi (Tabella 1), 52 riceventi atomoxetina e 11 il metilfenidato; 49 (77,8%) di questi bambini hanno interrotto il trattamento. Quattordici bambini con un ECG regolare prima del trattamento hanno mostrato ECG anormali al controllo dopo circa sei mesi di trattamento. Otto di questi bambini hanno ricevuto atomoxetina e sei hanno ricevuto metilfenidato.

Ci sono stati casi di pensieri suicidi e tutti questi sono avvenuti nei bambini che hanno assunto atomoxetina. Con l'uso dell'atomoxetina sono stati associati anche quattro casi di iperbilirubinemia procurati da tossicità epatica, sette casi di disturbi gastrointestinali, cinque casi di disturbi psichiatrici e cinque casi di cambio della personalità. Una ragazza ha sviluppato una vescica neurologica con difficoltà di minzione ed è stata ricoverata. Sono stati segnalati casi di afasia, tic, alopecia e ipotensione nei bambini che hanno assunto metilfenidato.

Sono stati valutati il rischio cardiovascolare e l'ECG prima dell'inizio del trattamento farmacologico e successivamente ogni 6 mesi.

Il tasso di serie reazioni avverse di qualsiasi tipo è più alto in chi ha ricevuto atomoxetina, 52 su 781 (6,6%), rispetto a chi ha assunto metilfenidato, 11 su 643 (1,7%). Il rischio relativo per reazioni avverse è 3,57 [intervallo di confidenza (CI) del 95% 1,92–6,64] per l'atomoxetina rispetto al metilfenidato. Il rapporto di probabilità di interruzione del trattamento nei pazienti che hanno assunto atomoxetina rispetto a quelli che hanno assunto metilfenidato è 2,10 (95% CI 1,54–2,85). Gli effetti avversi comuni sono più frequenti nei bambini che hanno assunto atomoxetina (734 pazienti) rispetto a quelli che assumono metilfenidato (445 pazienti). I risultati sono mostrati nelle Tabelle 1 e 2. Non tutte le reazioni avverse riscontrate sono segnalate nel sommario delle caratteristiche del prodotto dell'atomoxetina e del metilfenidato.

Nel database inglese Yellow Card dei rapporti sulle reazioni avverse spontanee, il 63% dei rapporti per l'atomoxetina e il 42% dei rapporti sul metilfenidato ricadono nella classificazione sistemica organica dei disturbi psichiatrici, disturbi del sistema nervoso e disturbi gastrointestinali.<sup>24,25</sup>

## Conclusioni

Si ritiene che il trattamento multimodale sia la miglior pratica per gestire l'ADHD. La comunità scientifica ha raggiunto un ampio accordo su questo argomento. Ciononostante, le medicine prescritte in Italia per il trattamento multimodale hanno mostrato diversi problemi connessi al profilo rischi-benefici. In particolare,

*Campagna sociale nazionale  
contro gli abusi nella prescrizione  
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

*Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di [www.giulemanidaibambini.org](http://www.giulemanidaibambini.org)*



l'atomoxetina è associata a importanti reazioni sistemiche di tipo neurologico, psichiatrico, gastrointestinale, cardiaco ed epatico. Sebbene nessuna medicina possa essere ben tollerata, è necessario un controllo sistematico per valutare la sicurezza del trattamento medicinale nei bambini affetti da ADHD. I risultati che riportiamo provengono da un archivio, non da una sperimentazione randomizzata. È quindi impossibile escludere potenziali errori nell'assegnazione dei trattamenti. Inoltre, non possiamo calcolare dai dati il tempo persona a rischio per ogni gruppo. I nostri risultati quindi dovrebbero essere presi con cautela.

## Ringraziamenti

Questo studio è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) contratto #FARM5AJL82\_001.

## Referenze

- 1 American Academy of Pediatrics. Clinical practice guidelines: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158–1170.
- 2 Coghill D, Soutullo C, d'Aubuisson C, et al. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on the patient and family: results from a European survey. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2008;2:31.
- 3 The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:1073–1086
- 4 Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, et al., The MTA Cooperative Group MTA at 8 Years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009; 48:5.
- 5 Greene RW, Biederman J, Faraone SV, et al. Toward a new psychometric definition of social disability in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996;35:571–578.
- 6 Stein MA, Szumowski E, Blondis TA, Roizen NJ. Adaptive skills dysfunction in ADD and ADHD children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 1995;36:663–670.
- 7 Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1990;29: 546–557.
- 8 Biederman J, Mick E, Faraone SV. Normalized functioning in youths with persistent attention deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatrics* 1998;133:544–551.
- 9 Schachter HM, Pham B, King J, et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2001;165:1475–1488.
- 10 Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001;107:E105.
- 11 Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention- deficit/hyperactivity disorder: proof-of- concept and proof-of-product studies. *Archives of General Psychiatry* 2003;60: 204–211.
- 12 Favreau A, Deseille-Turlotte G, Brault F, et al. Benefit of the extended-release methylphenidate formulations: a comparative study in childhood [in French]. *Archives of Pediatrics* 2006;13:442–448.
- 13 Biederman J, Quinn D, Weiss M, et al. Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatric Drugs* 2003;5:833–841.
- 14 Prasad S, Steer C. Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: clinical approaches and review of current available evidence. *Paediatric Drugs* 2008;10:39–47.
- 15 Bangs ME, Hazell P, Danckaerts M, et al. Atomoxetine for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics* 2008;121: e314–e320.
- 16 Bakken RJ, Paczkowski M, Kramer HP, et al. Effects of atomoxetine on attention-deficit/ hyperactivity disorder in clinical pediatric treatment settings: a naturalistic study. *Current Medical Research and*



Opinion 2008;  
24:449–460.

17 Greenhill LL, Vitiello BB, Riddle MA, et al. Review of safety assessment methods used in pediatric psychopharmacology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42:627–633.

18 Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:801–806.

19 Panei P, Knellwolf AL, Arcieri R, Vella S. Absence of unfavorable effect of atomoxetine on growth in pediatric patients is still not demonstrated. *Pediatrics* 2006;117:587–588.

20 Pocock N. FDA panel to review cardiac safety of ADHD medication. *Reuters Health*; 2006.

21 New warning about ADHD drug. *FDA Consumer* 2005;39:3.

22 FDA Drug Safety warning; June 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm110235.htm>. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm153825.htm>.

23 Panei P, Arcieri R, Vella S, et al. Italian Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Registry. *Pediatrics* 2004;114:514.

24 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Drug Analysis printout for atomoxetine. 2010. [http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/DAP\\_1264169380595](http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/DAP_1264169380595). [Accessed 28 January 2010]

25 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Drug Analysis printout for methylphenidate. 2010. [http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/DAP\\_1264176482031](http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/DAP_1264176482031). [Accessed 28 January 2010]

Adverse Drug Reaction Bulletin ISSN 0044-6394 è pubblicato bimestralmente da Lippincott Williams & Wilkins e distribuito negli Stati Uniti da Mercury Airfreight International Inc., 365 Blair Road, Avenel NJ, USA. Richiesta via posta per il listino di spedizione delle riviste è pendente presso Rahway, NJ. POSTMASTER: variazioni dell'indirizzo di spedizione vanno inviate a Adverse Drug Reaction Bulletin, PO Box 1550, Hagerstown, MD 21741.

@ 2010 Lippincott Williams & Wilkins. Materiale pubblicato su Adverse Drug Reaction Bulletin non può essere riprodotto senza autorizzazione, o usato per qualunque forma di pubblicità, annuncio o vendita. Indirizzo per la sottoscrizione, gli ordini o il cambio di indirizzo: (eccetto il Giappone) 16522 Hunters Green Parkway, Hagerstown, MD 21740-2116, USA; tel. +1 301 223 2300, fax +1 301 223 2400.

Per il Giappone, contattare Igaku-Shoin Ltd, 3-23-14 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan; tel. +81 3 5689 5400, fax +81 3 5689 5402. Tariffa internazionale per la sottoscrizione annuale (2010): \$128.00 US Individuale, \$128.00 individuale per il resto del mondo; \$214.00 Istituti americani, \$228.00 Istituti del resto del mondo (La tassa canadese GST del 7% sarà aggiunta al prezzo di sottoscrizione di tutti gli ordini evasi in Canada. LippincottWilliams & Wilkins GST Numero Identificativo 130876246.) I prezzi includono il trasporto e l'imballaggio, IVA esclusa. Sottoscrizioni al di fuori degli Stati Uniti devono essere pagate in anticipo.