

***LA RELAZIONE REDATTA A CURA DEL NOSTRO COMITATO
IN OCCASIONE DELL'AUDIZIONE PRESSO L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
SUL PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER L'ADHD
E LE RELATIVE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD.***

Roma, 09 luglio 2007

Al Comitato Etico-Scientifico
Progetto ADHD

Istituto Superiore di Sanità – Roma

p.c. AIFA – Agenzia Italiana
del Farmaco - Roma

p.c. Ministero della Sanità – Roma

Oggetto: *audizione presso l'Istituto Superiore di Sanità sul Protocollo Diagnostico-Terapeutico per l'ADHD e le relative Procedure Operative Standard.*

Egregi Dottori e Professori,

Vi indirizziamo questa memoria scritta in occasione dell'audizione di oggi, per la quale siamo grati a Voi – per il tempo che avete deciso liberamente di dedicarci – all'Istituto Superiore di Sanità, ed all'Agenzia Italiana del Farmaco, per la disponibilità al dialogo che dall'ultimo nostro incontro con la delegazione Parlamentare ha deciso di manifestarci. Permettetemi anche di ringraziare chi mi accompagna oggi: il Prof. Emilia Costa, psichiatra, 1^a Cattedra di Psichiatria dell'Università di Roma "La Sapienza" e Primario di Psichiatria al Policlinico Umberto I°, il Prof. Massimo Digiannantonio, Ordinario di Psichiatria all'Università di Chieti, ed il dott. Paolo Roberti, psichiatra ospedaliero e Coordinatore del Comitato Permanente di Consenso per le Medicine Non Convenzionali, professionisti che rappresentano idealmente in questa sede tutto il ns. comitato scientifico. E' per noi importante illustrarvi in premessa lo spirito che ci ha guidato nel redigere questo memorandum. Il nostro ente, come primo consorzio indipendente per la farmacovigilanza in età pediatrica nel ns. paese, rappresenta un interesse diffuso, che riteniamo possa essere anche il Vostro: la tutela di alcuni diritti fondamentali dell'infanzia, qual è ad esempio il diritto alla completa libertà di scelta terapeutica, che si perfeziona a ns. avviso mediante un'informazione davvero completa e corretta, tale da permettere alle famiglie toccate da questi gravi disagi di effettuare una scelta consapevole, anche farmacologica qualora necessario, ma certamente con una particolare attenzione a tutti quegli approcci terapeutici obiettivamente meno invasivi rispetto alla somministrazione di molecole psicoattive in tenera ed a volte tenerissima età.

Certamente l'ultima versione del protocollo diagnostico-terapeutico per l'ADHD, che è stata sottoposta alla ns. attenzione, contiene in se interessanti elementi di novità, tali da profilare una situazione regolamentare "anti-abuso" più stringente di quella vigente in diversi paesi stranieri, e di tali migliorie certamente dobbiamo esser grati alle autorità sanitarie e regolatorie, e segnatamente a Voi come comitato etico-scientifico, che della stesura di detto protocollo siete responsabili. Tali modifiche s'inquadrano tra l'altro – a ns. avviso - nel più generale clima di approccio prudentiale a queste delicate tematiche che pare ispirare le autorità italiane, e che - per certi versi - fa ben sperare circa il rispetto di alcuni tra i requisiti minimi di sicurezza per la somministrazione di questi discussi principi psicoattivi ai minori.

Pur tuttavia, ci duole osservare come solo una parte delle istanze della società civile e della comunità accademica e scientifica che rappresentiamo sia stata presa in considerazione, laddove a ns. avviso sarebbe stato possibile un più incisivo intervento riformatore al fine di inserire elementi ulteriori di novità e di effettiva garanzia per i piccoli pazienti. A puro titolo d'esempio, ecco un

breve elenco non esaustivo delle carenze riscontrate dai ns. specialisti ad un'analisi attenta dei nuovi protocolli, con riserva di ulteriormente integrare e dedurre nel corso del confronto:

- né nel protocollo né in nessun altro documento del Ministero, dell'Istituto o dell'Agenzia – perlomeno non in quelli a noi sottoposti in esame - si prende minimamente atto del dibattito in corso in seno alla comunità scientifica nazionale ed internazionale circa l'origine del comportamento disfunzionale denominato "ADHD" e circa soprattutto l'opportunità di procedere alla somministrazione di farmaci psicoattivi su individui ancora nell'età dello sviluppo. Si vuole forse relegare l'opinione di illustri Vs. colleghi accademici a "pareri di serie B", solo perché non allineati alla sensibilità dominante? Negli anni '70 accesa fu la controversia circa l'esistenza di una patologia psichiatrica demonimata "omosessualità", regolarmente classificata sul DSM, e per circa un decennio fu nettamente minoritaria la parte di comunità scientifica che contrastava tale ipotesi: tuttavia sappiamo bene come andò a finire, soli 15 anni dopo. La storia forse non ha forse mai nulla da insegnarci? La comunità scientifica nazionale, per non parlare di quella internazionale, non ha ancora raggiunto un grado sufficiente di consenso circa esistenza dell'ADHD come malattia biologica, in quanto molti esperti e specialisti, lungi dal non riconoscere che esistono dei disturbi del comportamento dell'infanzia, classificano però l'ADHD come una costellazione aspecifica di sintomi, comportamenti che non sono "malattia" o psicopatologia di per se ma sottendono disagi molto più profondi, che è a ns. avviso scientificamente inappropriato classificare tutti sotto un'unica etichetta. E se non bastasse la polemica in corso in tutto il mondo sugli organi di stampa, sulle riviste scientifiche, nelle università, etc, a costo di banalizzare ci permettiamo di farvi notare che, se ciò non fosse vero, oggi non saremmo qui a confrontarci su questi temi... Inoltre, è appena necessario notare come sia estremamente riduttivo e fuorviante ridurre tutta la questione ad uno sterile confronto "psicofarmaci SI/psicofarmaci NO": come già più volte ribadito - e nonostante a qualcuno faccia comodo sostenerlo - la ns. organizzazione non ha un approccio "proibizionista" al tema. Esiste tutta una corrente accademica di pensiero – richiamata in uno dei documenti allegati, la nostra lettera al Ministero del novembre 2006 – che contesta in modo articolato l'attuale corrente di pensiero dominante circa l'origine organica di questi disturbi, e la contesta sulla base di una ricca bibliografia scientifica. Che detto punto di vista possa venir da Voi confutato è certamente possibile e comprensibile, ma che venga da qualcuno ridotto a mero "movimento d'opinione" è veramente del tutto scorretto ed insostenibile da chiunque sia dotato della necessaria onestà intellettuale;
- ricordandovi come l'estrema delicatezza di questo scenario richieda una particolare attenzione agli elementi formali – specie laddove essi siano poi tali da incidere sulla sostanza delle cose – poniamo la Vs. attenzione sull'opportunità di valutare la sostituzione in tutta la documentazione afferente al progetto - con particolare attenzione per quella che verrà resa disponibile al pubblico - della parola "cura" o "terapia", laddove presenti, con la parola "trattamento sintomatico". Ricordiamo nuovamente infatti che la dizione "*l'eziologia di questa sindrome [ADHD] è sconosciuta*" è infatti adottata, tra gli altri, da i seguenti enti privati e pubblici:
 - la stessa Novartis®, nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" del metilfenidato (Ritalin®), redatto per gli addetti ai lavori;
 - la Eli Lilly®, nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" dell'atomoxetina (Strattera®) redatto per gli addetti ai lavori;
 - la Food and Drug Administration americana (FDA USA);
 - la Drug Enforcement Administration americana (DEA USA);
 - il 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, US House of Representatives", USA;
 - il Consensus ADHD di Torino (Ospedale San Giovanni Battista, maggio 2005);

- passando all'analisi nel merito del protocollo, seppure per cenni, a pag (7) non si fa minimamente riferimento alle discussioni attualmente in corso circa la validità dei test correntemente utilizzati per diagnosticare questa patologia. Ci sono diversi studiosi convinti che l'attuale criterio di definizione diagnostica dell'ADHD sia redatto in maniera controversa e che l'ADHD stessa sia stata dimostrata solo attraverso procedimenti poco accurati e approfonditi, con strumenti di discutibile validità e affidabilità, ed è quindi a ns. avviso indispensabile segnalare le riserve espresse da questi specialisti circa il fatto che le scale di valutazione correntemente utilizzate per le diagnosi non soddisfano i criteri psicometrici di base (cfr. Carey W. ed altri: *"...I questionari che vengono utilizzati per diagnosticare questi disagi dell'infanzia sono altamente soggettivi ed impressionistici. Le differenze d'esperienza, tolleranza e di stato emotivo dell'intervistatore e del bambino intervistato non vengono tenute in alcun conto, e nonostante questa vaghezza, e nonostante il fatto che le scale di valutazione utilizzate non soddisfino i criteri psicometrici di base, i sostenitori di questo approccio pretendono che questi questionari forniscano una diagnosi accurata, ma così non è"*; nb: il Prof. William Carey è Professore di Pediatria Clinica dell'Università della Pennsylvania, nonché Primario del reparto di Pediatria Comportamentale dell'Ospedale di Philadelphia e membro dell'Accademia Nazionale delle Scienze USA). Molti professionisti della salute mentale, che pure riconoscono al DSM il merito di aver contribuito ad uniformare il linguaggio del settore, contestano nella fattispecie l'appropriatezza dei criteri DSM per addivenire ad una diagnosi di ADHD (si veda anche la dichiarazione del Prof. Emilia Costa, 1° Cattedra di Psichiatria dell'Università di Roma "La Sapienza" in occasione dell'audizione congiunta AIFA/Parlamento);
- in vari punti del protocollo si affermano apoditticamente realtà che sono alla prova dei fatti non del tutto confortate da un riscontro oggettivo. A puro titolo di esempio, a pag. (18) del protocollo si parla di *"effetti collaterali modesti e facilmente gestibili"*: questa affermazione implica una valutazione di merito della quale non comprendiamo il senso, e che a nostro avviso è disallineata anche dai più recenti "warning" FDA, uno dei quali è stato ripreso persino dallo stesso Istituto Superiore di Sanità sul proprio sito non più tardi del marzo scorso, e che denuncia come questa molecole possa potenzialmente causare *"...problemi psichiatrici, crisi depressivo-maniacali, complicazioni cardiache gravi, inclusi ictus, e casi di morte improvvisa anche in bambini ed adolescenti che non hanno mai sofferto di tali disturbi"*;
- a pag. (19) il metilfenidato - inserito recentemente dallo Science and Technology Committee del Governo Inglese tra le venti sostanze da monitorare con maggiore attenzione al mondo (BMJ, ottobre 2006) - è definito - in modo contraddittorio rispetto alle evidenze - come un prodotto *"a rischio di abuso inesistente"*. Anche la Ciba-Geigy, allora titolare del Ritalin, nel 1996 aveva iniziato una campagna internazionale per ridurre l'abuso del metilfenidato, richiamando l'attenzione di medici e farmacisti sul rischio di abuso e invitando gli specialisti a porre estrema attenzione nella diagnosi dell'ADHD, mentre l'attuale ditta produttrice Novartis ha inserito nella scheda tecnica del prodotto un paragrafo relativo alla possibile dipendenza (potenziale marcata assuefazione con dipendenza psichica). Ricordiamo anche come tale sostanza sia nota come prodotto medicinale a rischio d'abuso secondo la DEA USA, ma anche secondo la stessa AIFA, che nella pagina web "Guida all'uso dei farmaci" recita *"le amfetamine hanno un campo di utilità limitato e il loro impiego dovrebbe essere scoraggiato dal momento che possono causare dipendenza e stati psicotici"*. Qual è allora l'utilità - se ve ne è una - di un'affermazione così netta qual'è quella sopra citata e riportata sui protocolli, circa la presunta totale assenza di rischio d'abuso?
- a pag (14), poi, si afferma che *"l'uso del farmaco è di notevole aiuto per le famiglie con un basso livello di comprensione"*, quasi a voler stabilire due distinte classi di merito tra i cittadini, in ordine alla tipologia di assistenza sanitaria da erogarsi in base al livello d'istruzione delle famiglie dei piccoli pazienti

- com'è certo noto agli specialisti presenti qui oggi, diverse tra le ricerche citate nel protocollo sono state confutate da una successiva meta-analisi (Howard M. ed altri, Canadian Medical Journal) a causa del "forte pregiudizio editoriale" che le ha caratterizzate, ed in questo il protocollo pare soffrire di un'impostazione a ns. avviso e per certi versi "ideologica" circa l'origine dell'ADHD. Perché proseguire ostinatamente ed unilateralmente in una sola direzione, quando le evidenze ci provano che il problema ha assunto connotati di inaspettata complessità? Tali complessità a ns. avviso richiedono a questo punto di essere considerate, ed è necessario trovare il coraggio necessario per una netta presa di coscienza al riguardo;
- è anche d'interesse richiamare in questa sede la recente ricerca scientifica citata dallo stesso ISS su bambini presunti ADHD: lo studio (Zuddas ed altri, 2006) ha esaminato 1.500 genitori e 1085 insegnanti di bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, un campione rappresentativo per stratificazione geografica e ambientale della popolazione italiana, ed ha evidenziato ADHD per il 3.5 % secondo i genitori e per l'11.4% secondo gli insegnanti! Questo risultato ci impone di interrogarci sollecitamente circa l'affermazione del noto psicoterapeuta Federico Bianchi di Castelbianco, laddove dice che *"la diagnosi ADHD – se di ADHD si tratta – è più negli occhi di chi guarda che non nel bambino stesso"*;
- dove è prevista una diagnosi differenziale completa? Ci è stato detto che né il protocollo né le SOP (Procedure Operative Standard) possono prevedere ed elencare tutto... Permetteteci di evidenziare un'evidente contraddizione, dal momento che qualcosa è ben elencato in decine e decine di pagine di testo: perché allora non prevedere come obbligatoria oltre all'elettrocardiogramma, giustamente elencato tra gli esami da effettuare preliminarmente alla somministrazione del farmaco, anche tutti gli esami necessari ad una completa diagnosi differenziale? Qual è la "paura"? Scoprire che il piccolo paziente soffre sì di una patologia, ma non dell'ADHD? Forse che siamo certi di rendergli un buon servizio "tralasciando" esami essenziali a definirne con completezza il quadro diagnostico e patologico? Sono oltre un centinaio le patologie che possono "mimare" l'ADHD: tutte queste ricerche scientifiche universitarie – note in letteratura - sono forse da non tenere in considerazione, o possiamo concedere a questi Vs. colleghi accademici perlomeno il beneficio del dubbio? La messa a punto di un iter diagnostico esaustivo per la diagnosi differenziale è di vitale importanza per poter escludere con certezza - come primo passaggio, del tutto antecedente alla presa in carico del bambino presso i centri regionali – la sussistenza di patologie "altre" rispetto all'ADHD, e così ridurre le probabilità di errore diagnostico, ad oggi piuttosto elevate;
- nel protocollo e nelle SOP, non è stata inoltre prevista la possibilità, in stretto subordine a quanto citato al punto precedente, di prevedere per i casi residui una diagnosi per comportamenti disfunzionali non altrimenti specificati (NAS), con avvio di indagine sperimentale;
- inoltre, mentre per il metilfenidato è prevista la prima somministrazione in ambiente protetto, ciò non è previsto per l'atomoxetina. Siamo tutti a conoscenza degli allarmanti recenti "warning" dell'FDA USA circa i potenziali pericolosi effetti avversi dell'atomoxetina (p. es. coma epatico, ispirazione di idee suicidarie, etc), effetti che quasi preoccupano gli organismi di farmacovigilanza più che quelli riconosciuti per il metilfenidato: la minor prudenza che pare essere suggerita dalle Procedure Operative Standard in ordine all'atomoxetina ci lascia quindi interdetti;
- dov'è segnalato nel protocollo o nelle SOP l'obbligo di registrare tutti gli psicofarmaci ed i farmaci in uso sul bambino, al fine di evitare gli abusi della "polifarmacia" tanto di moda all'estero? Il rischio di non poter tracciare efficacemente e tempestivamente la specifica molecola alla quale ricondurre eventuali effetti avversi, in caso di "cocktail" di farmaci è davvero alto, e dovrebbe allarmarci. Nelle SOP infatti è segnalato – correttamente – come sia ritenuto (cito testualmente) *"importante che il Centro sia a conoscenza di tutti i farmaci con i quali il*

paziente ha utilizzato fino all'ingresso nel Registro, consultando il medico del Centro prima di assumere altre terapie". Questo suggerimento è certamente importante, ma è lontano dal poter essere classificato come un "obbligo", ed è nostra viva convinzione che l'ente pubblico non debba aver timore di stabilire limiti chiari ed obblighi inequivoci, qualora essi siano intesi ad una migliore tutela della salute dei minori;

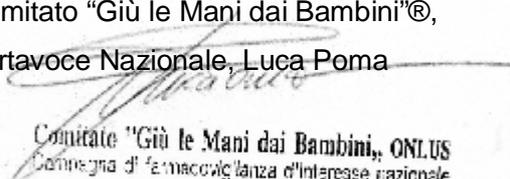
- riteniamo che debba essere riservata maggiore attenzione al linguaggio utilizzato nel modulo di consenso informato destinato alle famiglie, che – pur molto migliorato dalla versione 2005, in termini di garanzie per i piccoli pazienti – in certi passaggi appare più come un'operazione di "copia/incolla" che non come il frutto di un lavoro "ragionato" e finalizzato a garantire ai genitori una piena comprensione dei vantaggi e soprattutto dei rischi potenziali di queste terapie. Ci chiediamo – ma è solo un esempio – quale possa essere il grado di comprensione medio di una famiglia italiana rispetto a termini quali "*lenti metabolizzatori CYP2D6 PM*", o "*rapidi metabolizzatori EM*" o "*pressione sistolica e diastolica 2 mm Hg*" od ancora "*ipotensione ortostatica 0,2% N=7*". Quello che è certo è che in una situazione delicata qual è quella in discussione, sull'ente pubblico – perché di questo si tratta, non di un normale rapporto professionista/paziente in ambito privatistico – ricada il preciso obbligo di individuare i linguaggi più adatti, appropriati scientificamente ma anche comprensibili alla cittadinanza al fine di garantire l'espressione di un consenso davvero informato, e questo va ben oltre il semplice adempimento burocratico della compilazione di un modulo;
- anche se riguarda solo marginalmente il Vs. lavoro, trattandosi di problematica di carattere ben più generale, ci preme sottolineare che non sono stati presi incisivi provvedimenti al fine di porre gli interventi psicoterapeutici e psicopedagogici come la scelta di prima linea, prevedendoli come interamente a carico del servizio sanitario nazionale, al fine di non correre il rischio di indirizzare "di fatto" le famiglie sull'opzione farmacologica, quella si erogata in regime di gratuità;
- non è stata disposta come misura di sicurezza preventiva i "black box" sulle confezioni dei medicinali, riportanti i principali effetti collaterali sui minori, in ossequio ad analoghe recenti iniziative della FDA americana;
- non è a tutt'oggi chiara la sussistenza o meno di fondi specificatamente dedicati alle necessarie ispezioni periodiche ai centri autorizzati, al fine di verificare con accuratezza la corretta applicazione del protocollo diagnostico terapeutico, con particolare riguardo alla presa in carico non farmacologica, attività ispettiva che dovrà essere attenta ed intensa specie in questo primo periodo e che va certamente sostenuta nel concreto;
- e per tornare a quanto è più specificatamente di Vs. competenza, non si comprende quale sia la strategia per limitare il ruolo di genitori ed insegnanti nell'iter diagnostico, in quanto questi soggetti non sono addestrati all'osservazione, e sono inoltre osservatori coinvolti nel rapporto con il bambino, e pertanto non imparziali. La prassi ad oggi prevista a tal proposito nelle linee guida che abbiamo esaminato è a nostro avviso illegittima o comunque inopportuna, in quanto "osservare e certificare" i comportamenti di un minore è cosa molto più complessa e difficile di quanto possa apparire a prima vista, ed è del tutto scorretto che le risultanze delle osservazioni di genitori ed insegnanti entrino a far parte dell'iter diagnostico, condizionando significativamente il giudizio dello psichiatra o dello psicologo, con il risultato di un perfezionamento diagnostico di fatto "eteroindotto" e probabilmente viziato da errori di fondo. A tal proposito avanziamo anche una proposta operativa, consistente nell'attivazione di una procedura di "osservazione indipendente" da effettuarsi a cura di professionisti del settore in grado di "validare" con metodo scientifico le osservazioni effettuate da genitori ed insegnanti (vedi l'articolata proposta in allegato);
- non ci pare inoltre sufficientemente approfondita la procedura di "dismissione" dalla terapia a base di questi psicofarmaci, sia in caso di eventi avversi non gravi che in caso di interruzione

della somministrazione ad insindacabile giudizio dei genitori. Se è infatti previsto dai protocolli che la famiglia mantenga il diritto di interrompere in qualunque momento la terapia, è altresì a ns. avviso troppo vaga la modalità stessa d'interruzione, specie se consideriamo che il tradizionale "scalaggio progressivo" potrebbe nella fattispecie non essere affatto il metodo più consigliato. A tal proposito Vi evidenziamo in allegato un interessantissimo articolo con numerosi richiami a ricerche anche recenti, utile sia per inquadrare meglio il delicato tema della dismissione, con particolare riguardo alla problematica del "carico allostatico" di questo tipo di molecole, che anche per sottolineare certi profili di rischio - a ns. avviso ancora sottostimati - propri di questi interventi terapeutici.

In conclusione, è necessario evidenziarvi quanto segue. Vero è che noi non riteniamo che la somministrazione di psicofarmaci ai minori sia una soluzione efficace ai loro disagi, ma **nessuna** nostra richiesta di miglioramento dei protocolli include l'interdizione alla somministrazione o commercializzazione di queste molecole. Il nostro obiettivo, l'obiettivo di una parte non trascurabile della comunità scientifica del nostro paese, non è di proibire alcunché, bensì è quello di porre limiti chiari e netti all'uso troppo disinvolto di questi potenti e discussi prodotti farmacologici. Pur permanendo a ns. avviso gravi criticità nell'attuale panorama nazionale circa i temi affrontati in questa nostra lettera, la sottoponiamo alla Vs. attenzione con spirito di collaborazione. Diversi esperti hanno affermato che *"mettere in discussione le pratiche attuali di diagnosi e trattamento dell'ADHD è come dichiarare che la terra è piatta"*. Noi Vi invitiamo a non chiudere definitivamente e prematuramente il dibattito, perché quanto sopra evidenziato - e le prove scientifiche richiamate in allegato a questa nostra lettera - dimostrano che il dibattito è ben lontano dall'essere concluso, ed è tutt'altro che solamente "ideologico", ma ha buona ragione d'essere. Per quanto alcune delle divergenze tra le nostre due prospettive siano notevoli, confrontarci con i Vostri punti di vista ci ha spinto ad una riflessione approfondita, nell'intento di esporVi con chiarezza la nostra posizione, e di questo Vi siamo comunque grati. Fatto sta che le istituzioni pubbliche hanno a nostro avviso il compito e il dovere di rappresentare una sintesi equilibrata fra i punti di vista professionali delle diverse categorie di specialisti del settore salute, che egualmente dovrebbero essere tenuti in considerazione, mentre la "prospettiva culturale" in questo acceso dibattito ci appare come decisamente trascurata dalla Pubblica Amministrazione. E' nostra convinzione che l'Ente pubblico, per il ruolo del quale è investito, debba anche sentir Suo l'obbligo di promuovere un rapporto schietto, franco, obiettivo, imparziale e genuino con il cittadino. Il principio che dovrebbe ispirare il l'operato degli organismi sanitari è quello di "Precauzione" ("better safe than sorry"), che dovrebbe portarVi ad assumere preventivamente ogni altra possibile cautela, anche in caso d'incertezza scientifica sul rischio, sulla base di un'attenta e prudente analisi costi-benefici, perché - come da noi più volte richiamato - il solo principio corrente di "prevenzione" - che si può applicare esclusivamente ai "rischi certi" - non pare per nulla adeguato in questa circostanza, essendo in discussione un aspetto delicatissimo qual è il diritto alla salute delle giovani generazioni: gli sforzi Vostri in questa direzione - pur apprezzabili - ci appaiono francamente ancora insufficienti, e per questo Vi invitiamo a rivedere con coraggio ed onestà intellettuale - della quale avete dato prova in più di un'occasione - tutte le criticità da noi segnalate. Se lo riterrete opportuno e per quanto nelle nostre possibilità, ci dichiariamo fin da ora disponibili a fornire - com'è nostro dovere - il ns. contributo, in ossequio al principio di "co-management" che - per quanto purtroppo spesso trascurato in Italia - ispira e regola ormai da anni questo genere di rapporti tra la Pubblica Amministrazione e la società civile in tutta Europa.

Con i ns. più distinti saluti,

per il Comitato "Giù le Mani dai Bambini"®,
il Portavoce Nazionale, Luca Poma


Comitato "Giù le Mani dai Bambini", ONLUS
Comagna d'Farmacovigilanza d'Interesse nazionale
C.P. 589 - 10121 TORINO CENTRO
C.F. 97650080019
l'Ufficio del Portavoce Nazionale
(Luca Poma)

ALLEGATO n° 1

Raccomandazione al Ministro della Sanità.

Osservatori indipendenti dei comportamenti disfunzionali denominati ADHD:

un nuovo strumento per migliorare l'iter diagnostico del DSM IV-R

(a cura di Ajmone-Pedrabissi-Costa-Roberti)

L'iter diagnostico dell'ADHD è molto influenzato dalle annotazioni dei genitori e degli insegnanti che molti ritengono poco attendibili. In aggiunta alle critiche sulla validità degli strumenti standardizzati da loro utilizzati – quali ad esempio la circostanza che gli “item” delle scale di valutazione correntemente usati per la diagnosi sono un affastellamento di più comportamenti assai diversi fra loro, e sembrano più forme di giudizi che descrizioni di dati osservativi - è da rimarcare che essi – genitori ed insegnanti - non sono osservatori imparziali in quanto coinvolti emotivamente nel rapporto con il bambino. Questo, insieme al fatto che non effettuano una vera e propria “osservazione” sul bambino, perché quanto vanno ad annotare si basa sulla loro capacità di ricordare quanto avvenuto nei sei mesi antecedenti la compilazione della scala di valutazione, può generare errori di valutazione. Per ovviare almeno in parte a questi errori si propone di introdurre nell'iter diagnostico un nuovo elemento di valutazione: il rilevamento dei comportamenti/indicatori e della loro frequenza da parte di osservatori indipendenti ed addestrati nelle metodiche dell'osservazione. Dando per scontato che la durata di almeno sei mesi della sintomatologia si possa desumere dalle osservazioni di genitori e insegnanti, gli osservatori indipendenti verificheranno, per un tempo molto più breve, quali siano gli indicatori attualmente presenti, nonché la loro frequenza. Due diversi osservatori rileveranno i dati a scuola e a casa, gli esiti delle loro osservazioni saranno comparati tra loro per verificarne la concordanza. Per una corretta osservazione dei comportamenti da parte degli osservatori indipendenti è importante ricordare quanto segue:

1. definire accuratamente i comportamenti da osservare;
2. definire la durata temporale e la modalità dell'osservazione;
3. definire i criteri di verifica dell'obiettività dell'osservazione.

A tal fine suggeriamo sia istituita, presso il Ministero della Sanità, una commissione di studio che definisca i criteri richiamati da questi 3 punti. A questa commissione, fin da ora, raccomandiamo di considerare le seguenti nostre prime proposte che ci riserviamo di perfezionare successivamente alla disamina dei lavori di questa commissione:

Raccomandazione 1: considerazioni generali sul processo di osservazione e sui criteri attualmente adottati.

- a) L'osservazione evidentemente non può essere continua, ma campionaria (time sampling). I tempi di osservazione devono essere stabiliti a priori, e l'osservatore deve limitarsi a descrivere che cosa il soggetto fa in quell'intervallo di tempo. Ovviamente la frequenza di comparsa di uno specifico comportamento è un dato importante, perché può rappresentare il discrimine fra normalità e patologia. Quindi la scheda di osservazione deve includere anche caselle per la rilevazione della frequenza.
- b) Gli osservatori indipendenti devono limitarsi ad osservare ed annotare comportamenti operazionalmente descritti: l'interpretazione e la diagnosi sono di competenza dello specialista. Perché un osservatore sia oggettivo, deve limitarsi a descrivere che cosa concretamente un

soggetto fa in una certa situazione. Se conosce in anticipo l'insieme degli indicatori, può essere indotto ad "interpretare" il dato osservativo, e non a descriverlo, oppure può essere iper-sensibilizzato verso la ricerca dei comportamenti-indicatori.

- c) Altro problema da risolvere è se esistano comportamenti "tipici" ("typical performance") specifici dell'ADHD, sempre identici, che compaiono sempre in ogni soggetto, e che definiscono in modo caratteristico e discriminante questo tipo di diagnosi. Se così è, l'osservazione è più agevole. Se invece la sintomatologia patologica viene espressa in modalità individuali e abbastanza diversificate, il lavoro di osservazione è più arduo. Se indicatori tipici esistono, questi devono essere rappresentati da comportamenti concreti e descritti in modo operativo.
- d) E' opportuno che le osservazioni siano quotidiane e che gli osservatori indipendenti inizino e terminino il periodo d'osservazione in simultanea, per evitare l'insorgere di variabili non controllabili. Inoltre, poiché è una buona regola osservare i comportamenti finché la frequenza di ogni indicatore non risulti stabile, è opportuno che i due osservatori concordino quando terminare le osservazioni in modo di evitare che solo uno di loro abbia raggiunto la registrazione di una frequenza stabile dei comportamenti-indicatori.

Inoltre, i seguenti criteri attualmente utilizzati per le diagnosi ADHD evidenziano delle criticità:

- e) (nelle liste al n° A.1) *"sei (o più) dei seguenti sintomi di disattenzione sono persistiti per almeno 6 mesi con un'intensità che provoca disadattamento e che contrasta con il livello di sviluppo"*, necessiterebbe di una definizione dei livelli di sviluppo sulla popolazione italiana, che non ci risulta sia stata fatta.
- f) (nelle liste al n° A.2) *"sei (o più) dei seguenti sintomi di iperattività-impulsività sono persistiti per almeno 6 mesi con un'intensità che causa disadattamento e contrasta con il livello di sviluppo"*, necessiterebbe di una definizione dei livelli di sviluppo sulla popolazione italiana che non è stata fatta.
- g) (nelle liste al n° B.1) *"alcuni dei sintomi di iperattività-impulsività o di disattenzione che causano compromissione erano presenti prima dei 7 anni di età"* dovrebbe essere meglio dettagliato.
- h) (nelle liste al n° D.1) *"deve esservi una evidente compromissione clinicamente significativa del funzionamento sociale, scolastico, o lavorativo"* comporta la necessità di discriminare se tali compromissioni sono ascrivibili all'ADHD oppure alle patologie comorbili.

Nota: vogliamo anche evidenziare come il linguaggio utilizzato dal DSM-4R si riveli una volta di più inadeguato e totalmente virato in chiave "organicista", dal momento che parla di "sintomi" (si veda l'elenco sopra riportato)...ancor prima che venga perfezionata la diagnosi! Sugeriamo invece l'utilizzo di termini quali "indici", "indicatori", "comportamenti", etc...

Raccomandazione 2: la concordanza della osservazioni tra gli osservatori indipendenti.

Il criterio della concordanza dell'80% per le osservazioni su ogni indicatore e su tutti gli indicatori comportamentali è un criterio di validazione auspicabile. La concordanza fra osservatori serve a controllare l' "attendibilità" fra valutatori ("inter-scorer"): non è una forma di validazione della procedura di osservazione. Per verificare la validità del questionario che verrà approntato per gli osservatori indipendenti (il grado in cui esso rileva effettivamente ciò che si propone) ci sono due modalità:

- a) validità di contenuto: si ricorre al giudizio di esperti;

validità di costrutto: si somministrano due strumenti di misura analoghi, che misurano lo stesso comportamento e poi si correlano i punteggi. Questo osservazione è di attualità anche per i tradizionali questionari DSM IV: è necessario avere la certezza che il questionario predisposto rilevi e

valuti effettivamente un certo "costrutto" psicologico, una determinata sindrome, e non altro. Perciò, prima di utilizzarlo, esso dovrebbe essere sottoposto a "validazione", per acquisire le necessarie evidenze che lo strumento risponda adeguatamente allo scopo per cui è stato costruito.

L'analisi della concordanza dovrebbe prevedere 3 fasi successive:

1. Analisi comparata tra le due osservazioni degli osservatori indipendenti su ogni singolo indicatore comportamentale, utilizzando la frequenza registrata in tutto il periodo di osservazione con la formula:

$$\text{Concordanza} = \text{frequenza minore} / \text{frequenza maggiore} \times 100$$

Tutti i gli indicatori che non arrivano all'80% di concordanza saranno eliminati dal calcolo di cui al punto successivo.

2. Se i restanti indicatori comportamentali sono meno di sei nelle osservazioni di entrambi gli osservatori indipendenti, la diagnosi di ADHD non è confermata e non si procede oltre nell'analisi. Se gli indicatori restanti sono almeno sei per un osservatore, ma non vi è tra i due osservatori un numero uguale di indicatori o tipologia di indicatori siglati, si applica la seguente formula:

$$\text{Concordanza} = \frac{\text{n}^\circ \text{ osservazioni concordanti}}{\text{n}^\circ \text{ osservazioni concordanti} + \text{n}^\circ \text{ osservazioni discordanti}} \times 100.$$

3. Le osservazioni concordanti degli osservatori indipendenti di cui al punto 2 saranno gli elementi utili per la diagnosi sintomatica di ADHD fatta dagli esperti in neuropsichiatria infantile: ci si può riferire alle osservazioni dei genitori ed insegnanti solo per confermare la durata di almeno sei mesi della sintomatologia.

Raccomandazione 3: alcuni esempi di possibili correttivi da apportare.

Essendo nota la scarsa definizione operativa della sintomatologia ADHD è indispensabile apportare delle correzioni utili ad evitare errori nell'osservazione e registrazione dei comportamenti da parte degli osservatori indipendenti:

- a) Il termine "Spesso" è vago, e precede la definizione di ogni indicatore comportamentale, confondendo il l'indicatore con la sua frequenza. Gli osservatori indipendenti non devono tener conto della frequenza, mentre annotano l'indicatore comportamentale, in quanto essa emergerà a posteriori dal numero dei comportamenti da loro registrati.
- b) Alcuni indicatori comportamentali vanno meglio definiti utilizzando la dimensione temporale, ad esempio:
 - "[spesso] muove con irrequietezza mani o piedi o si dimena sulla sedia" richiede che si stabilisca una durata temporale minima di questi comportamenti perché essi siano registrati. Ciò comporta considerare due possibili situazioni, quali 1) comportamenti che durano ininterrottamente per un certo periodo di tempo 2) altri che si ripetono in rapida sequenza con brevi interruzioni per un certo numero di volte e periodi temporali;
 - "[spesso] ha difficoltà a mantenere l'attenzione sui compiti o sulle attività di gioco" necessita di stabilire per quanto tempo si considera normale prestare attenzione a queste attività.
- c) Altri indicatori comportamentali necessitano di un chiarimento dei termini descrittivi, ad esempio:
 - "[spesso] è sbadato nelle attività quotidiane" e "[spesso] non riesce a prestare attenzione ai particolari o commette errori di distrazione nei compiti scolastici, sul lavoro, o in altre attività": reiterano elementi comuni di comportamento;

- “è [spesso] ‘sotto pressione’ o agisce come se fosse ‘motorizzato’”: include due definizioni la cui descrizione è troppo vaga, ed il primo di essi potrebbe persino legittimare questo indicatore comportamentale come normale reazione a qualcosa di stressante.

Nota: rilevazioni quantitativamente indefinite come "spesso", "a volte", etc, non dovrebbero essere accettabili, perché il rischio è che ogni osservatore le interpreti secondo criteri del tutto soggettivi. Questo è vero sia nel caso venga applicato il tradizionale metodo “DSM IV” sia nel caso venga applicato il metodo “osservatori indipendenti” suggerito in questa relazione. Si deve provvedere a rilevare quante volte, nell'unità di tempo osservativo, un dato comportamento si verifica. Inoltre, c'è bisogno di numeri, se si vogliono effettuare confronti fra i dati di due osservatori indipendenti, ogni diverso approccio rischia di apparire come estremamente “pressapochista”.

Le presenti raccomandazioni non implicano da parte nostra un riconoscimento dell'ADHD quale sindrome o psicopatologia, se non nei termini già espressi nel nostro Consensus di Torino del 2005: sono invece da intendersi come un contributo teso a minimizzare gli errori, a beneficio dei piccoli pazienti e nell'attesa che si superi l'attuale interpretazione della sintomatologia ADHD, da noi non sottovalutata ma diversamente interpretata rispetto al Ministero della Sanità. Ribadiamo che una rigorosa diagnosi differenziale rispetto alle patologie e condizioni che “mimano” l'ADHD ci appare come lo strumento più pratico e semplice per affrontare il problema con serietà, individuando le vere cause del disagio e proponendo alle famiglie gli appropriati interventi di cui i bambini hanno bisogno.

Breve bibliografia relativa a questo specifica allegato:

- Pedrabissi L., Santaniello M., “I test psicologici”, Bologna, Il Mulino, 1997
 - Manganelli A.M., “Il Questionario”, Padova, Cleup, 1990
 - Soresi S., “Guida all'osservazione in classe”, Firenze, Giunti Barbera, 1978.
 - Poma L, Castelbianco F., “Giù le Mani dai Bambini”, Roma, Magi Edizioni, 2006
 - Ajmone C. e altri, “Consensus Internazionale ADHD”, Torino, 2005
-

ALLEGATO n° 2

Estratti dall'articolo dal titolo "Psichiatria moderna: definizione del contesto per la somministrazione di farmaci ai bambini, con particolare riguardo all'atomoxetina ed al metilfenidato", di Grace E. Jackson.

Come disse il filosofo francese Jean-François Lyotard la conoscenza in questa era postmoderna è legittimata dall' essere performanti e dalla soddisfazione del criterio di efficienza. In ambito accademico e nella ricerca questa evoluzione ha portato all'inibizione del pensiero critico: "...l'obiettivo non è più la ricerca della verità, ma la performatività – vale a dire la miglior equazione possibile input / output. Gli scienziati, i tecnici e gli strumenti vengono acquisiti, non per ricercare la verità, bensì per aumentare il potere (Lyotard 1979, p. 46)". La performatività ha, per esempio, prodotto una trasformazione nella pratica nella medicina clinica, in quanto la ricerca per comprendere ed invertire le cause fondamentali della malattia è stata sostituita dalla focalizzazione sulla modificazione dei sintomi. In ambito psichiatrico la performatività è quindi sfociata nella creazione di altisonanti, ma probabilmente inconsistenti, nosologie e terapie. L'uso di farmaci psichiatrici è stato, e rimane, sperimentale. Sulla base delle risposte o non risposte alle varie terapie sono state definite malattie teoriche *considerando appunto* gli effetti prodotti dai farmaci. Questo ha ripetutamente prodotto la falsa *affermazione della conseguenza* (Hurley 2000), *invertendo* causa ed effetto, e diagnosticando quindi la malattia in retrospettiva, solo sulla base degli effetti farmacologici. Nel 1996 Hyman e Nestler hanno pubblicato un importantissimo articolo che descrive il meccanismo attraverso il quale gli psicofarmaci producono effetti immediati e ritardati. Sebbene gli autori proclamassero con entusiasmo la promessa della psicofarmacologia, è stata forse la prima volta in cui – su una pubblicazione di tipo convenzionale – è stata fatta la seguente concessione: "...questo significa che l'aumento nella sinapsi di norepinefrina e/o serotonina stressa o perturba il sistema nervoso e che la risposta terapeutica deriva dagli adattamenti che si verificano in conseguenza del perturbamento cronico dei neurotrasmettitori coinvolti (Hyman e Nestler 1996, pag. 160)". Purtroppo, nel descrivere le modificazioni cerebrali considerate alla base del problema dell'assuefazione chimica, né Hyman né Nestler sono stati in grado di stabilire che non è possibile distinguere gli psicofarmaci dalle molte altre sostanze psicoattive e precisamente la loro capacità di indurre dipendenza psicofisica, disabilità a lungo termine e danni potenzialmente irreversibili (Healy and Tranter 1999; Moncrieff 2006; Tranter and Healy 1998). La presente non è la sede adeguata per trattare i danni cerebrali prodotti dagli psicofarmaci, tuttavia nell'esaminare le sfide associate alla dismissione dei farmaci (p. es. il metilfenidato, farmaco stimolante, oppure l'atomoxetina, molecola antidepressiva riciclata per l'ADHD) dovrebbe essere sufficiente considerare due aspetti critici: l'*allostasi* (McEwen 1998) che si riferisce al processo col quale l'organismo supporta la vita attraverso una serie di risposte dinamiche all'ambiente e il *carico allostatico* che si riferisce alle dannose conseguenze di questi adattamenti, ogniquale volta sono eccessivi, carenti o fuori tempo. Da qui si possono quindi trarre ragionevoli argomenti contro l'uso degli psicofarmaci nei bambini (ma anche negli adulti), basandosi appunto sul problema del carico allostatico. In primo luogo le medicine possono produrre effetti *direttamente tossici* su un cervello in evoluzione. Indebolendo la produzione di energia (Maurer and Moller 1997), distruggendo l'integrità delle membrane cellulari (Dhaunsi et al. 1993; Melzacka, Sas-Korczynska, & Syrek 1995), rilasciando ossigeno reattivo e sostanze azotate (Kropp et al. 2005), riducendo i livelli degli antiossidanti (Maertens et al. 1995), e attivando la morte apoptotica e autofagica delle cellule (Sairanen et al. 2005; Sarkar et al. 2005), gli psicofarmaci possono danneggiare o distruggere i neuroni. In secondo luogo le medicine inducono degli adattamenti sulla superficie ed all'interno delle cellule target. Questo comprende variazioni nel numero e nella sensibilità dei recettori (i così detti effetti "riducenti") nonché variazioni in complessi eventi chimici intracellulari (effetti "opposti").

Entrambi i tipi di adattamento (Young and Goudie 1995) sono associati a problemi di tolleranza (p. es. la necessità di somministrare dosaggi sempre più alti dello stesso farmaco per mantenere la risposta terapeutica) ed a problemi di dismissione. In terzo luogo le medicine possono distruggere svariate attività periferiche, quali il funzionamento della ghiandola pituitaria, della tiroide e delle surrenali. Superficialmente classificati come reazioni minori o indirette, questi effetti possono risultare critici per lo sviluppo ottimale di un cervello ancora immaturo (Barradas, Vieira, & De Freitas 2001; Santisteban and Bernal 2005). Alcuni psichiatri, per esempio, sembrano aver preso coscienza di tutte le conseguenze prodotte da farmaci che inibiscono la tiroide, come gli antidepressivi (Gitlin et al. 2004), il litio (Livingstone and Rampes 2006) e gli stimolanti (Bereket et al. 2005). In quarto luogo i farmaci modificano l'espressione del modello genetico (DNA) all'interno delle cellule cerebrali. Questo problema – meglio noto come “*chemical imprinting*” – può portare a cambiamenti differiti o cronici nella sintesi delle proteine, fondamentalmente “ricablano” i circuiti cerebrali in modi non adattativi (Andersen and Navalta 2004; Insel 2000). Osservatori critici temono le implicazioni di cui ad esperimenti multipli condotti su animali che hanno dimostrato la capacità distruttiva del farmaco *anche dopo settimane o mesi dalla sua dismissione* (Lagace, Yee, Bolanos, & Eisch 2006; Robinson and Kolb, 1997). In quinto luogo la somministrazione di farmaci ai bambini può produrre un'enfatizzazione arbitraria delle “cause biologiche” piuttosto che l'interpretazione dei sintomi in contesti più ampi dal punto di vista culturale, sociale, storico, biografico e filosofico (spirituale). La conseguenza può essere la concettualizzazione troppo pessimistica dell'esperienza soggettiva del fanciullo oltre che la mancata stimolazione delle sue potenzialità di completo recupero. Quali sono gli accorgimenti per ottenere buoni risultati nella dismissione di una terapia farmacologica in adolescenti e bambini? Basti solo dire che non esiste praticamente letteratura su *come* i pazienti possano dismettere farmaci prescritti con ricetta medica. I medici che si confrontano con questo problema hanno a disposizione un sacco di testi e manuali che dettagliano come *iniziare* una terapia, ma, per converso, pochissimi riferimenti su *come* e *quando sospenderla*. Ad eccezione delle benzodiazepine e dei barbiturici – che rappresentano la prima categoria di farmaci per i quali sussiste l'avvertenza di non effettuare la sospensione di colpo – sono a disposizione pochissime informazioni a cui i medici possano attenersi per l'impostazione clinica. Per apprendere come sospendere gli psicofarmaci gli psichiatri, nella maggior parte dei casi, hanno avuto come riferimento solo le tossicodipendenze, e questo ha condotto alla comune credenza che i farmaci debbano essere ridotti gradatamente. Ma non è sempre vero. Inoltre – sempre in base ai consigli elaborati dagli specialisti nella disintossicazione dall'alcol e dagli oppiacei – è stata incoraggiata l'introduzione di terapie sostitutive come rimedio per mitigare gli indesiderati effetti psicofisici derivati dall'astinenza. Quello che sorprende è che nonostante lo stadio evolutivo, relativamente avanzato, raggiunto dalla psichiatria non esistono ampie prove scientifiche che dimostrino con esattezza cosa accade durante la dismissione del farmaco. Le attuali ricerche condotte su animali sono contraddittorie ed incomplete (Blier and Tremblay 2006; Harvey, McEwen, and Stein 2003), non solo a causa delle specie diverse, ma anche a causa della complessità del cervello. In questo ambiguo contesto medici e pazienti sono abbandonati a se stessi nell'incertezza, se operare o meno la dismissione andando per tentativi. In un approccio più sistematico si può procedere distinguendo tra valenza immediata (disintossicazione) e cronica (riabilitazione), in base alle caratteristiche del carico allostatico. La prima sfida collegata alla dismissione dei farmaci è evitare una palese letalità. Durante tutto il processo di cambiamento della terapia è sempre essenziale distinguere tra emergenze psichiatriche e non psichiatriche. Se necessario, la dismissione dovrebbe essere iniziata in un ambiente monitorato in cui personale medico competente possa cogliere segnali o altre reazioni fisiche oltre che variazioni nelle capacità cognitive, nel comportamento e nell'umore. Contemporaneamente i medici dovrebbero monitorare (e, se necessario, correggere) le anomalie degli organi periferici eventualmente indotte dal/dai farmaco/i. La seconda sfida riguarda i recettori e gli adattamenti intracellulari. All'inizio e durante la terapia farmacologia il cervello, come già descritto, produce delle reazioni agli attacchi chimici di qualsiasi tipo (p. es. variando il numero e la sensibilità dei recettori della membrana cellulare). Queste sono le variazioni di cui molti medici si preoccupano quando raccomandano una riduzione graduale del farmaco, normalmente a scaglioni pari al 10% del

dosaggio. Una generalizzazione troppo ampia comporta, però, la mancata considerazione dell'individualità di ciascun paziente e ciascun farmaco. Ecco quindi che un medico deve considerare sia i fattori *farmacocinetici* (p. es. quanto tempo occorre all'organismo per metabolizzare o smaltire un farmaco) che quelli *farmacodinamici* (p. es. tempi, tipi e distribuzione dei cambiamenti nei recettori e negli eventi intracellulari). È questo dato che i medici tengono di solito in considerazione nello scegliere terapie sostitutive o coadiuvanti durante la dismissione graduale (p. es. sostanze attive a lento rilascio per ovviar agli alti e bassi dei farmaci ad azione rapida e l'uso di anticolinergici per controllare sintomi pseudoinfluenzali collegati alla rimozione di sostanze attive che inibiscono la trasmissione dell'acetilcolina ecc.). La terza sfida deriva da problemi di tossicità diretta e dal *chemical imprinting*. Gli psicofarmaci somministrati ai bambini possono modificare la struttura anatomica del cervello – i collegamenti cellula/cellula – in modi non immediatamente evidenti, alterando la vitalità e l'espressione genetica delle cellule cerebrali e producendo modificazioni latenti o anche costitutive. Questa realtà suggerisce che sarebbe utile approcciare la dismissione dei farmaci dal punto di vista della neurologia clinica. Sebbene la neuro-riabilitazione sia, innegabilmente, appena agli inizi (Stein and Hoffman 2003), alcuni specialisti hanno finalmente riscontrato che è possibile alleviare i danni cerebrali, se non proprio farli completamente regredire, e precisamente con l'uso di strategie rigenerative opportunamente coordinate ed intervallate. Sebbene la conoscenza scientifica in questo campo sia ancora in espansione, esiste un'incoraggiante varietà di metodologie che vanno dalle diete antiossidanti e dagli integratori alimentari agli interventi comportamentali. Studiando pazienti in via di guarigione da lesioni cerebrali traumatiche, tumori e ictus, i ricercatori hanno scoperto che le zone lese possono essere allenate ad apprendere o compensare le funzioni dei tessuti non più vitali. Per bambini in fase di recupero conseguente all'uso di farmaci, questo implica terapie riabilitative similari (musica, arte, ginnastica, capacità linguistiche, natura, meditazione) nel tentativo di modulare positivamente il ricablaggio del cervello. Per concludere la *prassi*, nel vero senso del termine, della somministrazione di farmaci ai bambini dovrebbe essere attentamente esaminata in base al potenziale effetto a catena in un organismo ed in una psiche in via di sviluppo. La procedura di dismissione dovrebbe comprendere la valutazione degli aspetti traumatizzanti che riducono la questione ad un fatto puramente biologico ("il tuo cervello è rotto" quindi "prendi questa pillola per ripararlo"), delle malattie iatrogene che fanno perdere la fiducia (p. es. sofferenze a lungo termine indotte dalla terapia farmacologica) e del nichilismo terapeutico del dogma prevalente. Siccome ai bambini ed ai loro familiari viene ripetutamente comunicato che le malattie mentali hanno una causa genetica e che dette malattie dureranno tutta la vita, senza possibilità di scampo, bambini e familiari sono per così dire addestrati a prevedere il ripetersi di episodi e di ricadute ed inoltre sono condizionati a minimizzare fatti ed evidenze che provano il contrario. Senza sottovalutare l'importanza di studiare metodi per attuare la neuro-riabilitazione, mirando a proteggere o riparare fisicamente il cervello, è bene ricordare che è ugualmente importante studiare metodi di psico-riabilitazione, mirando a ricostruire l'anima della persona.

**VERBALE DI INCONTRO DEL
COMITATO SCIENTIFICO ADHD, MINISTERO DELLA SALUTE,
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
CON LE RAPPRESENTANZE DELLE ASSOCIAZIONI
AIFA ONLUS, AIDAI, GIÙ LE MANI DAI BAMBINI**

Roma 9 luglio 2007, ore 14.30

Il giorno 9 luglio 2007 ore 14.30 presso l' Istituto Superiore di Sanità si è riunito il comitato scientifico del gruppo di lavoro ADHD e altri esperti invitati dal comitato e alcuni rappresentanti di associazioni di volontariato e di tutela della salute dei minori quali AIFA onlus –Associazione Italiana Famiglie ADHD, AIDAI - Associazione Italiana Disturbi di Attenzione e Iperattività e consorzio di associazioni "Giù le mani dai bambini".

Erano presenti: A. Addis (Agenzia Italiana del Farmaco), D. Besana (NPI A.O.), M. Bonati (Mario Negri), C. Calzone (Pediatra Ospedale Matera), A. Costantino (NPI Milano), P. Curatolo (NPI Università Tor Vergata Roma), A. Loizzo (Farmacologo ISS Roma), G. Masi (NPIN IRCCS Stella Maris Pisa), P. Panei (Pediatra ISS Roma), S. Vella (ISS), A. Zuddas (NPI Università Cagliari), M. D'Alema (Ministero della Salute), F. Marolla (Pediatra di famiglia ASL-RMB/ACP), N. Lugli (AUSL modena), B. Bonomi (Agenzia Italiana del Farmaco), C. Panci (Agenzia Italiana del Farmaco).

Per le associazioni sono intervenuti: Patrizia Stacconi (AIFA onlus), Silvia Vernacotola (AIDAI), Luca Poma (Giù le mani dai bambini), Luca Yuri Torselli (Giù le mani dai bambini), Emilia Costa (Università di Roma La Sapienza, aderente all'associazione Giù le mani dai bambini), Paolo Roberti (Coordinatore del Comitato Permanente di Consenso per le Medicine Non Convenzionali, aderente all'associazione Giù le mani dai bambini).

I lavori iniziano con la presentazione delle istanze da parte dell'associazione **AIFA Onlus**, rappresentata da Patrizia Stacconi. L'associazione ringrazia il Comitato Scientifico per il lavoro svolto e dimostra apprezzamento per il Registro, soprattutto per il fatto di aver regolamentato in modo uniforme e puntuale il percorso diagnostico, da svolgere in equipe, e di aver reso disponibili i farmaci per il trattamento dei pazienti affetti da ADHD. A proposito dei Centri clinici di riferimento viene chiesto che essi siano resi in grado di erogare le terapie cognitivo-comportamentali e riabilitative a carico del SSN, che sia garantita la sicurezza prevista dal Registro e la competenza in tema di ADHD dell'equipe multi-disciplinare che prende in carico i pazienti. Viene poi rimarcata l'importanza di un'adeguata informazione e formazione delle famiglie e degli insegnanti (a questo proposito viene fatto accenno ad un prossimo incontro dell'associazione con i referenti del Ministero dell'Istruzione per sollecitare la redazione di linee guida e un'attività di formazione specifica per il corpo docente) e la buona relazione all'interno della rete dei Centri e dei pediatri di base per un corretto e tempestivo monitoraggio dell'efficacia del trattamento e di eventuali effetti collaterali.

Benché il Registro sia stato attivato da poco tempo e quindi sia ancora difficile stabilirne le criticità, si fa riferimento ai tempi di attesa troppo lunghi in alcuni centri e alla domanda di personale qualificato presso alcuni di essi, da formare con corsi di aggiornamento a cura del Ministero della Salute.

Infine, viene rimarcata la necessità di: una corretta informazione capace di trasmettere la giusta conoscenza sulla sindrome, anche negli ambienti degli addetti ai lavori; un percorso analogo per adulti affetti da ADHD; consentire l'inserimento nel Registro anche dei pazienti a cui è diagnosticata la sindrome ma non sottoposti a trattamento farmacologico per un monitoraggio puntuale della reale incidenza del disturbo in Italia; permettere la valutazione sull'accesso anche ad altre formulazioni della terapia farmacologica (preparazioni retard e long-action).

I lavori proseguono con l'audizione dell'**AIDAI**, rappresentata da Silvia Vernacotola. L'associazione sottolinea come il Registro sia uno strumento valido e adeguato per la definizione del percorso diagnostico e le conseguenti scelte terapeutiche per il trattamento dell'ADHD. Viene posto l'accento sulla difficoltà della diagnosi, che non è semplice e non si può effettuare solo con la somministrazione di questionari, bensì con il coinvolgimento di familiari e insegnanti. Si ribadisce, a questo proposito, l'importanza delle indicazioni del DSM IV, considerate tasselli

fondamentali dal punto di vista diagnostico. In generale, viene comunque mostrato apprezzamento per la definizione di una terapia adattata sul singolo paziente e sul contesto sociale in cui è inserito.

L'audizione di **"Giù le mani dai bambini"** viene introdotta dal portavoce dell'associazione Luca Poma, che innanzi tutto ringrazia l'Istituto Superiore di Sanità, l'Agenzia Italiana del Farmaco e i componenti del Comitato Scientifico presenti per l'attenzione e la disponibilità al dialogo dimostrata. Si ribadisce che Giù le mani dai bambini si caratterizza come organizzazione a tutela della salute dei bambini, per la farmacovigilanza e per trasmettere alla società civile e alle famiglie la giusta informazione per una scelta consapevole anche in merito alla terapia farmacologica per il trattamento dell'ADHD.

Viene rimarcata la non contrarietà dell'associazione alla terapia farmacologica né un'interdizione pregiudiziale agli psicofarmaci, ma viene sottolineata l'importanza di porre limiti chiari e netti all'uso di sostanze psicoattive sui minori e soprattutto di ricorrere alla terapia farmacologica in associazione a quella psico-comportamentale.

Vengono distribuite alcune copie di un documento che raccoglie tutte le istanze e le richieste di modifica al protocollo, elaborate dall'associazione e riportate attraverso vari canali all'ISS e all'AIFA, nel corso degli ultimi mesi.

Di seguito si riassumono quelle esposte brevemente a voce, rimandando al documento in oggetto per un approfondimento più dettagliato.

- Nel protocollo e nei documenti ad esso collegati non si fa riferimento al dibattito ancora aperto in seno alla comunità scientifica sulla definizione della sindrome
- Non c'è livello di consenso sufficiente a classificare l'ADHD come una patologia
- Non viene espressa la possibile discutibilità delle scale di valutazione diagnostica
- Viene criticata la frase riportata a pagina 18 del protocollo circa gli effetti collaterali definiti come "modesti e facilmente gestibili"
- Viene messa in discussione la definizione di rischio d'abuso pressoché inesistente per il metilfenidato (pagina 19 del protocollo)
- La frase a pagina 14 del protocollo che accenna all'uso del farmaco come aiuto per le famiglie che non possono usufruire di un intervento psico-educativo è ritenuta discriminante
- Viene criticata la differenza, risultata anche in un'analisi a cura di A. Zuddas, sulle percentuali di indicazione della sindrome da parte dei familiari e da parte degli insegnanti, come a dire che "la diagnosi è negli occhi di chi guarda"
- Viene richiesto di prevedere la diagnosi per i casi residui non altrimenti classificabili e altri esami per la diagnosi differenziale
- Viene fatta richiesta di acquisire obbligatoriamente i dati su tutti i farmaci cui è sottoposto il paziente
- Viene criticato il linguaggio utilizzato nel consenso informato e richiesto di semplificarlo per una corretta e esaustiva informazione dei genitori
- Si rimarca l'importanza di potenziare gli interventi psico-educativi a carico del SSN, al momento disponibili a macchia di leopardo

- Si richiede di limitare il ruolo di genitori e insegnanti nell'iter diagnostico e si fa accenno a questo proposito ad un osservatorio indipendente di esperti per la validazione della diagnosi
- Si chiede maggior chiarezza in caso di dismissione o interruzione del trattamento voluta dai genitori

Interviene poi Emilia Costa, per sottolineare l'importanza di considerare anche la iatrogenia, ovvero l'insorgenza di disturbi legati all'utilizzo di sostanze psicoattive; e di Paolo Roberti che chiede di valutare l'eventuale proposta, che sarà eventualmente formulata più approfonditamente, di ricorrere a medicine non convenzionali per il trattamento farmacologico della sindrome.

A seguito delle audizioni viene ribadito che il Comitato Scientifico presente e i referenti di Ministero della Salute, ISS e AIFA prendono atto di tutte le sollecitazioni presentate, riservandosi di dare puntuale commento a ciascuna, anche a seguito di un monitoraggio del Registro nei primi mesi di attività e opportuni incontri con le Regioni e i coordinatori dei Centri clinici di riferimento.

Il prof. Marco D'Alema rinnova l'impegno, a nome del Ministero della Salute, a seguire gli sviluppi del registro sul territorio per verificare che vi siano le condizioni idonee a favorirne l'attività in sicurezza e efficacia e a intervenire sulle criticità.

L'AIFA e l'ISS si ritengono soddisfatti dell'incontro e del fatto di aver potuto raccogliere in modo chiaro e definito le istanze presentate dalle associazioni e comunicano che daranno quanto prima esaustiva risposta a livello istituzionale, sulla base di considerazioni tecniche che saranno maturate in seno al Comitato Scientifico.

***LA RISPOSTA DEI FUNZIONARI DI ISS E AIFA
AI QUESITI POSTI DAGLI ESPERTI DEL NOSTRO COMITATO
NEL CORSO DELL'AUDIZIONE DEL 09/07***

Alla cortese attenzione
dei presidenti di:

AIDAI

AIFA

GLMDB

Facendo seguito all'audizione del 9 luglio u.s. tenutasi a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità, nel corso della quale le rappresentanze delle Vs. Associazioni e del Vs. Comitato hanno espresso le proprie osservazioni in merito al Registro per l'ADHD e al relativo Protocollo diagnostico e terapeutico, desideriamo rispondere a diversi quesiti posti e tenerVi informati dei passaggi attualmente in corso riguardo le proposte sollevate nel corso dell'audizione.

Innanzitutto, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha confermato il mandato formale all'Istituto Superiore di Sanità per proseguire le sue attività per altri due anni, attraverso il Comitato Scientifico del Registro per l'ADHD, al quale sono attribuiti compiti di verifica del funzionamento del Registro stesso, di monitoraggio dei contenuti e dei dati e di eventuali aggiornamenti nel tempo del Protocollo.

E' stato, inoltre, richiesto ad ogni Regione di individuare singoli referenti, responsabili delle funzioni di raccordo con l'ISS, con i quali sono in corso proprio in questi giorni opportuni incontri presso l'Istituto.

E' stata poi convocata per il corrente mese di ottobre una nuova riunione di tutti i Responsabili dei Centri di riferimento per raccogliere criticità, osservazioni e ulteriori spunti di riflessione riguardo il corretto funzionamento del programma.

A seguito delle Vostre istanze, sono state inoltre approfonditi alcuni punti da Voi presentati nel corso dell'audizione, con particolare attenzione al tema del Consenso Informato e del potenziamento delle risorse e dei servizi necessari alla presa in carico dei pazienti, e di seguito se ne offre opportuna sintetica risposta:

1. Viene chiesto di rappresentare l'orientamento non univoco della comunità scientifica sull'origine organica dell'ADHD e di fare riferimento alla Consensus conference di San Giovanni Battista "Molinette" di Torino del maggio 2005.

Nell'introduzione al Protocollo diagnostico e terapeutico e in generale in tutta la documentazione riguardante il Registro dell'ADHD si fa riferimento al fatto che la definizione della sindrome sia tema ampiamente dibattuto: proprio per questo motivo vengono riportate e commentate sempre e soltanto evidenze sulla base di quanto presente nella letteratura scientifica e che rispondono a criteri di Evidence Based Medicine: la Consensus conference di Torino non è stata condotta secondo i criteri universalmente definiti ed accettati per le Consensus conferences e non risulta pubblicata in nessuna rivista scientifica con procedure peer review.

2. Si richiede la sostituzione in tutta la documentazione afferente al progetto della parola "cura" o "terapia" con il termine "trattamento sintomatico".

La parola “cura” è citata nel Protocollo una sola volta a pag. 25 alla frase di seguito riportata; nella stessa frase è presente anche la parola “terapia”, che occorre altre volte nel documento, ma sempre in associazione ai termini “psico-comportamentale” e “farmacologica” :“Tuttavia, come per tutti gli psicostimolanti è necessaria un’attenta valutazione anche anamnestica della storia cardiovascolare del paziente prima di intraprendere la terapia e un controllo della funzionalità cardiovascolare durante la cura.”

Il termine “terapia” si applica sia al trattamento dei sintomi che a quello delle cause degli stessi e il suo uso non implica alcun giudizio di merito della stessa.

3. Indicare come controverse alcune categorie diagnostiche del DSM IV.

Come già indicato in risposta al primo punto, il tema del dibattito in seno alla comunità scientifica sulla corretta diagnosi della sindrome da ADHD è presente in premessa nella documentazione a supporto del Registro nazionale; in particolare, per quanto riguarda il DSM IV, nelle pagine di descrizione dell’iter diagnostico del disturbo, si mette in relazione quanto indicato nel DSM IV e quanto invece previsto nel manuale ICD-10 dell’Organizzazione Mondiale della Sanità. Va sottolineato, peraltro, che gli strumenti diagnostici (test e interviste strutturate) sono comuni ad entrambi i manuali (DSM IV e ICD 10); cambia l’interpretazione, più restrittiva nell’ICD 10 rispetto al DSM IV.

4. La frase che indica “gli effetti collaterali modesti e facilmente gestibili” implica una valutazione di merito, disallineata dai vari warning FDA

Gli effetti collaterali a cui si fa riferimento (“modesti e facilmente gestibili”) sono quelli più comuni associati all’uso di tutti gli psicostimolanti: diminuzione di appetito, insonnia ed epigastralgia. L’insonnia può essere prevenuta evitando le somministrazioni serali, la mancanza di appetito e i disturbi gastrointestinali somministrando il farmaco dopo i pasti. (v. Protocollo diagnostico e terapeutico a pagina 18). La nomenclatura adottata non esprime giudizi di valore, bensì è conforme alle espressioni scientificamente utilizzate nella descrizione degli effetti collaterali associati ai farmaci in generale. Nell’uso corrente il termine “effetto collaterale” viene generalmente riferito ad eventi attesi con una frequenza superiore all’uno per cento, non gravi e che, quasi mai, comportano interruzione della terapia in atto. In questa ottica si parla, nel Protocollo citato, di effetti modesti e facilmente gestibili. Si parla di reazione avversa, più o meno grave, per gli eventi di media e alta gravità che necessitano di un’interruzione, almeno temporanea, della terapia.

5. A pagina 19 del Protocollo il metilfenidato è definito come prodotto “a rischio di abuso inesistente”.

La frase riportata nel Protocollo, al paragrafo 6 di pag. 19 dedicato al potenziale d’abuso, cita quanto segue: “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.”

A questo proposito, si invita al confronto delle evidenze di letteratura, come riportato nel paragrafo dedicato al potenziale d’abuso del Protocollo (v. pagine 19-20). Inoltre, nella frase citata, l’avverbio “praticamente” indica la frequenza molto bassa di abuso e dipendenza. Tutti gli studi, infatti, concordano sulla bassissima probabilità che insorga dipendenza o che si verifichino fenomeni di abuso nell’uso terapeutico e ai dosaggi previsti nella scheda tecnica.

6. A pag. 14 del Protocollo si afferma che l'uso del farmaco è di notevole aiuto per le famiglie con basso livello di comprensione”.

La frase riportata a pag. 14 cita quanto segue: “Proprio nei casi in cui la famiglia non ha le risorse per usufruire di un intervento psico-educativo, l'uso dei farmaci può essere di notevole aiuto, visto che questi richiedono una partecipazione ridotta della famiglia, dal punto di vista psicologico. Purtroppo non è possibile negare che esistono realtà sociali particolarmente disagiate per le quali effettivamente il farmaco può servire a stabilizzare innanzi tutto un quadro clinico gravemente compromesso e permettere di meglio pianificare e organizzare l'intervento psico-educativo, nonché un intervento a tutto campo che includa anche la famiglia. A tale proposito è bene precisare che il Protocollo si premura di fare in modo che l'approccio psico-comportamentale venga sempre compreso nell'intervento terapeutico come prima scelta. ”

7. Specificare meglio nelle SOP che anche l'atomoxetina è soggetta alla prima somministrazione in ambiente protetto.

La prescrizione di atomoxetina può avvenire solo presso i Centri clinici di riferimento che predispongono il piano terapeutico semestrale. L'atomoxetina esplica la propria azione con un Meccanismo “di accumulo” che inizia a manifestarsi dopo una settimana e raggiunge il livello ottimale dopo circa un mese. Per questo motivo, la somministrazione della prima dose di atomoxetina non è soggetta alle medesime procedure previste per la somministrazione della prima dose di metilfenidato. Dopo una settimana e un mese, invece, è previsto un controllo presso il Centro di riferimento per verificare l'andamento del processo di titolazione del farmaco. Il controllo alla quarta settimana presso il Centro di riferimento serve, sia nel caso di assunzione di atomoxetina che di metilfenidato, per stabilire l'efficacia del trattamento nel migliorare il quadro clinico. Qualora quest'ultimo non evidenziasse segni di miglioramento significativo, la terapia farmacologica verrebbe interrotta e si proseguirebbe con le terapie non farmacologiche da sole o, eventualmente, associate al farmaco non utilizzato nel precedente schema terapeutico multimodale.

8. Evidenziare nelle SOP l'obbligo di registrare tutti i farmaci e gli psicofarmaci in uso sul bambino.

La registrazione di tutti i farmaci di qualsiasi tipo e per qualsiasi indicazione è già prevista. Peraltro, è prevista anche l'acquisizione dei dati relativi alle terapie pregresse e non solo a quelle in atto al momento dell'osservazione clinica del bambino con diagnosi di ADHD.

9. Semplificare e rendere più chiaro e immediato il linguaggio utilizzato nel Consenso informato.

Il Consenso informato, come anticipato in premessa alla presente, è stato modificato e la nuova versione presenta un linguaggio più immediato e chiaro per la migliore comprensione dei contenuti da parte dei genitori e dei familiari dei pazienti. La versione del consenso informato rivisto è stato già inoltrato, nel mese di luglio u.s., alle Associazioni e al Comitato in indirizzo.

10. Porre gli interventi psicoterapeutici come scelta di prima linea.

Il Protocollo parla sempre di trattamento multi-modale in cui la terapia farmacologica si aggiunge ai precedenti interventi non farmacologici. Inoltre, l'intervento farmacologico rappresenta solo una parte della presa in carico di un disagio psichiatrico più complesso e va riservato ai soli casi non rispondenti alla sola psicoterapia. Si richiama, a tal fine,

l'attenzione sulla flow chart esplicativa del percorso diagnostico-terapeutico, dove appare chiaro che di fatto gli interventi psico-terapeutici sono considerati di prima linea.

11. Inserire black box sulle confezioni dei medicinali come misura di sicurezza preventiva.

Fonti di letteratura scientifica evidenziano come misure di “warning” di questo tipo non garantiscono minimamente maggiore sicurezza nell’assunzione dei farmaci, rispetto al Registro e a restrizioni quali quelle adottate nel nostro Paese. Si sottolinea che il Registro vincola in modo rigoroso la prescrizione dei farmaci per il trattamento dell’ADHD alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di riferimento) per garantire l'accuratezza diagnostica ed evitare l'uso improprio dei medicinali, ad accesso severamente controllato. Non si tratta, quindi, di una semplice avvertenza posta sulle confezioni, bensì di un sistema chiaro e controllato entro cui governare il corretto utilizzo del medicinale.

12. Richiamare l'attenzione di specialisti e famiglie alla necessità di una diagnosi differenziale completa e prevederla obbligatoriamente.

Il Protocollo fa ampia menzione alla diagnosi differenziale nel paragrafo dedicato all'iter diagnostico (v. Protocollo diagnostico e terapeuti alle pagine 6-9).

13. Prevedere diagnosi per comportamenti disfunzionali non altrimenti specificati e “residui”.

Tutti i soggetti inseriti nel Registro sono sottoposti al costante monitoraggio clinico con visite periodiche per almeno due anni. Dovranno essere attentamente monitorati l'intensità dei sintomi, la compromissione globale, l'eventuale comorbidità e/o comparsa di complicanze, l'efficacia e tollerabilità degli interventi terapeutici. (v. FAQ pubblicate sul sito www.iss.it/adhd) Inoltre, il Registro prevede l'impegno primario della rete territoriale dei servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza. Questa rete prende in carico tutta la casistica del “disagio psichico” in cui rientrano quei “comportamenti disfunzionali non altrimenti specificati e residui”.

14. Prevedere ispezioni periodiche ai centri autorizzati di riferimento e i fondi necessari a sostenere l'attività ispettiva.

Il data warehouse del Registro è allocato presso l'Istituto Superiore di Sanità che è responsabile della sua protezione e gestione. Su indicazione del Comitato Scientifico del Registro o su richiesta degli attori dello stesso possono essere svolte visite di audit. Ogni sei mesi, inoltre, l'Istituto Superiore di Sanità produrrà dei report sull'attività del Registro. (v. FAQ pubblicate sul sito www.iss.it/adhd)

15. Limitare il ruolo di genitori e insegnanti nell'iter diagnostico

Secondo il Protocollo è previsto che la diagnosi debba essere effettuata da specialisti della salute mentale dell'età evolutiva con specifiche competenze sulla diagnosi e terapia dell'ADHD e sugli altri disturbi che possono mimarne i sintomi o che possono associarsi ad esso. E' estremamente importante che il processo di valutazione, condotto dai medici specialisti, raccolga le informazioni sul comportamento e la compromissione funzionale del bambino da fonti multiple attraverso i colloqui con genitori, parenti, insegnanti o altre persone che interagiscono con il bambino, al fine di escludere altre cause psichiatriche o ambientali che possono eventualmente giustificare la sintomatologia clinica. (v. FAQ pubblicate sul sito www.iss.it/adhd) Quindi, genitori ed insegnanti sono delle “fonti di dati” la cui valutazione è di esclusiva competenza degli specialisti di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza.

16. Non è sufficientemente approfondita la procedura di dismissione della terapia.

La parte farmacologica della terapia si basa su piani terapeutici semestrali che prevedono una valutazione globale prima dell'inizio del piano (tempo zero) e al suo termine (6° mese). Al 6° mese viene rivalutato il caso e ci sono due possibilità: si interrompe la terapia farmacologica, continuando la terapia psico-comportamentale; si decide per un'ulteriore ciclo semestrale di terapia multimodale al termine del quale c'è una nuova valutazione. Qualora si manifestassero reazioni avverse gravi, tali da far interrompere la somministrazione del farmaco, il bambino continuerà ad essere in carico ai servizi per gli interventi non farmacologici. Nel caso in cui ci fosse il rifiuto di continuare la terapia farmacologica, il bambino continuerà ad essere in carico ai servizi per gli interventi non farmacologici.

17. Mettere i Centri clinici di riferimento in condizione di erogare la terapia psicocomportamentale e riabilitativa a carico del SSN e assicurare competenza dell'equipe multi-disciplinare.

Questo aspetto è stato posto all'attenzione dei referenti del Ministero della Salute, che ha il compito di garantire l'accesso ai servizi a carico del SSN in tutte le strutture abilitate alla terapia non farmacologica dell'ADHD e di assicurare la preparazione e la formazione del personale preposto.

18. Favorire la corretta informazione sulla sindrome.

E' un impegno a cui l'ISS e l'AIFA stanno cercando di far fronte al meglio. Il sito dedicato al Registro nazionale e alla descrizione del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (www.iss.it/adhd) vuole essere una fonte di informazione primaria, corretta e indipendente continuamente aggiornata, il più possibile completa e obiettiva: non a caso vengono riportati infatti riferimenti e link anche a siti fortemente critici nei confronti del Registro italiano dell'ADHD.

19. Permettere l'accesso al Registro anche ai pazienti non sottoposti a terapia farmacologica per un reale monitoraggio dell'incidenza della sindrome in Italia.

Il fine ultimo del Registro nazionale dell'ADHD è quello di garantire non solo l'appropriatezza delle prescrizioni dei farmaci per il trattamento della sindrome da ADHD, ma soprattutto di effettuare un puntuale e tempestivo monitoraggio della reale incidenza del disturbo in Italia. Dalle informazioni anonime inserite nel Registro sarà pertanto elaborata specifica reportistica di cui sarà data la necessaria visibilità tramite i canali di informazione istituzionali (sito ISS/ADHD, AIFA).

Infine, desideriamo sottolineare che, al termine di tutti i passaggi istituzionali e organizzativi di cui sopra, il Comitato Scientifico elaborerà una prima "Note for Clarification", così come convenuto a seguito dell'audizione dello scorso 9 luglio, per il perfezionamento del Protocollo diagnostico e terapeutico e delle procedure operative standard.

Nel ringraziarvi per la partecipazione data fino ad oggi al percorso di avvio del Registro per l'ADHD ed in particolare per la sottolineatura unanime del ruolo innovativo del Registro come strumento di salute pubblica e di tutela antiabuso, vi porgiamo i più cordiali saluti.

Istituto Superiore di Sanità Agenzia Italiana del Farmaco

***LA REPLICA DEL NOSTRO PORTAVOCE
ALLA RISPOSTA DI ISS E AIFA ALLE NOSTRE ISTANZE***

13 novembre 2007

dott. Marco d'Alema
Ministero della Sanità
L.go Tevere Ripa, 1 - 00153 Roma

Alla c.a. dott. Nello Martini
AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco
Via della Sierra Nevada, 60 - 00144 Roma

dott. Stefano Vella
ISS - Istituto Superiore Sanità
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

p.c. AIFA Onlus
Via Montaroni, 27 – 00068 Rignano Flaminio

p.c. AIDAI Onlus
Via Locatelli, 62 – 24100 Bergamo

Egregi Signori,

abbiamo recentemente ricevuto la Vs. nota di replica alle osservazioni di cui all'audizione del 09/07/07, che ci è stata inviata quattro mesi dopo l'incontro in questione. Pur ringraziandoVi per l'attenzione che avete deciso di riservare a questo prezioso momento di confronto, siamo obbligati ns. malgrado a lamentare **una preoccupante estensione dei tempi di rielaborazione delle informazioni, estensione a ns. avviso non conforme all'importanza ed alla delicatezza delle problematiche trattate**. Esistono precise responsabilità di carattere etico e giuridico, con riguardo alle carenze riscontrate dai ns. consulenti scientifici nei protocolli diagnostico-terapeutici che stanno attualmente regolando la somministrazione di prodotti psicoattivi ai minori nel nostro paese, ed è di tutta evidenza che tali ritardi **non giovano in alcun modo ad una migliore definizione del quadro regolamentare**, ed altresì che le carenze rilevate rischiano – nelle more - di creare potenziale nocimento al diritto alla salute dei giovani pazienti.

Nel merito della Vs. nota di replica, osserviamo – punto per punto, dal (1) al (18) – quanto segue:

1. nella Vs. recente replica affermate che *“...nell'introduzione al Protocollo diagnostico e terapeutico e in generale in tutta la documentazione riguardante il Registro dell'ADHD si fa riferimento al fatto che la definizione della sindrome sia un tema ampiamente dibattuto”*. Tale affermazione non è affatto genuina, dal momento che a pagina (2) dei Vs. protocolli si afferma che *“(...) la sindrome da iperattività/deficit di attenzione (ADHD) è uno dei più comuni disordini dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente (...) la sindrome si manifesta generalmente prima dei 7 anni d'età (...) è stata descritta clinicamente e definita nei criteri dagli psichiatri e dai pediatri statunitensi (...) su questi temi si è raggiunto un sufficiente consenso nella comunità scientifica internazionale”*. **Da ciò che scrivete, l'ADHD non emerge affatto come un tema “dibattuto”**. E' invece appena utile ricordare come sulla eziologia e sull'origine organica di questa sindrome **non si sia affatto raggiunto un sufficiente consenso nella comunità scientifica internazionale**, come dimostrano le polemiche e le discussioni a tutt'oggi in corso tra accademici di chiara fama e la ricca bibliografia scientifica pubblicata su riviste scientifiche internazionali con procedure peer review (vedi in appendice a questa lettera) già più volte segnalatavi e che da oltre due anni

state ignorando. La Consensus Conference di Torino, pubblicata sul ns. portale - che non è un banale sito internet, bensì è rivista scientifica autorizzata dal Tribunale di Torino esattamente al pari di altre riviste mediche specialistiche cartacee - è stata anche pubblicata in "Iperattività, depressione ed altre moderne malattie" (Magi Edizioni), in "ADDH: Ninos con Deficit de Atencion e Hiperactividad" (Ed.. Noveduc), è stata oggetto di relazione (*paper*) al Convegno Internazionale dell'Università degli Studi di Bologna "Social Sciences and Health in the 21st century: new trends, old dilemmas?", nonché pubblicata sulla rivista semestrale "Trasformazioni" (Società di Psicoanalisi Interpersonale) e su diverse altre riviste di settore, anche all'estero, ed è comunque solo una delle numerosissime evidenze di tali disaccordi circa l'origine dell'ADHD: altri due Consensus sono stati redatti e pubblicati in USA ed Argentina, anch'essi da Voi ignorati. **Come sia possibile per il Vs. ente di controllo sottovalutare arbitrariamente l'opinione espressa consapevolmente e dichiaratamente da una parte significativa della comunità scientifica nazionale ed internazionale, la quale - e noi con loro - contesta la nosografia dell'ADHD, è circostanza davvero di difficile comprensione.** Il Vs. richiamo alle procedure di pubblicazione "peer review" è poi sconcertante e strumentale: tra le ricerche scientifiche pubblicate su riviste internazionali con procedure "peer review" **da Voi sistematicamente ignorate**, ci permettiamo di segnalarVi: a) circa l'inconsistenza, l'ambiguità e l'incoerenza delle evidenze da Voi assunte a certezze sull'ADHD come anormalità neuro-chimica, Goldstein and Goldstein, Barkley, Ross and Ross, Jeffrey Schwartz ed altri, Mark Rozensweig et altri, Franz Alexander, James Pennebaker, Rappaport e Inoff, Khan ed altri, Leo & Cohen, Baumeister e Hawkins, Max ed altri, Peterson ed altri, Zametkin ed altri, Everly, Selye; b) sui rischi derivanti dall'assunzione di questi psicofarmaci, Brandon, White ed Andersen, Bolanos, Barrot et altri, Kolb e Robinson, Brown, Carrey e Wilkinson, Moll, Hause, Ruther, Henderson e Fischer, Randa A. El-Zein; c) sull'origine biologica dell'ADHD, ovvero sulla sua sussistenza in certi casi - in latenza - fin dalla nascita, Jey Joseph, Kringlen, Hubbard & Wald, Commoner, Ross & Ross, Lambert & Harsough, Safer, Biederman et altri, Pauls, Holmes, Bretherton, Crittenden, Lewis, Amini & Lannon, Herman, Van der Kolk, McFarlane & Weisath, Lewis, Amini e Lannon; d) sulla presunta carenza di prove scientifiche- in realtà esistenti - circa l'origine squisitamente ambientale dell'iperattività, Lambert & Harsough, Lambert, Goodman & Stevenson, Thomas & Chess, Cameron, Robin, Kraus, Koeple & Robin, Patterson, Battle & Lacy, Goldstein & Goldstein, Ross & Ross, Goldberg, Muir & Kerr, Holmes, Van der Kolk, Mc Farlane & Weisaeth, Herman, Deutsch ed altri, Leonard, Holt, Gatto, Alfie Kohn, Willerman; e) sui quanto siano controversi i criteri DSM per l'iperattività, Caplan, Carey, Armstrong... potremmo continuare davvero a lungo, ma concludiamo la disamina di questo punto osservando come la Vs. affermazione secondo la quale non esisterebbero evidenze scientifiche verificate che siano in contraddizione con le affermazioni dei Vs. protocolli è discutibile ed offensiva dell'intelligenza e della preparazione scientifica dei Vs. colleghi che noi in questa sede rappresentiamo;

2. ringraziando per la preziosa lezione di etimologia, ricordiamo che - com'è noto - con "terapia" (dal greco θεραπεία, *therapeia*) definiamo comunemente *"una cura finalizzata alla guarigione od anche solo alla remissione dei sintomi"*, e questo è ovviamente fuori discussione. Tuttavia, **in nessun passaggio del Vs. protocollo si specifica che i prodotti psicoattivi proposti come "cura" sono esclusivamente dei "sintomatici". Non è affatto certo che tali prodotti "guariscano" alcunchè, mentre è perlomeno possibile - se non probabile - che generino effetti avversi e iatrogeni.** Inoltre, com'è noto, è anche del tutto incerta la permanenza dell'effetto di contenimento dei sintomi, dal momento che **alla sospensione della somministrazione essi tendono a ricomparire.** E' un Vs. preciso obbligo tutelare il diritto alla salute della cittadinanza, ed in ciò rientra appieno la necessità di fornire informazioni complete e corrette al fine di garantire alle famiglie la possibilità di effettuare, in accordo con il proprio

specialista di riferimento, le più opportune valutazioni circa il rapporto rischio/beneficio della terapia farmacologica. La Vs. impostazione ed il Vs. atteggiamento reiteramente “parziale” sul punto, rendono di fatto del tutto impossibile alla cittadinanza l'esercizio di tale diritto;

3. non vengono citate in alcun punto le riserve espresse da parte della comunità scientifica circa l'appropriatezza dei criteri diagnostici da Voi riconosciuti come validi. **Il paragonare i criteri DSM a quelli ICD-10, come Voi dite di fare, di per se non solleva né risolve alcun dubbio circa l'appropriatezza né degli uni né degli altri**, come invece avreste a ns. avviso l'obbligo di fare, al fine di disegnare uno scenario il più possibile completo, a tutto vantaggio delle famiglie. Inoltre, i Vs. protocolli citano “strumenti diagnostici” da Voi considerati affidabili, laddove invece lo stesso DSM – i cui criteri pure contestiamo – afferma che **“non ci sono tests di laboratorio, valutazioni neurologiche o dell'attenzione che siano stati ritenuti di valore diagnostico nella valutazione clinica del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività. Si è notato che i tests che richiedono un'elaborazione mentale con sforzo intenso sono anormali in gruppi dei soggetti con Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività rispetto ai coetanei, ma questi tests non si sono dimostrati di utilità se si cerca di determinare se un particolare individuo è affetto dal disturbo, e non è noto quali deficit cognitivi fondamentali siano responsabili delle differenze tra i gruppi”**. **Lo stesso Vs. manuale di riferimento smentisce quindi le Vs. affermazioni**, e non citare tale passaggio nei protocolli denota una grave omissione. È triste notare come Voi lamentiate continuamente l'impossibilità di richiamare esaustivamente nei protocolli alcuni passaggi, pure fondamentali, in virtù – così Voi dite – di un dovuto senso di rispetto per l'indipendenza e l'autonomia degli specialisti ai quali detti protocolli s'indirizzano, ma troviate invece spazi più che adeguati per riaffermare ogni aspetto afferente l'origine neurologica del disturbo. La verità è che questi protocolli riflettono solo ed esclusivamente le convinzioni dei Vs. consulenti di riferimento, e sono quindi fin dall'inizio “viziati” in termini di prospettiva culturale e scientifica. E' inoltre sconcertante notare che – a quando pare, e nonostante gli impegni morali assunti in tal senso – non esiste la seppur minima volontà di prendere in esame differenti punti di vista e di apportare modifiche significative ai protocolli stessi;
4. la frase che indica gli effetti collaterali del metilfenidato come “modesti e facilmente gestibili”, trattandosi di un inciso a se stante, **esprime eccome un giudizio di valore, come la lingua italiana ci suggerisce e come qualunque lettore in buona fede potrà facilmente confermare. Dell'eventuale sussistenza di effetti collaterali o iatrogeni non modesti e non facilmente gestibili – da Voi negata - Vi verrà quindi certamente chiesto conto in futuro**. La Vs. impostazione evidenzia due affermazioni per nulla genuine, le quali coniugano sapientemente il linguaggio con la statistica. L'affermazione numero uno, che contestiamo, afferisce alla scheda tecnica del metilfenidato. Su di essa si legge, circa la definizione della frequenza degli effetti indesiderati “*molto frequente: >10%; frequente: >1% fino a <10%; occasionale: >0.1% fino a <1%; raro: >0.01% fino a <0.1%; molto raro: <0.01 %*”, mentre nella Vs. replica si fa riferimento agli effetti collaterali “*più comuni, con una frequenza superiore all'uno per cento, non gravi*”, presumibilmente quelli la cui incidenza è >1% fino a <10%. **Si omette quindi colpevolmente di segnalare ed approfondire quanto afferisce agli effetti collaterali “molto frequenti”, ovvero quelli con frequenza >10% e che sono quelli che più contano.**

Ad esempio (l'elenco è del tutto indicativo, e non certo esaustivo):

- effetti sul sistema nervoso centrale negli studi a doppio cieco con controllo placebo da Mayes and colleagues, 1994: letargia **18,8%**, irritabilità **26,1%**; da Schachar and colleagues, 1997: abbandoni del trial per tristezza e deterioramento comportamentale, irritabilità, interruzione dell'assunzione del farmaco, comportamento violento, interruzione dell'assunzione del farmaco e lieve mania, interruzione dell'assunzione del farmaco e disforia **10%**; da Barkley and colleagues, 1990: propensione al pianto a basso dosaggio **10%**; da Borchering e colleagues,

1990: comportamenti ossessivi e compulsivi e abbandono per tic grave **51%**; da Solanto & Wender, 1989: iperconcentrazione con perseverazione cognitiva e reazione ossessiva/compulsiva **42%**; da Castellanos e colleagues, 1997: transitorio comportamento ossessivo/compulsivo, comorbilità Tourette: **25%**;

- tic motori e vocali indotti da psicostimolante da Borcharding e colleagues, 1990: movimenti anormali **59%**; da Barkley e colleagues, 1990: tics **10%**; da Handen e colleagues, 1991: tics motori, comorbilità con ritardo mentale **11%**

- dipendenza da psicostimolanti, ritiro, e rebound da Rapoport e colleagues, 1978 (controllato, singola dose di amfetamina di 0.5 mg / kg: rebound con eccitabilità, loquacità, e, per 3 bambini, apparente euforia) **71%**;

- anomalità nel funzionamento del cervello indotte dal metilfenidato (Ritalin) da Wang e colleagues, 1994: riduzione del **23-30%** del flusso sanguigno al cervello; da Nasrallah e colleagues, 1986: atrofia cerebrale in più del **50%** di 24 giovani adulti;

- anomalità nella chimica del cervello di animali indotte da psicostimolanti da Melega e colleagues, 1997-a (azione sulla dopamina in scimmie vevert, 2 dosi di 2mg/kg) **55-85%**; da Sonsalla e colleagues, 1996 (morte di cellule dopaminergiche nella sostanza nigra di topi) **40-45%**; da Melega e colleagues, 1997-b (PET, scimmie vervet, decremento sintesi dopamina) **25%**

Potremmo continuare a lungo e sempre più in dettaglio, ma riteniamo inutile un maggior grado di approfondimento selettivo stante la Vs. evidente indisponibilità ad un confronto sull'argomento. L'affermazione numero due, che pure contestiamo, afferisce alla reale incidenza statistica degli effetti collaterali. **E' infatti universalmente riconosciuta in ambito medico la circostanza secondo la quale i sistemi di rilevamento/farmacovigilanza degli effetti collaterali gravi sia ampiamente carente: vengono registrati effetti avversi in misura presumibilmente minore dell'1% - rispetto a quelli reali - negli USA, e meno del 10% nel Regno Unito** (i motivi sono i più vari ed ampiamente analizzati ed evidenziati in letteratura). Tale carenza è quindi all'origine di un quadro di incidenza statistica del tutto parziale, che necessita di correzione per un fattore di moltiplicazione che va da dieci a cento. La stessa Novartis® scrive: "...the voluntary nature of the FDA AERS reporting system has significant limitations, therefore, reporting rates may underestimate the true incidence rate by a factor of 10 or more". Voi sostenete che il tasso di mortalità derivante dall'utilizzo di questi prodotti non è di per se superiore a quello imputabile ad altri motivi nell'ambito della popolazione pediatrica generale, mentre è quanto mai agevole dimostrare il contrario. Infatti, il tasso di 1,3-8,5/100.000 persone/anno è quello correntemente considerato negli USA come riferimento della mortalità improvvisa per la popolazione fino ai 29 anni (se si tiene conto solo degli studi FDA su campioni 1-18 anni, il valore diventa 4,6 per 100.000/anno), ma un semplice tasso di correzione del 10% - che è quello che suggerisce la Novartis® per il Ritalin® - porterebbe il valore dello 0,2/100.000 persone-anno a 1,9/100.000 persone-anno, ed è discutibile se una correzione del 10% sia sufficiente per un sistema di rilevazione volontario qual'è MedWatch, che coglie meno dell'1% degli effetti collaterali gravi. Lo stesso fattore di correzione del 10% applicato all'atomoxetina porta il valore oltre a quello della mortalità cardiaca improvvisa nella popolazione pediatrica generale (inoltre è degno di attenzione osservare che in nessuno dei decessi riportati in associazione con l'atomoxetina sono state evidenziate anomalie cardiovascolari congenite, ed i metodi di rilevazione dei dati nella popolazione generale sono difforni da quelli usati da Medwatch, a tutto scapito del campione clinico). Appare nuovamente evidente che basta aumentare di poco il fattore di correzione oltre il 10% per avere una mortalità che supera quella della popolazione generale. **I dati qui richiamati portano alla conclusione che tali psicofarmaci si possono prescrivere con apparente sicurezza solo se non si tiene conto di tali carenze metodologiche**, peraltro già espresse precedentemente in altri ns. documenti già da tempo alla Vs. attenzione;

5. la Vs. affermazione *“nei bambini, gli effetti terapeutici degli psicostimolanti non diminuiscono con l’uso prolungato”* è **quanto mai facilmente smentibile** da Arnold, Jensen ed altri (1995) e da Whalen ed Henker (1997), i quali concludono che **“non ci sono effetti positivi a lungo termine**, oltre le 7-18 settimane, derivanti dalla somministrazione di psicostimolante”. Circa il rischio di abuso, da Voi supposto come *“praticamente inesistente”*, la pratica e l’osservazione empirica **smentiscono questa Vs. affermazione e le conclusioni delle ricerche da Voi citate, a meno di voler considerare nella gerarchia delle fonti superiore una ricerca scientifica ai dati statistici governativi raccolti ad ampio spettro sul territorio. Il metilfenidato è infatti incluso come “droga d’abuso” negli elenchi degli organismi di controllo sia americani che canadesi che inglesi che australiani: il non voler considerare questi avvisi è sintomo di leggerezza ed espone di nuovo colpevolmente tutti gli attori coinvolti in questi scenario ad una forte sottovalutazione dei rischi potenziali derivanti dall’uso di questi prodotti psicoattivi;**
6. la frase a pagina (14) dei protocolli circa **la necessità di privilegiare l’approccio farmacologico per le famiglie a basso reddito è - e resta - culturalmente discutibile, al di là delle motivazioni pratiche che ve l’hanno suggerita.** Sarebbe invece opportuno porsi domande serie circa le **risorse aggiuntive stanziare – o meglio, non stanziare, da quanto ci risulta - per garantire un serio approccio psico-pedagogico per tali famiglie a basso reddito;**
7. vero è che – come anche i ns. farmacologi ci hanno illustrato - l’atomoxetina esplica la propria azione con un meccanismo “di accumulo” che inizia a manifestarsi dopo una settimana dalla prima somministrazione, ma comunque – con riguardo ai gravi “warning” recentemente emessi su questo farmaco, in particolar modo riferiti al rischio di coma epatico e di ideazione suicidaria, ci saremmo attesi prese di posizione più incisive da parte degli organismi sanitari di controllo italiani. **Nel periodo durante il quale la molecola è stata sotto l’esame della British Medicines and Healthcare Regulatory Agency, sono stati segnalati 130 rapporti di tentativi di suicidio in un solo mese da parte di pazienti trattati con atomoxetina, più di 760 rapporti per disordini cardiaci, 172 rapporti per danni al sistema epatico e circa 20 rapporti per suicidi effettivi.** Il grande numero di rapporti di effetti negativi sono stati esposti in un documento inviato dalla agenzia britannica alla Agenzia Svedese di Controllo sui Prodotti Medici, e di tale documento l’ISS e l’AIFA sono stati da noi tempestivamente informati, ma egualmente hanno colpevolmente deciso di non considerarlo. Inoltre, il codice farmaceutico (D. lgs. 24/04/06 n° 219) all’art. 43, comma 2, dispone che **in presenza di chiare evidenze scientifiche (e questi “warning” governativi certamente lo sono!) le autorità di controllo sanitario possano avanzare contestazioni e trasmettere le proprie osservazioni in sede UE, al fine di provvedere ad iniziative in chiave più restrittiva, procedura che l’AIFA non ha ritenuto di attivare;**
8. contrariamente a quanto da Voi affermato nella Vostra replica, **nelle procedure operative standard per la presa in carico dei bambini non è previsto l’obbligo di registrare tutti i farmaci e gli psicofarmaci in uso sul bambino. Affermare che un tale passaggio “è importante”, come Voi certamente fate al paragrafo (9) delle SOP, non significa renderlo “obbligatorio”. Ci lascia ogni volta più interdetti l’arbitrarietà Vostra nell’utilizzo della lingua italiana, sempre orientata in direzione di una minore tutela dei piccoli pazienti, e quindi a loro potenziale nocimento;**
9. registriamo con estremo piacere che il linguaggio utilizzato nel modulo di Consenso informato è finalmente stato semplificato e reso più chiaro e immediato, e di ciò non abbiamo difficoltà alcuna a rendervi atto. Ciò è tuttavia accaduto a distanza di ben due anni e mezzo dalla nostra prima, chiara ed inequivoca richiesta in tal senso, e tale ritardo evidenzia ancora una volta – semmai ve ne fosse bisogno! – la scarsa attenzione che i Vs. enti pongono a quella che a ns.

avviso dovrebbe invece essere una priorità assoluta: la sicurezza di questo genere di trattamenti e dei procedimenti di presa in carico dei piccoli pazienti. **E appena utile ricordare, inoltre, come le precedenti versioni del modulo di Consenso informato erano così lacunose e così poco orientate a garantire il perfezionamento di un reale consenso informato da parte delle famiglie da far supporre colpa grave nella redazione degli stessi;**

10. prendiamo atto che la “flow chart” esplicativa del percorso diagnostico-terapeutico considera gli interventi psico-terapeutici come interventi di prima linea, e certamente avvieremo in collaborazione con i rappresentanti degli enti locali ai quale la legge garantisce potere ispettivo sulle strutture sanitarie, le necessarie ispezioni periodiche al fine di verificare la rispondenza di tali propositi con le prassi terapeutiche che i centri specialistici andranno ad adottare. Ci permettiamo tuttavia di richiamare la Vs. attenzione sul fatto - invero noto a qualunque addetto ai lavori - che se la psicoterapia non è erogata con sufficiente intensità, semplicemente non ottiene effetti (NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, November 16–18, 1998, e Behavioral and Medication Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: comparisons and combinations, Peter S. Jensen, M.D., and Jennifer D. Payne). Siamo quindi una volta di più ad interrogarci circa le **scarse risorse** disponibili ed il quadro normativo del tutto inadeguato al fine di poter garantire alle famiglie un percorso psicoterapeutico efficace;
11. **fonti di letteratura scientifica opposte a quelle da Voi utilizzate come riferimento evidenziano come misure di “warning” di questo tipo hanno garantito nel tempo un utilizzo più razionale e meno affrettato di queste risorse terapeutiche. In nessun caso, inoltre, tali misure sarebbero da intendersi come “sostitutive” di quelle – certamente apprezzabili – previste dal Registro, come Voi date ad intendere del tutto strumentalmente nella Vs. risposta, ma casomai agirebbero in concorso con esse;**
12. esiste una ricchissima bibliografia scientifica pubblicata e validata che conferma l'esistenza di almeno 180 patologie mediche e condizioni di vario genere, oltre a 38 di natura psicosociale, che “mimano” l'ADHD, ed una corretta valutazione di esse è certamente fondamentale per una corretta diagnosi differenziale. **In ossequio allo spirito secondo il quale – tra quelle pubblicate e validate con metodo *peer review* – le uniche evidenze scientifiche affidabili secondo Voi sono quelle che confermano la Vs. interpretazione dei fatti, di tali evidenze ovvimente non vi è minimamente traccia in nessun Vs. documento (!);**
13. prendiamo atto, come per quanto specificato al precedente punto (10). E tuttavia appena utile ricordare che il DSM, manuale al quale Voi fate riferimento, prevede il NAS per tutte le patologie in elenco, ed il comportamento disfunzionale non è una patologia prevista dal DSM;
14. anche in questo caso, “*poter effettuare visite di audit*”, come segnalato nella Vs. replica, **non significa “aver l'obbligo di effettuare visite di audit”;**
15. è nota e dibattuta anche in letteratura scientifica l'influenza che sullo specialista possono avere i genitori e gli insegnanti, e di come il loro ruolo possa assumere un'importanza che va ben oltre quella della “mera fonte di dati”. In ogni caso, riguardo a questo specifico punto, riconosciamo che il problema va ben oltre la Vs. possibilità di determinazione. **Non possiamo tuttavia non registrare come la proposta dell’“osservatore indipendente” dettagliatamente formulata in allegato alla ns. relazione del 09/07 scorso non sia stata da Voi ne commentata ne confutata;**
16. ha dell'eclatante poi la “non risposta” al rilievo di cui al punto (16): **nessun dato da Voi fornito nella Vs. replica afferisce ai dettagli della procedura di dismissione/scalaggio del farmaco, che sia essa disposta dallo specialista o richiesta dai genitori. I nostri dubbi,**

dettagliati nella relazione della dott.sa Grace Jackson, anch'essa in allegato alla ns. relazione del 09/07, permangono quindi per intero. A ns. avviso, inoltre, la tesi del trattamento intermittente dovrebbe trovare legittimazione nello stesso NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, November 16–18, 1998, nonché in Risks and Mechanism of Action of Stimulants, Peter R. Breggin, M.D. dove riguardo al rapporto rischi/benefici si osserva nuovamente come *“non vi sono effetti positivi derivanti dalla somministrazione di psicostimolanti oltre le 7/18 settimane e non vi sono miglioramenti delle performance scolastiche o di apprendimento”* (Swanson, 1993; also see Breggin, 1998a; Jacobvitz, Sroufe, Stewart, et al., 1990; Popper, Steingard, 1994; Richters, Arnold, Jensen, et al., 1995; Whalen, Henker, 1997; Studies claiming that ADHD leads to bad outcomes have studied children who have been diagnosed and treated with drugs, Mannuzza, Klein, Bessler, et al., 1993, 1998; Weis, Hechtman, Milroy, et al., 1985. *“Diagnosis, treatment, and other non-ADHD factors may contribute to any bad outcome. Meanwhile, there are many common, severe stimulant hazards. The “therapeutic effects” are in reality toxic effects. The use of psychostimulant drugs for the control of behaviors labeled ADHD in children should be stopped”*). Voi prevedete la somministrazione di questi prodotti psicoattivi per sei mesi, rinnovabili fino a due anni, e tali previsioni di piano terapeutico appaiono alla luce di quanto sopra esposto a ns. avviso del tutto inopportune;

17. prendiamo atto che la necessità di porre i Centri clinici di riferimento in condizione di erogare la terapia psicocomportamentale e riabilitativa a carico del SSN e assicurare competenza dell'equipe multi-disciplinare è stata da Voi posta all'attenzione dei referenti del Ministero della Salute, ma **solo dopo l'approvazione di tutti i protocolli diagnostico terapeutici**;
18. **l'informazione da Voi garantita alla cittadinanza sul disturbo del comportamento denominato “ADHD” è a ns. avviso - in virtù di quanto meglio esposto al punto (1) di tutto quanto dettagliato in questa ns. lettera – del tutto parziale nonché irrispettosa di quelli che ns. avviso dovrebbero essere i criteri minimi di indipendenza, completezza ed obiettività**;
19. prendiamo atto che tramite il Registro si andrà ad effettuare un puntuale e tempestivo monitoraggio della reale incidenza del disturbo dell'iperattività in Italia. Tale monitoraggio farà finalmente chiarezza sui dati di incidenza epidemiologica **del tutto contraddittori tra loro da Voi utilizzati come riferimento**.

Prendiamo infine atto che come da Voi affermato il Vs. comitato tecnico-scientifico, al termine di tutti i passaggi istituzionali e organizzativi di cui sopra, elaborerà una prima “Note for Clarification” - così come convenuto a seguito dell'audizione dello scorso 9 luglio - per il perfezionamento del Protocollo diagnostico e terapeutico e delle Procedure Operative Standard.

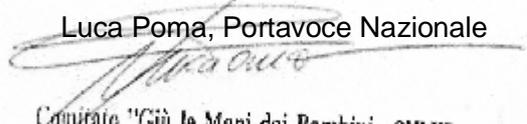
Sottolineare da parte Vs. **il nostro plauso** all'attivazione del Registro come utile strumento anti-abuso è certamente appropriato, così com'è opportuno ed appropriato affermare che le precauzioni assunte a Vs. cura nel ns. paese pongono in parte rimedio ad alcuni tra i presupposti che hanno generato fenomeni di iper-medicalizzazione in altri paesi, ma ciò – **che pure ci sentiamo senza riserve di confermare** - non deve distogliere l'attenzione da tutto quanto da noi dettagliatamente sopra evidenziato. **La risposta garantita dai Vs. due enti alle istanze - nostre e di una parte significativa delle autorità Parlamentari - in direzione di una revisione in chiave più restrittiva dei protocolli diagnostico-terapeutici risulta alla prova dei fatti gravemente tardiva e del tutto insufficiente**. Pur non condividendo in alcun modo – ora come allora - le prese di posizione “ideologiche” assunte da alcune frange estremiste, delle quali il Vs. impegno è stato fatto oggetto in passato, rileggendo la Vs. replica e riflettendo sulla debolezza intrinseca di molte Vostre argomentazioni, **siamo a chiederci se esista o meno la reale volontà Vostra d'incidere nel**

processo di miglioramento di questi protocolli, da più parti a gran voce sollecitato, a tutto vantaggio della cittadinanza e nel rispetto di un corretto principio di co-management con le parti sociali. Concludendo, non possiamo che rimarcare per l'ennesima volta come le istituzioni pubbliche abbiano **il compito e il dovere** di rappresentare una sintesi equilibrata fra i punti di vista professionali delle diverse categorie di specialisti, che a ns. avviso **non sono da Voi adeguatamente tenuti in considerazione**. La nosografia dell'ADHD, da Voi riconosciuta come del tutto certa e provata, è **invece assolutamente carente, e la frase – da Voi ripetuta come un “refrain” – circa il fatto che detta nosografia è correntemente accettata in altre nazioni, lungi dal tranquillizzarci, invece ci preoccupa, dal momento che le nazioni alle quali Voi fate riferimento sono proprio quelle dove si sono registrati la maggior quantità di abusi e di usi impropri**: in ogni caso, i ns. esperti e specialisti continuano a non riconoscere tale nosografia come valida, confortati anche dalle ricerche scientifiche citate in questa nostra lettera. Da tale incerta nosografia, Voi fate direttamente discendere la necessità di somministrare molecole psicoattive ai bambini, nella migliore delle ipotesi “abbinando” alla psicofarmaco altre terapie, laddove invece la scienza avrebbe molto da dire senza necessità alcuna di esporre un bambino di 6 anni ai rischi propri dell'assunzione di un derivato dell'anfetamina. Inoltre, **la prospettiva culturale in questo dibattito ci appare sempre più svilita dai “tecnicismi”**, e colpevolmente trascurata dalla Pubblica Amministrazione. In definitiva, siamo sempre più convinti che il Vs. impegno in questo tavolo di discussione **sia meramente formale, circostanza che pare confermata dall'indisponibilità del Vs. comitato tecnico-scientifico a modificare non uno dei punti dei protocolli in discussione**. Abbiamo avviato questo dialogo con Voi animati dalle migliori intenzioni e speranze, ma la situazione ad oggi, dopo la Vs, replica, ci appare del tutto inaccettabile, e riteniamo quindi che della problematica debba essere sollecitamente investito il Parlamento. E' nostra convinzione che l'Ente pubblico, per il ruolo del quale è investito, debba sentir Suo **l'obbligo** di promuovere un rapporto schietto, franco, obiettivo e genuino con il cittadino, rapporto che - possiamo correre il rischio di affermare, confortati dal parere di illustri specialisti - viene dai Vs. protocolli promosso invece in modo del tutto parziale.

Il ns. Ente rimane disponibile per ogni collaborazione si rivelasse utile o necessaria nell'interesse dei minori, ma si riterrà altresì libero di intraprendere qualunque iniziativa volta a garantire una migliore tutela del diritto alla salute di bambini ed adolescenti, esposti dai Vs. protocolli – a ns. avviso - al rischio di un'impropria ed eccessivamente disinvolta medicalizzazione dei propri disagi.

Con i nostri più distinti ossequi,

Luca Poma, Portavoce Nazionale



Comitato "Giù le Mani dai Bambini", ONLUS
Consegna di Farmacovigilanza d'Interesse Nazionale
C.P. 589 - 10121 TORINO CENTRO
C. F. 97650080019
l'Ufficio del Portavoce Nazionale
(Luca Poma)

Qui di seguito una breve e non esaustiva bibliografia scientifica a supporto delle affermazioni sulle quali si basa le nostre prese di posizione circa le carenze dei Vs. interventi di controllo e di tutela:

- Alexander, F. (1984). Psychological aspects of medicine. *Advances*, 1: 53-60
- Armstrong, T. (1997). *The myth of the ADHD child*. New York: Plume Books.
- Ajmone, C. (2006) *New data-base on ADHD, by Osservatorio Italiano Salute Mentale (OISM - Italian Observatory on Mental Health)*
- Barkley, R.A. (1990). *Attention deficit-hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford
- Battle, E.S. & Lacy, B. (1972). A context for hyperactivity in children, over time. *Child Development*, 43, 757-773
- Baumeister, A. & Hawkins, M. (2001). Incoherence of neuroimaging studies of attention deficit/hyperactivity disorder, *Clinical neuropharmacology*, 24:1, 2-10.
- Biederman, J., Munir, K, Knee, D, Habelow, W., Armentano, M, Autor, S, Hoge, S.K., & Waternaux, C. (1986). A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *Journal of Psychiatric Research*, 20, 263-274
- Biederman et al. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728-738
- Bolanos C., Barrot M., Berton O, Wallace Black D., Nestler E. et altri, Dipartimento di Psichiatria e Neuroscienze dell'Università del Texas Bretherton, I (1995). The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. In *Attachment Theory: Social, Developmental and Clinical Perspectives*. S. Goldberg, R. Muir & J. Kerr (Eds.). Hillsdale, NJ: The Analytic Press
- Cameron, J. R. (1977). Parental treatment, children's temperament, and the risk of childhood behavioral problems: I. Relationships between parental characteristics and changes in children's temperament over time. *American Journal of Orthopsychiatry*, 47, 568-576
- Campbell, S. B. (1990). *Behavior Problems in Preschoolers: Clinical and Developmental Issues*. New York: Guilford Press
- Caplan, P. (1996). *They say you're crazy: How the world's most powerful psychiatrists decide who's normal*. Cambridge, MA: Perseus.
- Carey, W. (1998, November 16-18). Is ADHD a valid disorder? Invited address to the National Institute of Health, Consensus Conference on ADHD. Available from William Carey, MD, 511 Walnut Lane Swarthmore, PA 19081-1140.
- Chase, Brown, Carrey e Wilkinson, Dipartimento di Fisiologia e Biopsichiatria dell'Università di Halifax (Canada)
- Commoner, B. (2002). Unraveling the DNA myth: The spurious foundation of genetic engineering. *Harper's*, 304, 39-47
- Consensus "GiùleManidaiBambini" ®, "Internationa Consensus: ADHD and Abuse in the Prescription of Psychopharmaceutical Drugs to Minors", january 2005, redatto dal comitato scientifico permanente del Comitato "GiùleManidaiBambini" ®, coordinamento a cura del prof. Claudio Ajmone, ref. http://www.giulemanidaibambini.org/consensus/consensus_it.html, oppure per la lingua inglese http://www.giulemanidaibambini.org/consensus/consensus_en.html
- Crittenden, P.M. (1995). Attachment and psychopathology. In *Attachment Theory: Social, Development and Clinical Perspectives*. S. Goldberg, R. Muir & J. Kerr (Eds.) Hillsdale, NJ: The Analytic Press
- Deutsch, C.K., Swanson, J.M., Bruell, J.H., Cantwell, D.V. (1982). Over-representation of adoptees in children with attention deficit disorder. *Behavioral Genetics*, 12, 231-238
- Edelbrock et al. (1995). A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36, 775-786
- Everly, G. (1989). *A clinical guide to the treatment of the human stress response*. New York: Plenum Books.
- Frolich, Dopfner, Berner e Lehmkuhl, Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatric
- Galves A., Walker D, Cohen D, Duncan B., Dunlap M., Friedman H., Greening T., Johnson T. B. Karon B. P., Schneider K. J., Simon L., Sliclen R. J., "Debunking the Science behind ADHD ad a Brain Disorder", traduzione a cura della redazione di "GiùleManidaiBambini, 2005
- Gatto, J.T. (2001). *The Underground History of American Education*. Oxford, NY: Oxford Village Press
- Gillis et. Al. (1992). Attention-deficit disorder in reading disabled twins: Evidence for a genetic etiology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 303-315
- Goldberg, S., Muir, R. & Kerr, J. (Eds.)(1995). *Attachment Theory: Social, Developmental and Clinical Perspectives*. Hillsdale, NJ: The Analytic Press

- Goldstein, S. & Goldstein, M. (1998). *Managing attention deficit-hyperactivity disorder in children: A guide to practitioners*. New York: John Wiley & Sons
- Goodman, R. & Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity – II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30(5), 691-709
- Henderson e Fischer, *The American Journal of Cardiovascular Pathology*, USA, 2003
- Herman, J. (2000). *Trauma and Recovery*. New York: Basic Books
- Holmes, J. (1995). "Something there is that doesn't love a wall:" John Bowlby, attachment theory and psychoanalysis. In *Attachment Theory: Social, Developmental and Clinical Perspectives*. S. Goldberg, R. Muir & J. Kerr (Eds.). Hillsdale, NJ The Analytic Press
- Holt, J. (2000). *How Children Fail*. New York: Perseus Books
- Hubbard, R & Wald, E. (1993). *Exploding The Gene Myth*. Boston: Beacon Press
- Jensen, J. Cardello, F. & Baun, M (1996). Avian companionship in alleviation of depression, loneliness and low morale in older adults in skilled rehabilitation units. *Psychological Reports*, 78, 339-348
- Johnson, S.L. & Roberts, J.F. (1995). Life events and bipolar disorder: Implications from biological theories. *Psychological Bulletin*, 117(3), 434-449
- Joseph, J. (2003). *The Gene Illusion: Genetic Research in Psychiatry and Psychology Under The Microscope*. Ross-on-Wye, UK: PCCS Books
- Khan A., Leventhal, R. M., Khan, S. R., & Brown, W. A. (2002). Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 40-45.
- Kohn, A. (2000). *Schools Our Children Deserve: Moving Beyond Traditional Classrooms and "Tougher Standards."* New York: Houghton Mifflin
- Kolb B. et altri, Università di Lethbridge (Canada), Robinson T., Università del Michigan (USA), ricerca finanziata dal National Institute on Drug Abuse (USA)
- Kramer, P.D. *Listening to Prozac*. New York: Penguin
- Kreger, D.W. (1995). Self-esteem, stress and depression among graduate students. *Psychological Reports*, 76, 345-346
- Lambert, N.M. (1982). Temperament profiles of hyperactive children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 52 458-467
- Lambert Nadine e Hartsough Carlyne, *Journal of Learning Disabilities*
- Lambert, N.M. & Harsough, C.S. (1984) Contribution of predispositional factors to the diagnosis of hyperactivity. *American Journal of Orthopsychiatry*, 54 97-109
- Lehmiche, N & Hicks, R. (1995). Relationship of response-set differences in Beck Depression Inventory among undergraduate students. *Psychological Reports*, 76, 15-21
- Leo, J.T. & Cohen, D. (2002). Broken brains or flawed studies? A critical review of ADHD neuroimaging research. *The Journal of Mind and Behavior*, 24, 29-56
- Leonard, G. (1987). *Education and Ecstasy*. Berkeley: North Atlantic Books
- Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, et al.: Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159:122-129.
- Lewis, T. Amini, F & Lannon, R. (2000). *A General Theory of Love*. New York: Random House
- Montiel Nava, Pena, Espina Marines, Ferrer-Hernandez, LopezRubio, Puertas Sanchez e Cardozo Duran, Università di Maracaibo (Venezuela)
- Moll, Hause, Ruther, Rothenberger ed Huether, del Dipartimento di Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza dell'Università di Gottingen (Germania)
- Max, J. E., Amdt, S., Castillo, C. S., Bokura, H., Robin, D. A., Lindgren, S. D., Smith, W. L. Jr., Sato, Y., & Mattheis, P. J. "Attention deficit hyperactivity symptomatology after traumatic brain injury: a prospective study" (*Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37)
- McCutcheon, L. (1995) Further validation of the Self-defeating Personality Scale. *Psychological Reports*, 76, 1135-1138
- Patterson, G.R. (1982) *Coercive Family Process*. Eugene, OR: Castalia
- Pauls, D.L. (1991). Genetic factors in the expression of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Pharmacology*, 1, 353-360
- Pennebaker, J.W. (2000). The effects of traumatic disclosure on physical and mental health; The values of writing and talking about upsetting events. In *Posttraumatic Stress Intervention: Challenges, Issues and Perspectives*. J. Volanti & D. Paton (Eds.)

- Peterson B. S.: "Neuroimaging in child and adolescent neuropsychiatric disorders" (Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 34)
- Rappaport, J. (2003). Comell improves the brain. *Stratiawire.com*, February, 2003
- Robin, A.L., Kraus, D, Koepke, T. & Robin, R.A. (1987). *Growing up hyperactive in single versus two-parent families*. Paper presented at the 95th annual convention of the American Psychological Association, New York
- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L. & Diamond, M.C. (1972). Brain changes in response to experience. *Learning and Memory*, 8: 294-300
- Ross, D.M. & Ross, S.A. (1982). *Hyperactivity: Current issues, research and theory* (2nd Ed. New York: Wiley & Sons
- Randa A. El-Zein, Matthew J. Hay, Mirtha S. Lopez, Melissa L. Bondy, Debra L. Morris, Sherif Z. Abdel-Rahman e Marvin S. Legator (University of Texas, Medical Branch) Safer, D.J. (1973). A familiar factor in minimal brain dysfunction. *Behavioral Genetics*, 3, 175-186
- Sami Timimi and 33 coendorsers, Clinical Child and Family Psychology Review, Vol. 7, No. 1, March 2004 , "A Critique of the International Consensus Statement on ADHD"
- Sameroff, A.J. & Chandler, M.J. (1975). Reproductive risk and the continuum of caretaker causality. In *Review of Child Development Research*, Vol. 4. F. B. Horowitz (Ed). Chicago: University of Chicago Press
- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R., Karron, M. et.al. (1996) Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(2): 109-113
- Seligman, M. (1975). *Helplessness: On Depression, Development and Death*. San Francisco: Freeman
- Selye, H. (1974). *Stress Without Distress*. Philadelphia: J.B. Lippincott
- Sherman, D.K., Iacono, W.G. & McGue, M.K. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: A twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(6), 745-753
- Thomas A. & Chess, S. (1977). *Temperament and Development*. New York: Brunner-Mazel
- van der Kolk, B., McFarlane, A. & Weisath, L (Eds) (1996). *Traumatic Stress*. New York: Guilford
- Willerman, L. (1973). Activity level and hyperactivity in twins. *Child Development*, 44, 388-293
- Zametkin, A. J., Ernst, IA., & Silver, R.: "Laboratory and diagnostic testing in child and adolescent psychiatry: a review of the past 10 years" (Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 37)