

*Prof. Emilia COSTA
Psichiatra
1^ Cattedra di Psichiatria presso l'Università di Roma "La Sapienza"
Primario di Psicologia Clinica e Psicofarmacologia presso il Policlinico Umberto I° di Roma
Perito del Tribunale di Roma
Piazza Passo dei Pordoi, 7 – 00135 Roma
emilia.costa@uniroma1.it*

*Prof. Claudio AJMONE
Psicologo Psicoterapeuta
Fondatore dell'Osservatorio Italiano per la Salute Mentale
Membro dell'Associazione Europea di Psicoanalisi
Via Cimarosa, 95 – 10154 Torino
claudio.ajmone@fastewebnet.it*

Oggetto: relazione tecnico-scientifica e pareri statistico-comparativi sulla Sindrome da Iperattività e Deficit dell'Attenzione (denominata "ADHD") e sul trattamento dei minori con i farmaci psicoattivi a base di metilfenidato (Ritalin®) ed atomoxetina (Strattera®). Documento redatto a titolo di prestazione volontaristica, su richiesta del Comitato d'interesse nazionale "Giù le Mani dai Bambini"®

Nella presente relazione si ritiene opportuno evidenziare in primo luogo che - da un punto di vista strettamente scientifico - sono tuttora oggetto di dibattito i seguenti temi:

- 1 - se il comportamento disfunzionale denominato "ADHD" (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ovvero Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività) possa o meno essere definito come una sindrome;**
- 2 se molecole come il medilfenidato (nome commerciale Ritalin®) e l'atomoxetina (nome commerciale Strattera®) possano o meno essere utilizzate con sicurezza ed efficacia per il trattamento di tale supposta sindrome "ADHD";**
- 3 se - in ordine a quanto in disamina nei punti (A) e (B) - sia attualmente pienamente realizzata in Italia la necessità della salvaguardia dell'incolumità psicofisica dei minori, ribadita dalla legislazione internazionale vigente sui diritti umani che tutela dalle speculazioni commerciali e dall'uso improprio di farmaci, con particolare riguardo a quelli psicoattivi.**

QUESITO N° 1 - Se l'ADHD possa essere definita una sindrome.

Il comportamento disfunzionale noto come "ADHD" è costituito da una serie di atteggiamenti comportamentali afferenti a tre categorie: disattenzione, iperattività ed impulsività, che di seguito elenchiamo.

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:

Disattenzione

(a) spesso non riesce a prestare attenzione ai particolari o commette errori di distrazione nei compiti scolastici, sul lavoro, o in altre attività

(b) spesso ha difficoltà a mantenere l'attenzione sui compiti o sulle attività di gioco

- (c) spesso non sembra ascoltare quando gli si parla direttamente
- (d) spesso non segue le istruzioni e non porta a termine i compiti scolastici, le incombenze, o i doveri sul posto di lavoro (non a causa di comportamento oppositivo o di incapacità di capire le istruzioni)
- (e) spesso ha difficoltà a organizzarsi nei compiti e nelle attività
- (f) spesso evita, prova avversione, o è riluttante ad impegnarsi in compiti che richiedono sforzo mentale protratto (come compiti a scuola o a casa)
- (g) spesso perde gli oggetti necessari per i compiti o le attività (per es. giocattoli, compiti di scuola, matite, libri, o strumenti)
- (h) spesso è facilmente distratto da stimoli estranei
- (i) spesso è sbadato nelle attività quotidiane

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:

Iperattività

- (a) spesso muove con irrequietezza mani o piedi o si dimena sulla sedia
- (b) spesso lascia il proprio posto a sedere in classe o in altre situazioni in cui ci si aspetta che resti seduto
- (c) spesso scorrazza e salta dovunque in modo eccessivo in situazioni in cui ciò è fuori luogo (negli adolescenti o negli adulti, ciò può limitarsi a sentimenti soggettivi di irrequietezza)
- (d) spesso ha difficoltà a giocare o a dedicarsi a divertimenti in modo tranquillo
- (e) è spesso "sotto pressione" o agisce come se fosse "motorizzato"
- (f) spesso parla troppo

Impulsività

- (g) spesso "spara" le risposte prima che le domande siano state completate
- (h) spesso ha difficoltà ad attendere il proprio turno
- (i) spesso interrompe gli altri o è invadente nei loro confronti (per es. si intromette nelle conversazioni o nei giochi)

B. Alcuni dei sintomi di iperattività-impulsività o di disattenzione che causano compromissione erano presenti prima dei 7 anni di età.

C. Una certa menomazione a seguito dei sintomi è presente in due o più contesti (per es. a scuola o al lavoro, e a casa).

D. Deve esservi una evidente compromissione clinicamente significativa del funzionamento sociale, scolastico, o lavorativo.

E. I sintomi non si manifestano esclusivamente durante il decorso di un *Disturbo Generalizzato dello Sviluppo*, di *Schizofrenia*, o di un altro *Disturbo Psicotico*, e non risultano meglio attribuibili ad un altro disturbo mentale (per es. *Disturbo dell'Umore*, *Disturbo d'Ansia*, *Disturbo Dissociativo*, o *Disturbo di Personalità*).

Precisato quanto sopra ai fini di un corretto inquadramento della presunta sindrome, molti addetti ai lavori ritengono questa sintomatologia troppo vaga, operazionalmente mal definita, e ritengono altresì che i criteri e l'iter diagnostico non siano in linea con la prassi medica e scientifica. È noto che quando la scienza non dà risposte certe gli addetti ai lavori esprimono le loro convinzioni ed orientamenti con un "documento di consensus" (o "Consensus"), dal quale emergono le linee guida utili per procedere nel migliore dei modi: come per le sentenze della Suprema Corte di Cassazione, in scienza un Consensus "*non fa legge ma fa giurisprudenza*". In merito a questa materia, il 2005 è stato un anno molto particolare, in quanto sono stati promossi ben due "consensus" internazionali sull'ADHD, entrambi molto significativi sia per il numero che per la tipologia dei firmatari.

Il primo è stato promosso dall'Italia, a cura del Comitato "Giù Le Mani Dai Bambini"® (vedi www.giulemanidaibambini.org), composto da centoventi enti pubblici e privati consorziati (tra le quali ASL, Università, ospedali, associazioni di categoria, ordini professionali dei medici, etc), nell'ambito di una più ampia campagna di sensibilizzazione e farmacovigilanza per l'età pediatrica che dà voce ad oltre 230.000 "addetti ai lavori" tra medici e specialisti. Presentato all'Ospedale San Giovanni Battista "Molinette" di Torino, terzo polo ospedaliero italiano, ed anch'esso membro del Comitato e co-promotore di questa campagna di farmacovigilanza, il documento è denominato "*Consensus internazionale: Adhd ed abuso nella prescrizione di psicofarmaci ai minori*" (1).

Il secondo è stato promosso in Argentina, in ambito accademico-universitario, ed è denominato "*Consensus di esperti del settore della salute in riferimento alla cosiddetta 'Sindrome da deficit di attenzione con o senza iperattività'*", ed è indirizzato al Ministro della salute dell'Argentina (2). In entrambi i Consensus, la nosografia dell'ADHD è contestata per l'inconsistenza scientifica, per la diagnostica carente, e per l'orientamento strettamente terapeutico-farmacologico che essa ad oggi di fatto implica.

La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nega che ci siano basi scientifiche per sostenere l'esistenza di una patologia dell'attenzione, invalidando così la nosografia della Sindrome da Iperattività e Deficit di Attenzione (ADHD) come codificata dal DSM, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, redatto dall'American Psychiatric Association, associazione americana di stampo privatistico, che è correntemente e largamente utilizzato come una vera e propria "bibbia" per effettuare la diagnosi (3) anche in Italia. Per quanto in questo articolo (3) l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) italiano si sforzi di minimizzare le differenze e massimizzare le affinità, resta il fatto che l'OMS disconosce la nosografia di Deficit di Attenzione (AD) e vincola la diagnosi di "Ipercinesia" alla simultanea presenza della iperattività, impulsività e disattenzione; inoltre nel caso di presenza di altre patologie scatta il meccanismo dell'esclusione.

Il 29 Settembre 2000, lo Psichiatra americano Peter Breggin, esperto sull'ADHD di chiara fama internazionale e direttore dell'International Center for the Study of Psychiatry and Psychology (ICSPP), dichiarava al "Committee on Education and the Workforce" del Parlamento USA, nella sua deposizione giurata (4):

"È importante per la Commissione Educativa capire che la diagnosi di ADHD è stata sviluppata con lo specifico scopo di giustificare l'uso di psicofarmaci per controllare il comportamento dei bambini in classe. Il contenuto della diagnosi nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders del 1994 dei Disturbi Mentali dell'American Psychiatric Association mostra che è specificamente mirato a sopprimere i comportamenti indesiderati in classe... Ancora una volta, la diagnosi stessa, formulata in molte decadi, non lascia dubbi in merito al suo scopo: ridefinire il comportamento dirompente in classe in una malattia. Lo scopo finale è giustificare l'uso della medicazione per sopprimere o controllare i comportamenti. I sostenitori dell'ADHD e medicine stimolanti hanno affermato che l'ADHD è associato con modifiche nel cervello. Di fatto, il rapporto della Consensus Development Conference del NIH (1998) e dell'American Academy of Pediatrics (2000) sull'ADHD, hanno confermato che non ci sono basi biologiche note per l'ADHD".

Il neurologo americano Fred Baughman è uno scienziato di fama (che ha anche scoperto delle nuove malattie), insignito dell'Upton Sinclair Awards nel 2006, membro del comitato scientifico della campagna "Giù le Mani dai Bambini"®, ed è considerato essere uno dei più autorevoli esperti a livello internazionale sull'ADHD: nella sua deposizione del 23 marzo 2006, presso il Comitato Consultivo Psicofarmacologico della Food And Drug Administration (FDA) degli USA - ente deputato a controllare ed autorizzare la commercializzazione dei farmaci - dichiarava (5):

"La realtà è che non c'è una malattia (obiettiva anormalità = malattia) come l'ADHD. E' invenzione, un disturbo fasullo, una illusione. Stando così le cose, i bambini che ricevono tali diagnosi sono normali/senza alcuna malattia, e dare loro farmaci per l'ADHD, o qualsiasi altro psicofarmaco, non è trattamento, ma avvelenamento. Appena il Ritalin o altri psicofarmaci incominciano a scorrere nei loro corpi, essi diventano per la prima volta, fisicamente, neurologicamente e biologicamente anormali"

In un articolo del 2004, che è la prima e più articolata risposta su basi scientifiche di un gruppo autorevole di 34 accademici e professionisti all'International Consensus Statement on ADHD (Barkley R. et al. 2002, Clinical Child and Family Psychology Review, 5, 89– 11) d'impostazione decisamente biopsichiatrica e pro-farmaco, si afferma comunque (6):

"Le prove non sostengono la conclusione che l'ADHD identifichi un gruppo di bambini sofferenti di un comune e specifico disturbo neurobiologico. Non sono stati rilevati indicatori cognitivi, metabolici e neurologici dell'ADHD e così non esiste un test medico per questa diagnosi".

Infine, il 16 novembre 2006 la campagna nazionale "Giù le Mani dai Bambini"® invia al Ministro della Salute Sen. Livia Turco un documento denominato "Lettera di raccomandazioni alle Istituzioni sul protocollo diagnostico-terapeutico dell'ADHD" che risulta essere la più articolata analisi di merito mai redatta in lingua italiana. Il tema dell'insostenibilità della tesi dell'ADHD come malattia viene trattato a più riprese e da diverse angolature. Il documento è stato validato dall'autorevole comitato scientifico di questa campagna (7).

La tesi che l'ADHD sia una malattia caratterizzata da deficit nell'attenzione, delle facoltà esecutive, impulsività e iperattività, è contestata anche da una ricerca del dott. Claudio Ajmone, psicoterapeuta, fondatore dell'Osservatorio Italiano sulla Salute Mentale, che elenca ben 218 patologie e condizioni che "mimano" l'ADHD (ovvero presentano gli stessi identici sintomi...pur non essendo Adhd!), un listato che non è considerato definitivo. Il database con le ricerche scientifiche che legittimano questo listato è così presentato dall'autore (8):

"La comorbilità è a volte una contraddizione che scaturisce dalla iper-classificazione del DSM/ICD e non rappresenta sempre una reale aggregazione di entità cliniche. In ambito psichiatrico è caratterizzata da un'alta percentuale di comorbilità e dalla medesima sintomatologia; questo rende difficile e a volte impossibile la diagnosi differenziale. Nell'ambito delle patologie fisiche si ha un'alta percentuale di comorbilità e sintomi diversi. La comune affermazione che l'ADHD/DDAI sia caratterizzato da deficit di attenzione sostenuta e focalizzata, delle facoltà esecutive, da impulsività e iperattività, è smentita dalle ricerche qui raccolte che evidenziano come questi fattori siano comuni alle più svariate condizioni cliniche, per questo motivo sono variabili che non le caratterizzano; piuttosto appaiono come dei naturali e aspecifici sottoprodotti della sofferenza psicofisica che compromettono seriamente lo sviluppo e l'adattamento sociale delle persone. Ne consegue che il disordine da deficit di attenzione-iperattività è una nosologia psichiatrica che non ha fattori che la caratterizzino e la giustifichino sul piano scientifico"

La tesi sostenuta in questi documenti è che si facesse una diagnosi differenziale accurata rispetto alle malattie fisiche elencate tra le patologie e condizioni che "mimano" l'ADHD, non ci sarebbero semplicemente più diagnosi di Adhd, in quanto i sintomi dell'Adhd sono sempre riconducibili ad altre reali malattie: se da questo elenco infatti togliamo i sintomi rispetto i quali sovente gli psichiatri fanno diagnosi di comorbilità, restano comunque 181 casi di patologie mediche e condizioni sfavorevoli che "mimano" l'ADHD. Nonostante ciò, nel "Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il registro nazionale Adhd" (35), redatto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Dipartimento

del Farmaco, e dall'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), e rivisto in data 22 marzo 2007 (il documento ufficiale a cui i neuropsichiatri infantili - i soli abilitati a fare questa diagnosi - che operano nei centri territoriali per l'ADHD, devono attenersi per l'iter diagnostico), non è prevista alcuna diagnosi differenziale (!). Le "Linee-guida per la diagnosi e la terapia farmacologica del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva" (9), elaborate dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (SINPIA), nel 2002, che sono da considerarsi meramente indicative in quanto non redatte da un ente pubblico, prevedono, nella tabella 2 delle stesse, la diagnosi differenziale per solo 8 patologie fisiche e disturbi neurologici (su 181):

- disturbi sensitivi (sordità deficit visivo)
- effetti indesiderati di farmaci (antistaminici, betaagonisti, benzodiazepine, fenobarbital)
- epilessia
- patologie tiroidee
- ascessi, neoplasie del lobo frontale
- trauma cranico
- abuso di sostanze
- intossicazione da piombo

Ciò implica un'elevata probabilità di errore diagnostico e la mancanza dei requisiti minimi di sicurezza per la salute dei minori.

E' assodato nella letteratura psichiatrica che i bambini diagnosticati con ADHD hanno una comorbidità con altre patologie psichiatriche di circa il 75-80%, dato questo che ha portato molti esperti ad asserire che questa nosografia non è in grado di discriminare adeguatamente i problemi mentali dei minori. Nel citato database si trovano conferme di percentuali di comorbidità talmente alte da far dubitare sia possibile fare questo tipo di diagnosi: disabilità di apprendimento 94% (10), disturbi pervasivi dello sviluppo 85% (11), ansia - depressione 70% (12), psicosi 99,3% (13), sindrome di Tourette 100% (14), ossessioni-compulsioni 78,5% (15), disordine oppositivo provocatorio - disordine di sviluppo - della coordinazione 87% (16), comportamento distruttivo 100% (17).

Nel 2002, il dr. Mary Ann Block, medico osteopatico, ha dichiarato nella sua testimonianza giurata davanti al *Committee on House Government Reform* del Texas:

"Ho visto e curato migliaia dei bambini dappertutto negli Stati Uniti, che precedentemente erano stati etichettati ADHD ed erano stati trattati con psicofarmaci anfetaminici. Facendo un'anamnesi completa e facendo a questi bambini un esame fisico completo così come test di laboratorio e test per l'allergia, ho trovato costantemente che questi bambini non hanno l'ADHD, ma invece hanno allergie, problemi dietetici, carenze nutrizionali, problemi alla tiroide e difficoltà di apprendimento che stanno causando i loro sintomi. Tutti questi problemi medici ed educativi possono essere trattati, permettendo al bambino di stare adeguatamente a scuola e nella vita, senza essere drogato." (46)

Il più autorevole Consensus sull'ADHD promosso negli USA, con riguardo al coinvolgimento delle istituzioni più accreditate e degli esperti più autorevoli, ebbe luogo nel 1998, e fu sponsorizzato dalle seguenti istituzioni:

- National Institute of Mental Health;
- National Institute on Drug Abuse;
- Office of Medical Applications of Research;

e co-sponsorizzato da:

- National Institute of Environmental Health Sciences
- National Institute of Child Health and Human Development
- Food and Drug Administration
- Office of Special Education Programs, U.S. Department of Education

William B. Carey, Dottore in Medicina, Professore clinico di Pediatria presso la Scuola di Medicina dell'Università della Pennsylvania, Direttore della Divisione di Pediatria Comportamentale di Pediatria Generale dell'Ospedale dei Bambini di Philadelphia, uno dei maggiori esperti internazionali di sviluppo comportamentale dei minori, affermò in quella sede (18):

“I sintomi dell’ADHD non sono chiaramente distinguibili da normali variazioni temperamentali...Si assume che i comportamenti dell’ADHD siano largamente o totalmente ascrivibili ad anormale funzionamento del cervello. Il DSM IV non dice questo, ma lo fanno i libri di testo e le riviste. Alcuni preliminari studi di immagine cerebrale mostrano contrastanti differenze in bambini con la diagnosi di ADHD, ma non c’è la prova che siano deviazioni. Sappiamo che diversi danni cerebrali quali l’avvelenamento da piombo, la sindrome alcolica fetale, e basso peso alla nascita possono portare ad un’accresciuta attività e diminuito span attentivo. Alcune linee di evidenza contrastano con questo supposto collegamento per l’ADHD: (1) Nessun modello costante di alta attività o disattenzione è vista in bambini con danno cerebrale certo, (2) Nessun coerente marcatore neurologico strutturale, funzionale, o chimico è trovato con la diagnosi corrente di ADHD (Cantwell, 1996), (3) d’altra parte, differenze nel funzionamento del cervello sono state dimostrate in bambini sani con normali variazioni temperamentali (esempio, differenze di elettroencefalogramma frontale). Perciò, è necessaria la prova che qualsiasi differenza ai test dimostrata con la diagnosi di ADHD è il segno di un disturbo e non solo una predisposizione temperamentale...I criteri del DSM-IV per l’ADHD descrivono solo i comportamenti del bambino e richiedono che il bambino abbia problemi a casa, scuola e così via. I diversi contributi situazionali al problema sono tipicamente ignorati. Eppure, ci sono indicazioni che l’ambiente può produrre o almeno peggiorare (Biederman, Milberger, Faraone, et al. 1995) i sintomi di ADHD... Quello che ora è più sovente descritto come ADHD negli Stati Uniti sembra essere un set di variazioni comportamentali normale che qualche volta conducono a dissonanti interazioni ambientali. Questa discrepanza lascia incerta la validità del costrutto”

E nel merito dell’affidabilità dei test diagnostici per l’ADHD, lo stesso Carey afferma ancora:

“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, e non sarà la sola istituzione di un Registro che risolverà la questione”.

Ma dubbi circa la “consistenza” di questa sindrome sono stati senza possibilità di equivoco espressi anche da autorevolissimi psichiatri italiani, non certo accusabili di “avversione” verso le cure a base di molecole psicoattive.

Anche Emilia Costa, titolare della 1° Cattedra di Psichiatria dell’Università di Roma “La Sapienza”, e co-redattrice del presente parere, ha recentemente dichiarato:

“...parlando di disturbi del comportamento, ed in particolare di sindromi quali ad esempio il deficit di attenzione e iperattività (ADHD), siamo più che altro di fronte ad una “moda” ed a diagnosi spesso inconsistenti e vaghe. Queste diagnosi, così come vengono oggi semplicisticamente erogate, non sono opportune e potrebbero anche provocare gravi danni; inoltre il Registro per la monitoraggio dei bambini in terapia di per se servirà a poco, se non si rivedranno completamente tutti i protocolli: cambierà qualcosa se andremo ad iscrivere in un Registro bambini che a monte non sarebbero dovuti essere sottoposti a terapia a base di Ritalin?”

Una riduzione del 10% del volume del cervello nei bambini diagnosticati con ADHD è stata riscontrata con la metodica dell’immagine cerebrale, e si è sostenuto che rappresenti un marcatore biologico fenotipico a sostegno dell’esistenza di un’anomalia genotipica, anche se è altrettanto noto nella letteratura che gli psicostimolanti causano essi stessi una riduzione del volume del cervello. Una rassegna critica di queste ricerche è stata fatta nel 2004 (19) dai professori David Cohen della *Florida International University* e membro del comitato scientifico della campagna “Giù Le Mani Dai Bambini”®, e Jonathan Leo del *Lake Erie College of Osteopathic Medicine Bradenton*. La rassegna include anche una critica alla più famosa ricerca in questo settore: Castellanos, F.X. Lee, P.P. Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., and Clasen, L.S. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with

attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740–1748. Gli autori individuano in tutte queste ricerche carenze tali da inficiarne la validità, carenze che hanno a che vedere con il mancato controllo di variabili cruciali per valutare il volume del cervello quali l'età, l'altezza e il peso dei soggetti, il fatto che abbiano assunto fino a poco tempo prima psicostimolanti, l'omissione dei dati relativi ai trascorsi di medicalizzazione dei soggetti, etc.

La tesi che l'ADHD sia causato da squilibri chimici dei neurotrasmettitori fu contestata da Rapoport JL et altri fin dal lontano 1978, come segue (20):

“L'effetto comportamentale, cognitivo ed elettrofisiologico di una sola dose di destroamfetamina (0.5 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo) o placebo fu esaminato in 14 ragazzi prepuberali normali (età media, 11 mesi di 10 anni) in uno studio doppio-cieco. Quando l'amfetamina fu data, il gruppo mostrò un calo marcato nell'attività motoria e tempo di reazione e prestazione migliorata su prove cognitive. La somiglianza della risposta osservata in bambini normali con quella riportata in bambini con "iperattività" o minimo danno cerebrale getta dubbi sui modelli patofisiologici di minima disfunzione cerebrale che presume che bambini con questa sindrome abbiano una risposta clinicamente specifica o "paradossale" agli stimolanti”

Il già citato dott. Peter Breggin, definisce la teoria dello squilibrio chimico come segue (21):

“...la nozione di squilibrio chimico nel cervello dei bambini diagnosticati con ADHD è speculazione selvaggia. Intanto sappiamo con certezza che ogni bambino trattato con uno stimolante soffrirà di squilibri biochimici multipli indotti dai farmaci”

Dodici medici specializzati in psicologia e psichiatria, membri autorevoli dell'International Center for the Study of Psychiatry and Psychology (ICSPP) e dell'American Psychological Association (APA), alcuni dei quali sono sottoscrittori del Consensus della campagna “Giù Le Mani Dai Bambini”, contestano con argomentazioni di alto profilo scientifico al dr. Alice Rubenstein, membro dell'American Psychiatric Association e consulente della Celltech Pharmaceuticals, i contenuti di una brochure in merito alle basi neurochimiche ed “ereditarie” dell'ADHD. Essi affermano infatti (22):

“...per quanto l'AD/ADHD possa essere comunemente considerata una 'anormalità neurochimica', non ci sono prove scientifiche per sostenere questa tesi...Poiché quest'argomentazione è riferita a delle correlazioni e poiché il cervello è un organo vivente e funzionante, che reagisce costantemente agli stimoli mediante complessi cambiamenti neurochimici e di altro tipo, è altrettanto (se non maggiormente) possibile che le dinamiche biologiche siano il risultato di un'interazione di emozioni, pensieri, intenzioni e comportamento sperimentati dagli individui diagnosticati...Chiamare l'ADHD una "anormalità neurochimica" con "cause biologiche" significherebbe che questo non abbia a che fare con il modo in cui il bambino pensa, sente, reagisce, comprende, percepisce, riorganizza e reagisce. Implica invece che i comportamenti non siano sotto il controllo del bambino o di chi entra a far parte del mondo del bambino e che questi non abbiano nulla a che vedere con il modo in cui il bambino scopre e organizza il significato di quel mondo...C'è una serie di ricerche intente a dimostrare che questo disordine è essenzialmente risultato di fattori genetici. La maggior parte di queste ha utilizzato studi che paragonano il tasso di corrispondenza di tale disordine fra gemelli monozigoti e gemelli dizigoti...Tutte queste ricerche sono basate sull'assunto che gemelli monozigoti e dizigoti siano cresciuti in ambienti identici. Tale assunto è sbagliato. Come ha spiegato Jey Joseph (2003)...Le scoperte di influenze genetiche sul comportamento sono confutate dal fatto che i geni dirigono la sintesi proteica, ma che la sintesi proteica può essere distorta da fattori ambientali come lo stress, un trauma e la mancanza di attenzione da parte dei genitori (Hubbard & Wald, 1993)...Pur senza considerare questi notevoli fattori di contaminazione e ostacolo agli esperimenti, la ricerca sui fattori genetici dell'ADHD è valida per non oltre il 50% del campione...Ricerche sulle dinamiche di attaccamento ai genitori e dei traumi dimostrano la profonda influenza del rapporto genitore-bambino nei primi mesi di vita sulla salute mentale degli individui (Holmes, 1995; Bretherton, 1995; Crittenden, 1995; Lewis, Amini & Lannon, 2000; Herman, 2000; van der Kolk, McFarlane & Weisath, 1996). Nessuna delle ricerche sull'incidenza dell'ADHD nelle famiglie ha posto attenzione a questi fattori fondamentali”

Nel 2002, “The Brain Foundation Netherlands” è stata condannata per pubblicità ingannevole dalla “Commissione Olandese sui codici pubblicitari”, per aver dichiarato che l'ADHD è una disfunzione

cerebrale congenita e può avvalersi su risultati della ricerca scientifica ed articoli scientifici riguardanti le cause dell'ADHD. Tuttavia le informazioni presentate dal querelato non hanno fornito sufficienti prove per provare che l'ADHD è una "disfunzione cerebrale congenita", né la documentazione prodotta attesta inequivocabilmente ed univocità di opinioni scientifiche circa questo disturbo (23).

Non esiste alcun test clinico in grado di misurare direttamente i livelli di concentrazione dei neurotrasmettitori nel cervello delle persone: questa analisi è possibile solo post-mortem (l'analisi dei loro metaboliti, prodotti intermedi o finali delle reazioni chimiche del metabolismo presenti nei liquidi organici, è infatti una misura indiretta ma non del tutto corretta).

Secondo il già citato autorevole psichiatra Peter Breggin, la distinzione che viene fatta tra effetti collaterali e benefici che un farmaco produce è irrealistica, in quanto i presunti "benefici" coincidono spesso con gli effetti collaterali, i quali inducono cambiamenti deleteri nelle persone e spesso coinvolgono ogni aspetto del loro essere, rendendole socialmente più accettabili. Scambiare gli effetti collaterali dei farmaci per benefici terapeutici è da lui codificato come uno "pseudo-beneficio". Un bambino che assuma uno psicostimolante diventerà molto ordinato, e si impegnerà in ogni compito che gli verrà affidato, rifacendolo più volte per arrivare ad un risultato sempre migliore: questo viene interpretato come un miglioramento, ma in realtà è appunto uno pseudo-beneficio, in quanto è il risultato dell'instaurarsi di un comportamento ossessivo-compulsivo causato da una compromissione neurologica indotta dal farmaco. Questo è un effetto collaterale frequente (51%). Una sola dose di stimolante causa un'ossessiva iper-focalizzazione nel 42% dei bambini, ed essi sono a volte incapaci di terminare il compito loro assegnato (cfr. Solano e Wender in Breggin, 21).

La seguente tabella mostra i più comuni pseudo-benefici (21) (traduzione a cura dell'OISM - Osservatorio Italiano Salute Mentale)

Tabella II: Effetti nocivi degli stimolanti comunemente considerati terapeutici o benefici in bambini con diagnosi di ADHD

Ossessivi-Compulsivi	Ritiro Sociale	Soppressivi comportamento
Compulsiva persistenza in attività senza scopo (comportamento stereotipato o perseverativo)	Socialmente appartato e isolato.	Sottomesso in ambienti strutturati, socialmente inibito, passivo e sottomesso.
Incremento di comportamenti ossessivi-compulsivi (es. rifare lavori senza fine in modo inefficace).	Comportamento sociale generale smorzato.	Triste, sottomesso, apatico, letargico, indolente, torpido, intontito, stanco.
Rigidità mentale (perseverazione cognitiva)	Ridotta comunicazione o socializzazione.	Mite, emotivamente piatto, senza umore, senza sorriso, depresso, triste con frequenti pianti.
Pensiero inflessibile.	Ridotta sensibilità verso i genitori e altri bambini.	Mancanza di iniziative o spontaneità, curiosità, sorpresa o gioia.
Eccessiva meticolosità o concentrazione.	Incremento giochi solitari e diminuzione globale del gioco.	

Modificato da Breggin (1999 b&c), ristampato con il permesso di Springer Publishing Co. Riferimento a 20 prove cliniche riportate in Breggin (1999 b&c).

CONCLUSIONI relative al punto 1

L'uso di un farmaco è legittimato dall'esistenza di una malattia per la quale è stato testato quale cura. Ogni altro uso è improprio. Da quanto fin qui esposto emerge che non vi sono prove scientifiche certe che dimostrino che l'ADHD è una malattia. Nessun fenotipo o genotipo è stato individuato con certezza. Prove basate sull'evidenza indicano che gli psicofarmaci hanno lo stesso effetto sia su bambini sani che su bambini diagnosticati con ADHD (60).

Ad ulteriore conferma di ciò evidenziamo che:

- lo stesso Manuale Statistico Diagnostico, Testo Rivisto, dell'American Psychiatric Association (FDA), DSM-IV-TR, pubblicato nel 2000, alle pagine 88-89, dichiara:

"Non ci sono tests di laboratorio, valutazioni neurologiche, o valutazioni dell'attenzione che siano state stabilite come diagnostiche nella valutazione clinica del Disordine da Deficit di Attenzione/ Iperattività. Tests che richiedono impegno nell'elaborazione mentale è stato notato risultare anormali nei gruppi degli individui con Disordine da Deficit di Attenzione/ iperattività rispetto ai pari, ma questi tests non sono di dimostrata utilità quando uno cerca di determinare se un individuo particolare ha il disordine. Ancora non è noto quali deficit cognitivi fondamentali sono responsabili di tali differenze di gruppo "

...e ancora...

Nel DSM-IV, nell'introduzione a pagina xxi (APA, 1999), sotto la definizione di Disordine Mentale, è scritto:

"Anche se questo volume è intitolato Manuale Statistico Diagnostico dei Disordini Mentali, il termine disturbo mentale sfortunatamente implica una distinzione fra i disordini 'mentali' ed i disordini 'fisici' che è un anacronismo riduzionista del dualismo corpo/mente. Una convincente letteratura documenta che c'è molto di 'fisico' nei disordini 'mentali' e molto "mentale" nei disordini 'fisici'."

- la medesima affermazione di cui sopra è contenuta nella conclusione finale del NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, November 16–18, 1998 (18);
- la più prestigiosa rivista psichiatrica americana *Clinical Psychiatric News*, in un articolo a firma di *Carl Sherman*, si afferma (47):
"Il DSM non ha mai incluso una definizione dettagliata utile quale criterio per decidere cos'è, o non è, un disordine mentale."

Inoltre, la dizione "l'eziologia di questa sindrome [ADHD] è sconosciuta" è adottata da:

- lo stesso produttore dello psicofarmaco (Novartis ©) nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" del metilfenidato (Ritalin ®) redatto per gli addetti ai lavori;
- Eli Lilly ©, nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" dell'atomoxetina (Strattera®) redatto per gli addetti ai lavori;
- Food and Drug Administration (FDA)
- Drug Enforcement Administration (DEA)
- National Institute of Mental Health (NIMH), che ha dichiarato quanto sopra in occasione di una deposizione giurata del suo rappresentante Dr. Richard Nakamura davanti al "Committee on Government Reform, United States House of Representatives" (USA);
- Consensus di Torino, maggio 2005.

L'asserzione che «non vi sono test di laboratorio confermati come diagnostici per il Disordine del Deficit d'Attenzione/Iperattività», secondo il principio aristotelico della non contraddizione, dovrebbe portare alla logica conseguenza che non è possibile fare questa diagnosi. Ed è questo che noi sosteniamo in questa sede. L'inconsistenza della tesi dell'ADHD come malattia, emerge anche dalla eccessiva variabilità

statistica delle indagini epidemiologiche, come si vede da questi dati tratti dal protocollo diagnostico dell'ISS (35)

“In Italia, uno studio condotto in due regioni del centro su un campione di 232 bambini ha evidenziato una prevalenza del 3.6%, in base alla presenza di almeno 8 criteri maggiori del DSM III R. Un ulteriore 6.9% era un caso potenziale. Lo studio, condotto nelle scuole di Firenze e Perugia, nel 1993, ha individuato 9 casi su 250 bambini esaminati. Lo studio del 1998, con i pediatri della città di Torino, ha dato una prevalenza del 2,52%. In questo caso la popolazione era di 47,781 assistiti e sono stati individuati 1.203 casi. Uno studio del 2002, in Friuli Venezia Giulia, su 64.800 bambini è risultato suggestivo per ADHD in 280 casi con una prevalenza dello 0,43%. A Roma sono stati condotti due studi, nel 1999 e nel 2003. Nel primo la prevalenza è stata del 1,51% (12 casi su 794 bambini esaminati), nel secondo la prevalenza è stata dello 0,91% (23 casi su 2.511 bambini). Questi due studi sono stati condotti dai pediatri di libera scelta. Lo studio di Cesena del 2003, condotto dai Servizi territoriali su una popolazione di 11.980 soggetti di età compresa tra 7 e 14 anni, ha dato una prevalenza di ADHD del 1.1% (131 casi)”

Ma chi fa veramente la diagnosi di ADHD?

In ogni specialità medica la diagnosi la perfeziona un medico, mentre invece per l'ADHD nell'iter diagnostico genitori ed insegnanti hanno un ruolo e un peso tale da condizionare il giudizio del medico e dello psicologo, poiché solo loro compilano le scale di valutazione in cui si evidenziano i sintomi (comportamenti) patogeni, che devono durare da almeno sei mesi, atto questo di fondamentale e imprescindibile importanza per il perfezionamento della successiva diagnosi.

Lo psichiatra può fare la diagnosi differenziale e scoprire, ad esempio, che non è ADHD, ma un'intossicazione da piombo la quale “mima” l'ADHD, ma in questo caso ha fatto una diagnosi di intossicazione e non di ADHD. Può fare una diagnosi di comorbidità e scoprire che ha, ad esempio, anche il disordine oppositivo-provocatorio, ma anche in questo caso fa una diagnosi “altra” rispetto all'ADHD. Può invalidare la diagnosi di ADHD, in quanto le osservazioni coincidono con l'insorgenza e il perdurare di un altro disordine mentale, ad esempio d'ansia, ma anche in questo caso fa una diagnosi differente rispetto all'ADHD. Può anche invalidarla se non c'è concordanza tra le osservazioni del genitore e dell'insegnante, ma in questo caso non perfeziona alcun atto diagnostico. E poi assodato nella letteratura scientifica che a poco serve portare i bambini dallo psichiatra, in quanto in quella circostanza essi si comportano quasi sempre bene. E' anche assodato che i test mirati ad evidenziare i deficit nelle facoltà esecutive, di memoria, di impulsività e iperattività non hanno valore diagnostico in quanto non individuano un tratto ma una condizione.

Insomma, uno psichiatra può “perfezionare” la diagnosi, ma la diagnosi in sé stessa è conclamata in sostanza dalle osservazioni di genitori ed insegnanti, i quali compilano i questionari. Questo iter diagnostico fortemente condizionato dal ruolo di genitori e insegnanti pone seri quesiti in ordine alla deontologia medica ed all'affidabilità diagnostica, perchè genitori ed insegnanti non sono addestrati all'osservazione e non sono osservatori neutrali, in quanto coinvolti emotivamente nel rapporto con il bambino. Le scale di valutazione utilizzate inoltre non sono infatti ritenute affidabili da molti osservatori (61) (62).

Il prof. Robert Spitzer è docente di Psichiatria alla Columbia University a New York. E' colui che negli anni '70 e '80 introdusse nel DSM la nosografia dell'ADHD ed è considerato il “padre dell'ADHD”. In un documentario della BBC2 della serie “The Trap”, recentemente ha dichiarato che “fino al 30% dei giovani sono diagnosticate per errore”. Essi manifestano semplicemente segni comprensibili di felicità e tristezza, e molte di queste condizioni comportamentali sono normali reazioni agli stimoli ed all'ambiente, e non veri disordini mentali. Questo tipo di classificazione portano invece molte persone ad essere diagnosticate medicalmente malate, quando il loro umore cambia e il loro comportamento esprime semplicemente – magari in modo insolito - un sentimento di felicità o tristezza.

E' poi noto nella letteratura psichiatrica che quando s'interrompe la somministrazione degli psicofarmaci utilizzati per l'ADHD, i comportamenti dei bambini e adolescenti tornano ad essere quelli antecedenti l'inizio della “cura”. Questo dimostra nei fatti che questi farmaci non curano alcuna malattia, sono solo dei “sedativi sintomatici” che hanno sui minori un effetto detto “paradosso” (li calmano, o meglio

li aiutano a fissare l'attenzione). Ricordiamo che in realtà non è stato fatto alcuno studio sul metabolismo infantile e questi farmaci – originariamente studiati per adulti - vengono dati ai minori semplicemente riducendo il dosaggio, il che è una vera e propria follia dal punto di vista metodologico, in quanto il metabolismo del bambino è completamente differente da quello di un adulto e non è certo sufficiente a garantire appropriatezza di prescrizione la prassi scellerata di somministrare ad un bambino una mezza dose di psicofarmaco solo in quanto esso pesa metà di un adulto (!).

Da questa sommaria disamina, emerge chiaramente che i farmaci comunemente utilizzati come intervento per l'Adhd sono somministrati in modo improprio come sedativi, più che altro al fine di *controllare* i comportamenti indesiderati dei bambini ed adolescenti. Il beneficio non è di tipo medico, nessuna cura clinica è attuata: si tratta di rendere i minori socialmente più accettabili per genitori, insegnanti ed i loro compagni di scuola. Il bilancio costo/beneficio è negativo per il minore, a causa dei numerosi e gravi effetti collaterali del farmaco.

Il paradigma costo/beneficio, significativo nell'ambito delle malattie fisiche e da esso mutuato, è spesso impropriamente usato nell'area dei disordini mentali. Per le malattie fisiche, il "rischio" è rapportato al "beneficio" della guarigione. Le molecole psicoattive, per definizione e per evidenza, intervengono solo sui sintomi e non curano alcuna malattia, e quindi il rischio non è rapportabile al beneficio della guarigione. Un'accurata diagnosi differenziale ed un approccio pedagogico mirato e personalizzato al bambino ed alla famiglia sono gli strumenti più utili per risolvere queste situazioni di disagio.

Infine, potremmo produrre molti autorevoli documenti che dimostrano l'esistenza di conflitti di interessi tra le multinazionali farmaceutiche ed medici, incluse le istituzioni pubbliche nazionali e internazionali che si occupano di sanità. E' oggi acclarato ed all'attenzione costante dei media che le società farmaceutiche esercitano pressioni – spesso indebite - affinché gli specialisti prescrivano psicofarmaci in misura massiccia, e ben oltre un uso strettamente necessario per contenere i disagi dei pazienti con ADHD.

A questo punto, è necessario evidenziare che è la definizione dell'ADHD come malattia che legittima l'esistenza e l'uso del farmaco, e questo spiega perché alcune persone difendano questa tesi oltre ogni ragionevole limite dettato dal buon senso e dalle evidenze scientifiche.

QUESITO N° 2 - Se le molecole medilfenidato e atomoxetina possano essere utilizzate con sicurezza ed efficacia per il trattamento della supposta sindrome ADHD

PREMESSA

La sicurezza ed efficacia dei farmaci viene testata in varie fasi durante il processo di “ricerca e sviluppo” (R&S) di un farmaco, e successivamente, nella fase postmarketing, avvengono ulteriori controlli. Le fasi di ricerca e sviluppo, in sintesi, sono le seguenti:

1. **ricerca di base:** in questa fase si studia la malattia e le possibili cure alla luce dei meccanismi di azione della malattia stessa. In USA questa fase è sostenuta con fondi pubblici presso il Ministero della Sanità (NIH) e/o nelle Università sovvenzionate dal NIH (per il 90% dei suoi fondi). Questa è la fase più lunga, difficile e costosa;
2. **sviluppo:** consiste nell'individuare una molecola medicina che curi la malattia. Essa si divide in 2 fasi:
 - a. **preclinica:** individuazione delle molecole candidate alla cura sperimentando su animali e colture di cellule;
 - b. **clinica:** sperimentazione sugli esseri umani;

Nella fase preclinica e clinica in particolare (pre-marketing), le società farmaceutiche hanno un elevato controllo delle procedure, sia che si tratti di lavori in compartecipazione con le università che con centri

privati. Nella fase clinica, vengono effettuate sperimentazioni sugli essere umani per testare sicurezza ed efficacia a determinati dosaggi e per definite patologie.

Questi trial sono sempre controllati dalle società farmaceutiche in tutti i loro aspetti. In questa fase le multinazionali del farmaco dovrebbero promuovere una corretta sperimentazione, ma è emerso che in molti casi esse mirano principalmente ad ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione della molecola dagli organi a ciò preposti, spesso violando le regole della sperimentazione e dell'etica, ed immettendo così sul mercato farmaci la cui sicurezza ed efficacia è quantomeno discutibile. Durante i decenni passati si è potuto constatare che gli espedienti maggiormente usati nei trial clinici sono i seguenti:

1. omettere di segnalare i decessi nella documentazione prodotta all'ente autorizzante;
2. omettere di segnalare nella documentazione prodotta all'ente autorizzante le persone che hanno abbandonato il trial perché non reggevano gli effetti collaterali;
3. scartare i soggetti a rischio di specifici effetti avversi attraverso test preliminari, "viziando" così il campione di popolazione;
4. attribuire alla malattia la causa degli effetti collaterali;
5. far assumere ai partecipanti farmaci che neutralizzano gli effetti collaterali;
6. confrontare l'efficacia di un farmaco con un gruppo placebo (a cui si dà dello zucchero, facendogli credere di aver dato il farmaco) anziché con un gruppo che prende un farmaco già in commercio per dimostrare se è più efficace;
7. non utilizzare come gruppo di confronto quello di "remissione spontanea", cioè un gruppo di persone che guarisce spontaneamente senza l'utilizzo di nessuna cura;
8. quando il trial si confronta con un farmaco già presente sul mercato, i dosaggi non sono equivalenti, il nuovo farmaco "mee-too" è somministrato a dosaggio doppio rispetto al farmaco già in commercio al fine di avere risultati più significativi. Oppure, o in aggiunta, dare il farmaco di controllo per via orale anziché con iniezione, per ridurre l'efficacia;
9. omettere del tutto di segnalare i trial sfavorevoli al farmaco;
10. non utilizzare il disegno sperimentale "a doppio cieco", che è il più affidabile;
11. coinvolgere in conflitti di interesse gli sperimentatori (la maggioranza assoluta dei redattori del citato DSM è risultata avere contratti ed interessi finanziari con le principali multinazionali farmaceutiche);
12. far fare il trial a ricercatori che appartengono a diversi centri, universitari e privati. Ognuno ne fa solo un pezzo, e non comunicano tra loro, solo la società farmaceutica sa quale sia il disegno sperimentale complessivo e i dati nel loro insieme;
13. utilizzare soggetti giovani per testare farmaci destinati agli anziani, in quanto i giovani reggono più facilmente gli effetti collaterali.

Nella fase post-marketing, la sicurezza del farmaco viene poi monitorata attraverso sistemi di vigilanza predisposti dalla pubblica amministrazione. La capacità di questi sistemi di farmacovigilanza di rilevare gli effetti collaterali dei farmaci è al giorno d'oggi a livelli talmente bassi da risultare allarmanti. Lo strumento di farmacovigilanza utilizzato negli USA dalla Food And Drug Administration (FDA) si chiama "MedWatch", ed è un sistema di segnalazione volontario che è in grado di rilevare meno dell'1% degli effetti collaterali gravi nella fase post-marketing (il sistema di farmacovigilanza inglese arriva al 10%, secondo un rapporto ufficiale della stessa FDA) (36). Comunque in questo rapporto si afferma:

"...ci sono limitazioni intrinseche nelle prove cliniche ed umane premarketing riguardo alla loro capacità di scoprire eventi avversi. La breve durata, il campione ridotto e scarse indicazioni sono i maggiori fattori a questo riguardo, a prescindere del tipo di prodotto medico che è studiato. La capacità delle prove cliniche premarketing di scoprire eventi avversi e rari sono influenzate particolarmente dalla loro ampiezza. Per avere una probabilità del 95% di scoprire un evento avverso con un'incidenza di 1 su 1.000, 3.000 pazienti a rischio sono necessari; con non più di da 3.000 a 4.000 individui di solito esposti ad un prodotto medico prima del marketing, solamente quegli eventi avversi con approssimativamente un'incidenza di 1/1.000 o più grande è prevedibile che possano essere trovati. Mentre i prodotti medici sono studiati di solito per diversi anni prima che siano introdotti sul mercato, un paziente individuale in una prova clinica generalmente è esposto al prodotto per meno di un anno. Anche le prove cliniche premarketing di lunga durata che possono durare molti anni non offrono il grado di esposizione del paziente che si verificherà nel postmarketing di un prodotto medico e cronicamente usato."

Ed ancora:

“...un'altra preoccupazione principale con ogni sistema di rapporto spontaneo è la scarsa segnalazione degli eventi avversi. È stato valutato che raramente più del 10% degli ADR [ndt: effetti collaterali] gravi, e il 2-4% delle reazioni non-gravi, è segnalato al program di segnalazione spontaneo britannico. Una stima simile è che la FDA riceve meno dell'1% dei sospetti ADR gravi dalle segnalazioni dirette. Questo vuole dire che i casi riportati spontaneamente da qualunque programma di sorveglianza che comprende il numeratore, rappresenta generalmente solamente una piccola porzione del numero che realmente accade”

Tenendo conto della circostanza che l'80% dei farmaci utilizzati nel mondo sono fabbricati negli USA e nella Gran Bretagna, questi dati sono adattabili deduttivamente anche alla popolazione italiana. Quanto fin qui esposto permette di utilizzare delle chiavi di lettura generali, utili per comprendere i dati più specifici relativi ad un singolo farmaco.

La prima chiave di lettura generale che emerge è che un farmaco viene immesso sul mercato senza sufficienti garanzie in merito alla sua sicurezza, ed è perfino difficile quantificare questo dato nella fase di pre-marketing.

La seconda chiave di lettura generale è che nella fase post-marketing il controllo sugli effetti collaterali del farmaco sulla popolazione generale è ancora insufficiente, e va da meno 1% negli USA al 10% della Gran Bretagna. Questo ci porta all'inevitabile conclusione che i dati ufficiali disponibili rappresentano solo la “punta di un iceberg” da esplorare (alcuni esperti sostengono che detti dati dovrebbero venir quindi moltiplicati per un indice che va da 10 a 100).

Una terza chiave di lettura generale da introdurre è che non esistono criteri uniformi per garantire il ritiro dal mercato di un farmaco. A volte ciò avviene perché esso causa una percentuale di decessi che, per una data patologia, superano quelli della popolazione generale confrontabile. Altre volte, perché l'assunzione del farmaco crea condizioni mentali che possono indurre o inducono al suicidio. Vi sono decisioni in merito che sono contrastanti nelle diverse nazioni. Nella realtà osserviamo che a volte i farmaci che hanno causato più decessi restano sul mercato, mentre altri che ne hanno causati molti meno vengono ritirati.

Riportiamo in merito il caso del Cylert (Pemolina), uno stimolante del sistema nervoso centrale della farmaceutica Abbott, immesso sul mercato nel 1975, è stato ampiamente usato per il trattamento dell'ADHD. Nel 2002, un “warning” (avviso urgente a medici e case farmaceutiche, ndr) della FDA (24) ne sconsigliava l'uso come trattamento di prima linea per l'ADHD a causa della sua epatotossicità, e ne sconsigliava il prosieguo dell'uso se dopo tre settimane non si manifestavano miglioramenti. A quella data erano noti 15 casi di collasso epatico, di cui 12 sfociarono in decessi o trapianto di fegato. Il tasso di incidenza era da 4 a 17 volte superiore a quello della popolazione generale. Nell'ottobre del 2005, la FDA emise un nuovo warning (25) con quale annunciava il ritiro dal mercato di questo farmaco. Il dato relativo al collasso epatico era di 13 casi e veniva sottolineato come tale dato fosse da 15 a 25 volte più marcato che nella popolazione generale.

Un farmaco usato su una popolazione psichiatrica, associato ad una mortalità al di sotto di quella della popolazione generale paragonabile, potrebbe comunque essere responsabile di questi decessi, perché questi psicofarmaci hanno effetti specifici su determinati organi del corpo. Il Ritalin®, ad esempio, causa specifici effetti patogeni sull'apparato cardiovascolare (18), e lo Strattera® anche sul fegato.

Il confronto sull'incidenza statistica della mortalità tra la popolazione che prende una determinata classe di farmaci e l'incidenza della mortalità spontanea nella popolazione generale confrontabile, è viziato dalle seguenti carenze metodologiche:

- l'OMS stabilisce che una morte improvvisa nei minori è tale se avviene entro le 24 ore dal collasso: in pratica molte persone sono tenute in vita oltre le 24 ore con la rianimazione e vengono pertanto escluse dal conteggio;

- lo strumento utilizzato per ottenere i dati è diverso. Consultare un database sui decessi improvvisi significa individuare tutti i decessi, mentre i sistemi di rilevazione volontari di farmacovigilanza, come detto prima, individuano solo una quota insignificante dei decessi;
- gli studi sulla morte improvvisa nella popolazione generale presentano statistiche che a volte includono una popolazione che supera i 18 anni;
- c'è mancanza di specificità rispetto alle cause del decesso, in quanto ad esempio i difetti di cuore congeniti dei bambini sono in gran parte corretti nella prima fase di vita, così che il difetto di cuore congenito stesso raramente causa morte improvvisa ed inaspettata (39);
- i confronti si riferiscono a volte a periodi temporali diversi.

Liberthson, in una rassegna del 1996 sul *The New England Journal of Medicine* (40), descrive l'incidenza della mortalità cardiaca improvvisa nella popolazione pediatrica generale, esaminando due studi che includono un campione di 1-22 anni e 1-29 anni. Il limite inferiore era di 1,3/100.000 nel 1985 nel Minnesota, quello superiore 2.4-8.5/100.000 tra il 1981-1982 nella contea di St. Louis. Se si tiene conto solo degli studi che considerano l'età 1-20 anni, il valore diventa 4,6 per per 100.000 persone-annate (allegato 44 pag.16). Tale valore scenderebbe ulteriormente se l'età considerata fosse 1-18 anni; più aumenta l'età delle persone e maggiore è il tasso di mortalità, mediamente 100 per 100.000 persone-annate .

La Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente riportato (con MedWatch, di cui abbiamo evidenziato i limiti precedentemente) i dati relativi al 1992-2004 sulle morti cardiache improvvise nella popolazione sotto i 18 anni, suddivisi come segue (41):

- metilfenidato: 11 morti su 7.127.432 persone-annate, pari ad una incidenza dello 0.2 per 100.000 persone-annate;
- anfetamine/destroanfetamine: 13 morti su 3817.929 persone-annate, pari ad una incidenza dello 0.3 per 100.000 persone-annate;
- atomoxetina: 3 morti su 601.246 persone-annate, pari ad una incidenza dello 0.5 per 100.000 persone-annate.

La stessa Novartis® però scrive (42): “...*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.*” Questa concessione “or more” può cambiare di molto i calcoli. 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 21 anni, ma un semplice tasso di correzione del 10%, che è quello che applica la Novartis® per il Ritalin®, porta 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 quale 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. Del resto è noto che l'atomoxetina è da 3 a 9 volte più mortale degli altri farmaci qui considerati. Inoltre è degno di attenzione osservare che in nessuno dei decessi riportati in associazione con l'atomoxetina sono state evidenziate anomalie cardiovascolari congenite (44). Appare evidente che basta aumentare di poco il fattore di correzione oltre il 10% per avere una mortalità che supera quella della popolazione generale.

Una ricerca di Morentin Benito sulle morti improvvise e non attese tra il 1990 e il 1997 nella popolazione 1-19 anni, nel nord della spagna (Bizkaia), ha rivelato che il tasso di mortalità era 1,7/100.000, di cui 10 casi ad eziologia cardiaca, 13 ad eziologia non cardiaca, 11 inattese, ed in 17 casi non vi erano antecedenti patologici, mentre in 9 casi la patologia era nota (43).

Naturalmente i decessi sono molto di più se si considerano altre cause di mortalità ed oltre le 24 ore. Dati come questi, portano alla facile conclusione che gli psicofarmaci si possano prescrivere con apparente sicurezza, ma solo se non si tiene conto delle carenze metodologiche precedentemente espresse in questo nostro documento.

I dati esposti sulla fase di pre-marketing ci indicano che questi psicofarmaci sono testati nella fase clinica con limitazioni sperimentali tali che il loro profilo di sicurezza è davvero imponderabile. Molti

psicofarmaci sono progettati con trial che durano poche settimane e su campioni di popolazione molto ridotti. Questo riduce ancora più drasticamente il grado di sicurezza di questi psicofarmaci.

Strattera (Atomoxetina)

E' stata autorizzata per il trattamento dell'ADHD negli USA il 26 Novembre 2002 e in UK il 27 Maggio 2004. In Europa ne è autorizzata la somministrazione ai bambini a partire dai 6 anni. Si stima che sia stato somministrato a 3,7 milioni di pazienti al mondo alla data di novembre 2005.

L'atomoxetina (nome commerciale Strattera®) è un inibitore selettivo della ricaptazione della norepinefrina (SNRI), stando ai dati della Eli Lilly® che lo produce e della FDA. Il meccanismo con il quale produce il suo effetto sull'ADHD non è noto, secondo le dichiarazioni del produttore e della stessa FDA. La sua efficacia è stata valutata su bambini e adolescenti di 6-18 anni con quattro trial randomizzati, doppio cieco, con controllo placebo, come segue (27) (28), per l'immissione sul mercato.

1. Trial 1: durata 8 settimane; numero di soggetti 297; età 8-18 anni
2. Trial 2: durata 6 settimane, numero di soggetti 171; età 6-16 anni
3. Trial 3: durata 9 settimane; numero di soggetti 147; età 7-13 anni
4. Trial 4: durata 9 settimane; numero di soggetti 144; età 7-13 anni

Sugli adulti sono stati fatti 2 trial della durata di 10 settimane (N=280; N=256).

Dunque un numero molto ridotto di soggetti e una durata veramente breve dei trial. La probabilità che questi trial possano aver efficacemente testato l'efficacia e la sicurezza di questo psicofarmaco è vicina allo zero. Nella fase postmarketing sono infatti stati promossi altri trial per colmare questa lacuna.

Si tratta di una molecola che negli anni '80 **non** ottenne dalla FDA l'autorizzazione ad essere commercializzata come antidepressivo a causa degli effetti collaterali, e successivamente è stata riciclata per il trattamento dell'ADHD. Sulla natura di questa molecola si sono sollevate discussioni in ambiente scientifico, in quanto essa è una variante "mee-too" della fenilpropanolamina (PPA), uno stimolante proibito dalla FDA il 6 novembre del 2000 in quanto causa ictus emorragico.

Che l'atomoxetina possa essere uno stimolante lo dimostrerebbe lo scambio di e-mail (26) di seguito riportate, tra la nota psichiatra americana Grace Jackson e il sig. Hege Salvesen Blix, in riferimento alla classificazione dell'atomoxetina nell'Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC), del Centre for Drug Statistics Methodology, ampiamente usato in Europa e riconosciuto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (comunicazione personale via e-mail con il dott. Claudio Ajmone).

Fra: gracejackson [mailto:gracejackson1@cox.net]
Sendt: 26. august 2004 18:18
Til: Whocc
Emne: question about atomoxetine

Question:

I am a psychiatrist in practice in the USA. I have a question about the new drug: atomoxetine, which is a norepinephrine reuptake inhibitor touted as a non-stimulant on the basis of addition potential. However, the New Drug Application shows pharmacodynamic actions that include an increase in dopamine release in the frontal lobe. More recently (2001), sleep experts have found that the drug works like stimulants in treating narcolepsy. I understand that the drug lacks cocaine/amphetamine-like effects on the nucleus accumbens, but the mechanism of action in the frontal lobes and also in the reticular activating system (with re: narcolepsy) suggest that it may be functioning more as a STIMULANT than a tranquilizer. How has the World Health Organization classified this drug? How are new drugs classified as stimulants: Is it based upon

chemical similarity to cocaine; dopamine effects; or behavioral effects (self administration – and if so, how much self-administration is required before a substance meets the criterion for being a stimulant ?) thank you for your help !

Grace E. Jackson, MD

[traduzione: sono uno psichiatra in servizio negli Stati Uniti. Avrei una domanda rispetto al nuovo farmaco: atomoxetine, che è un inibitore della ricaptazione della norepinefrina spacciato come un non stimolante sulla base della potenziale induzione di dipendenza. Comunque, il New Drug Application mostra azioni farmacodinamiche che includono una crescita del rilascio di dopamina nel lobo frontale. Più recentemente (2001), esperti dello studio del sonno hanno scoperto che il farmaco agisce come gli stimolanti deputati al trattamento della narcolessia. Capisco che il farmaco non presenti effetti simili a quelli della cocaina/anfetamina sul nucleo accumbens, ma il meccanismo d'azione sul lobo frontale e sul sistema di attivazione reticolare (come sopra: narcolessia) suggerisce che potrebbe funzionare più come uno stimolante che come un tranquillante. Tale farmaco è stato classificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità: come avviene la classificazione dei nuovi farmaci come stimolanti? E' basata sulla similarità alla cocaina, effetti della dopamina, o effetti comportamentali (autosomministrazione? E se così fosse, quanta autosomministrazione è richiesta prima che una sostanza raggiunga i criteri per essere uno stimolante?) grazie per il vostro aiuto!]

-----Original Message-----

From: Blix, Hege Salvesen [mailto:Hege.Salvesen.Blix@fhi.no]

Sent: Wednesday, October 13, 2004 8:26 AM

To: gracejackson

Subject: SV: question about atomoxetine

Dear Grace E Jackson

I refer to your question regarding ATC classification of atomoxetine. Atomoxetine has been classified in ATC group N06B Psychostimulants, agents used for ADHD and nootropics, further in the ATC 4th level N06BA centrally acting sympathomimetics i.e. in the same 4th level as e.g. amphetamine and modafinil. The 5th level code of Atomoxetine is N06BA09. Drugs are classified into the ATC system according to the main therapeutic use, and according to the organ or system on which they act and their chemical, pharmacological and therapeutical properties. A main purpose of the ATC system is drug utilisation. At the time of assigning an ATC code for atomoxetine it was concluded that all drugs used for ADHD should preferably be classified in the same ATC group. Further, since no solid documentation against classifying atomoxetine as a centrally acting sympathomimetic was available, this was decided.

I hope this was clarifying.

Best regards

Hege Salvesen Blix

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

Norwegian Institute of Public Health

P.O.Box 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo, Norway

[traduzione: rispondo alle questioni da lei sollevate riguardanti la classificazione ATC [ndt: Anatomical Therapeutic Chemical; sistema di classificazione con 5 livelli e 14 gruppi, redatto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità] dell'atomoxetina. L'atomoxetina è stata classificata nel gruppo ATC Psicostimolanti NO6B, agenti usati per l'ADHD e nootropics [ndt: sostanze che aumentano le capacità intellettive], ed inoltre nel 4° livello ATC NO6BA agenti centrali simpaticomimetici, dunque nello stesso livello 4° come ad esempio le anfetamine e il Modafinil®. Il codice del 5° livello dell' atomoxetina è N06BA09. I farmaci sono classificati nel sistema ATC secondo il principale uso terapeutico a cui sono deputati, l'organo o il sistema su cui agiscono, e secondo le loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche. Il principale scopo del sistema ATC è l'utilizzo del farmaco. Ai tempi dell'assegnazione di un codice all'atomoxetina fu concluso

che tutti i farmaci utilizzati per l'ADHD dovessero preferibilmente essere classificati nello stesso gruppo ATC. Inoltre, dal momento che nessuna solida documentazione contro la classificazione dell'atomoxetina come agente centrale simpatico-mimetico era disponibile, ciò fu deciso. Spero che quanto detto sia chiarificatore.

Ad ulteriore conferma riportiamo alcune ricerche che attestano le proprietà psicostimolanti dell'atomoxetina (la reboxina usata in Europa è chimicamente simile all'atomoxetina):

Sleep. 2005 Jun 1;28(6):754-63.

Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy.

Mignot E, Nishino S.

Howard Hughes Medical Research Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA. mignot@leland.stanford.edu

In the past, narcolepsy was primarily treated using amphetamine-like stimulants and tricyclic antidepressants. Newer and novel agents, such as the wake-promoting compound modafinil and more selective reuptake inhibitors targeting the adrenergic, dopaminergic, and/or serotonergic reuptake sites (ie, venlafaxine, atomoxetine) are better-tolerated available alternatives.

The development of these agents, together with sodium oxybate (a slow-wave sleep-enhancing agent that consolidates nocturnal sleep, reduces cataplexy, and improves sleepiness), has led to improved functioning and quality of life for many patients with the disorder.

However, these treatments are all symptomatically based and do not target hypocretin, a major neurotransmitter involved in the pathophysiology of narcolepsy. In this review, we discuss emerging therapies in the area of narcolepsy. These include novel antidepressant or anticataplectic, wake-promoting, and hypnotic compounds. We also report on novel strategies designed to compensate for hypocretin deficiency and on the use of immunosuppression at the time of narcolepsy onset.

PMID: 16477963 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Sleep. 2001 May 1;24(3):282-5. Links

Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study.

Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S, Granizo JJ, Garcia-Borreguero D.

Dept. of Neurology, Fundacion Jimenez Diaz, Universidad Autonoma de Madrid, Spain.

STUDY OBJECTIVES: To investigate potential stimulant and anticataplectic effects of 10 mg reboxetine in patients diagnosed with narcolepsy.

DESIGN: 12 patients were treated for a 2-week period with 10 mg reboxetine under open conditions. The dosage of reboxetine was gradually increased between Day 1 and Day 9. Outcome parameters consisted of nighttime polysomnography (PSG), Multiple Sleep Latency Test (MSLT), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Visual Analog Scale for Sleepiness (VAS), Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS), and the Beck Depression Inventory (BDI).

SETTING: Sleep Disorders Clinic at a University Hospital. **PATIENTS:** 12 patients meeting ICSD-criteria for narcolepsy.

INTERVENTIONS: Pharmacological treatment with reboxetine.

RESULTS: Following treatment for two-weeks, a significant improvement in daytime sleepiness could be observed, as reflected by a mean decrease of 48.6% on the Epworth Sleepiness Scale and a mean increase of 54.7% in sleep latency on the MSLT. Furthermore, a significant reduction in the cataplexy subscore of the Ullanlinna Narcolepsy Scale and in REM-sleep was found.

CONCLUSIONS: Our results suggest that reboxetine exerts stimulant and anticataplectic effects in narcolepsy. Contrary to previous thinking, by which stimulant action would require dopaminergic facilitation, noradrenergic mechanisms might be relevant to the control of wakefulness.

Ci appare appena necessario evidenziare che se un medico non è correttamente informato sulla natura e sugli effetti di una data molecola, non può poi attuare una terapia farmacologica corretta.

Effetti collaterali dell'Atomoxetina
Come indicati dal produttore e dalla FDA (27) (28)

Reazione avversa	Minori	Adulti	?
Abilità motorie compromesse			X
Aggressività	X		
Agitazione	X		
Akathisia	X		
Ansia	X		
Bocca secca	X	X	
Brividi		X	
Cambio di umore	X		
Capogiro	X	X	
Costipazione	X		
Crescita rallentata	X		
Danno epatico grave	X		
Depressione	X		
Decremento Libido	?	X	
Dermatite	X		
Diarrea	X		
Disfunzione erettile	?	X	
Dismenorrea	?	X	
Disordine del sonno		X	
Disordine dell'eiaculazione	?	X	
Dispepsia	X		
Dolore addominale superiore	X		
Edema Angioneurotico	X		
Febbre	X	X	
Fenomeno di Raynaud			X
Flatulenza		X	
Idee Suicidare	X		
Impulsività	X		
Incapacità eiaculatoria	?	X	
Indigestione	X	X	
Infezioni all'orecchio	X		
Influenza	X		
Impotenza	?	X	
Inappetenza	X		
Infiammazione cutanea	X		
Ipertensione ortostatica	X		
Ipomania	X		
Irritabilità	X		
Insonnia		X	
Instabilità vascolare periferica			X
Letargia		X	
Mal di testa	X	X	

Mal di testa da sinusite		X		
Mania	X			
Mestruazione irregolare	?	X		
Mestruazione disordine	?	X		
Mestruazione ritardo	?	X		
Mialgia		X		
Midriasi	X			
Morte improvvisa	X	X		
Nausea	X			
Orticaria	X			
Ostilità	X			
Orgasmo anormale	?	X		
Panico attacchi	X			
Parasuicidio o tentato suicidio	X			
Parestesia		X		
Perdita di peso	X	X		
Pianto	X			
Prostatite		X		
Psicosi	X			
Raffreddore			X	
Ritenzione Urinaria	X			
Sinusite		X		
Sogni anormali		X		
Sonnolenza	X			
Stanchezza			X	
Sudorazione aumentata		X		
Tachicardia	X	X		
Tingling		X		
Tosse	X			
Vampate di calore		X		
Vomito	X			
Totale	72	42	32	4

Nota: il simbolo “?” nella colonna “Minori” sta ad indicare che probabilmente non hanno controllato l’effetto collaterale; il simbolo “?” come colonna sta ad indicare che qui ci sono degli effetti collaterali per i quali non è stato possibile decidere come classificarli.

Il 17 Dicembre 2004 la Food and Drug Administration (FDA) emetteva un warning (48) con il quale segnalava che l’Atomoxetina causa gravi danni epatici che sfociano nel collasso epatico con esiti mortali se non si provvede al trapianto del fegato.

Al 3 Ottobre 2005 un totale di 173 rapporti di 471 reazioni sono stati ricevuti nel Regno Unito in associazione con l’atomoxetine. Questa la tipologia (38).

- **Disordini psichiatrici:** Aggressione 23, ansia 8, tic 8, ideazione suicida 8, agitazione 7, unore depresso 7, insonnia 7, lacrimosità 6, cambio di umore 6, depressione 5, irritabilità 5, comportamento anormale 5;
- **Tentati suicidi/ideazione suicidaria:** ideazione suicidaria 8, parasuicidi 2, depressione suicidale 1, overdose intenzionale 1;
- **Disordini gastrointestinali:** nausea 29, vomito 29, dolore addominale 9, dolore addominale superiore 3;
- **Disordini del sistema nervoso:** Mal di testa 24, capogiro 12, epilessia/convulsioni/semplice perdita di coscienza 6, sonnolenza 5, sincope 4;

- **Disordini generali:** sentirsi anormali 8, fatica 4, dolore toracico 4, malessere 3, malattia simile all'influenza e peggioramento 3;
- **Indagine:** Perdita di peso 10, incremento battito cardiaco 3, incrementata fosfatasi alcalina del sangue 3, incrementata bilirubina del sangue 3, anomalità del fegato ai test 3, aumento pressione sanguigna 2, aumento di peso 2, incremento aspartato aminotransferasi 1, anormale analisi urine 1;
- **Dipendenza/abuso:** nessuno;
- **Disordini epatici:** ittero 4, disordine del fegato 1;
- **Disordini cardiaci:** Tachicardia 6, palpitazioni 5, aritmia 1, cianosi 1;
- **Disordini del sangue e linfatici:** neutropenia 5, leucopenia 1, linfopenia 1, trombocitopenia 1.

Dal 27 Novembre 2004 al 26 Maggio 2005 ci sono stati 1020 segnalazioni di eventi avversi nel mondo, per una popolazione di 1.272.000 pazienti. Ci furono 7 decessi.

Il 29 settembre 2005 la FDA ha emesso un warning sull'atomoxetina con il quale chiede al produttore (Ely Lilly) di segnalare il rischio di pensieri suicidi nei minori (0.4%) sulla confezione del prodotto (29).

Il 21 settembre 2007 la FDA ha emesso un warning sui farmaci per l'ADHD, tra cui l'atomoxetina, con il quale segnala che questi farmaci comportano rischi cardiovascolari e psichiatrici, e richiede la revisione dei fogli illustrativi (c.d. "bugiardini") (30).

Il giornalista svedese Janne Larsson pubblica i seguenti comunicati stampa:

"L'agenzia medica britannica MHRA pubblicherà presto nuovi warnings per Strattera ma non ha voluto investigare sulle 12.000 "reazioni psichiatriche" alla medicina e i 600 casi di suicidalità. E anche se il numero delle segnalazioni di suicidalità è raddoppiato dall'anno scorso la MHRA ha accettato l'analisi della Eli Lilly come propria". (20 novembre 2006) (31)

"Un documento di discussione non rilasciato dall'agenzia medica britannica (MHRA), rivela 130 rapporti di suicidalità in un mese da trattamento con Strattera. In aggiunta il documento dice di approssimativamente 766 rapporti spontanei di disturbi cardiaci e 172 di danno al fegato, ed approssimativamente 20 suicidi completati. (16 febbraio 2006) (32)"

"In meno di tre anni 10,988 'reazioni psichiatriche avverse' sono state segnalate alla Eli Lilly per il farmaco per l'ADHD Strattera. Questo è rivelato in un documento trattato come un 'segreto di stato' dalle agenzie mediche inglesi e svedesi". (1 agosto 2006) (33)

"L'Agenzia dei Prodotti Medici svedese (MPA) sa che la prova clinica di Gillberg e Lilly dello Strattera è una catastrofe. E' stato permesso ciononostante di continuare...Solamente 20 persone furono iscritte nella prova. E cosa accadde loro? Dieci persone 'scomparvero' - 3 con la scusa che la medicina non aveva effetto, 2 non vennero mai alle successive visite, 1 paziente finì senza alcuna ragione specifica - e 4 non cominciarono mai! Dei 10 rimasti, 5 (!) pazienti furono estromessi della prova a causa di effetti dannosi: 1 paziente doveva essere estromesso a causa di problemi al fegato, 2 a causa dell'aggressività / ostilità e 2 a causa della depressione". (4 gennaio 2006) (34)

Ritalin (Metilfenidato)

E' il farmaco più utilizzato da sempre come anti ADHD, è un analogo delle amfetamine. Fu brevettato nel 1954 dalla Ciba Pharmaceutical Company® (poi Novartis®), inizialmente era impiegato per trattare la depressione, la sindrome da affaticamento cronico, la narcolessia. Dagli anni '60 è utilizzato per il trattamento dell'ADHD, all'epoca chiamata "disfunzione cerebrale minima". Più del 75% del metilfenidato è prescritto a bambini, e per l'80% a maschi. E' prodotto negli Stati Uniti, in Messico e Argentina. Nel 2000 la FDA ha approvato *Ritalin*® a rilascio prolungato, che permette una singola somministrazione giornaliera. Nell'aprile 2006 è stato approvato un cerotto per uso transdermico chiamato *Daytrana*®. Il *Ritalin*® è uno stimolante del sistema nervoso centrale (SNC). Ha un effetto paradossale calmante nei bambini. Il suo meccanismo d'azione è poco conosciuto. E' una sostanza a rischio di abuso e di dipendenza, e i suoi effetti sul lungo termine non sono noti.

L'effetto sulle persone è simile a quello della cocaina ma è molto più potente di essa. Il giornalista Jean West riportava sul "The Observer", il 9 settembre 2001, in un articolo intitolato "Il ritalin è più potente della cocaina", un'intervista alla dott.ssa Nora Volkow, psichiatra esperta di brain imaging al Brookhaven National Laboratory, in Upton, New York, la quale affermava:

"Dicono che [il Ritalin] è come la cocaina. Anche in forma di pillole, il Ritalin blocca molto di più i neurotrasmettitori che hanno effetto sul cambiamento di umore e ha una azione sul cervello maggiore della cocaina... Una normale dose somministrata ai bambini blocca il 70 per cento dei trasmettitori della dopamina. I dati mostrano chiaramente che l'opinione che il Ritalin sia un leggero stimolante è completamente sbagliata. Della cocaina si sa che blocca circa il 50 per cento di questi trasmettitori, lasciando un eccesso di dopamina nel sistema che è responsabile della crisi di astinenza nelle persone dedite alle droghe... Come psichiatra alcune volte mi sono trovata in imbarazzo perchè questo è il farmaco che di gran lunga prescriviamo di più ai bambini"

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha incluso il Ritalin® tra i 300 farmaci più pericolosi al mondo.

Nella lettera di raccomandazioni all'ISS della campagna "Giù Le Mani Dai Bambini" (7) sono elencati i 100 effetti collaterali del Ritalin, 41 indicati nel "foglio illustrativo" del farmaco e 59 individuati tramite un'apposita ricerca della campagna "Giù Le Mani Dai Bambini®".

La Food & Drug Administration (FDA) degli USA, con il programma MedWatch, monitoraggio post-marketing, ha rilevato tra il 1990 e il 1997 le seguenti reazioni avverse del Ritalin (45):

1. 160 decessi (MedWatch, 1990-1997) + 26 (FOIA, 1997-2000) = 186 decessi
2. 569 ospedalizzazioni - 36 a rischio di morte
3. 949 incidenti relativi sistema nervoso centrale o periferico
4. 126 incidenti cardiovascolari:
 - 6 cardiomiopatia
 - 12 aritmia
 - 7 bradicardia
 - 5 blocco di branca
 - 4 anomalie ECG
 - 5 extrasistole
 - 3 arresti cardiaci
 - 2 fallimenti cardiaci destri
 - 10 ipotensione
 - 1 infarti del miocardio
 - 15 tachicardia

Nel 2006, l'Office Of Drug Safety (ODS) della FDA, pubblica i dati riassuntivi sulla sicurezza degli psicostimolanti usati per l'ADHD relativi al periodo 1° Gennaio 1999/31 Dicembre 2004 (51). Si evidenzia che il 50% del totale (494 dal 1969 per il metilfenidato, calcolo statistico) delle segnalazioni di eventi avversi gravi sono avvenute in questo periodo. Tra i 50 effetti collaterali più comuni si trovano quelli cardiovascolari e cerebrovascolari e, per il metilfenidato (in ordine di frequenza): tachicardia, arresto cardiaco, morte, dolore toracico, sincope, ipertensione, malattia dell'arteria coronaria, infarto del miocardio.

Sempre limitatamente al metilfenidato (Ritalin) sono riportati 163 casi di morte e morte improvvisa. Per l'età pediatrica 1-18 anni vengono considerati 7 casi relativi a morte improvvisa, 3 con il Ritalin e 4 con Concerta. Di questi 7 casi solo il caso 3240721 presenta una documentata preesistente anomalia cardiaca tramite autopsia. Sono inoltre elencati 8 casi di eventi cardiovascolari gravi non letali. Complessivamente, (morte e morte improvvisa a tutte le età) i decessi registrati dalla FDA come correlabili al metilfenidato sono 46, di cui 19 per morte improvvisa (vedasi tabella a pag. 47 dell'allegato 51 per la casistica).

Elenchiamo ora gli effetti collaterali del Ritalin® e della anfetamine esponendo in modo sintetico i dati presentati dal già citato psichiatra Peter Breggin al Consensus USA del 1998 (18)

Reazione avversa al farmaco (ADR)	%
Effetti sul sistema nervoso centrale negli studi a doppio cieco con controllo placebo	
Mayes and colleagues (1994)	
Letargia	18,8
Irritabilità	26,1
Gravi ADR inclusi: 1 mania-simile (logorrea), 1 “selvaggio” e “fuori controllo”, 1 aggressivo	7
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
Barkley and colleagues (1990)	
Propensione al pianto a basso dosaggio	10
Non terminarono il protocollo per gravi ADR che includevano sintomi mania-simili	3,6
Gillberg e colleghi (1997)	
Allucinazioni	4,8
Psicosi	2
più alte percentuali di ADR sul SNC	x
Borcherding e colleghi (1990)	
- Comportamenti ossessivi compulsivi - 1 abbandono per tic grave	51
Solanto e Wender (1989)	
Iperconcentrazione con perseverazione cognitiva (reazione ossessiva/compulsiva)	42
Castellanos e colleghi (1997)	
Ampiamente transitorio comportamento ossessivo/compulsivo (comorbilità con Tourette)	25
Tic motori e vocali indotti da psicostimolante	
Borcherding e colleghi (1990)	
Movimenti anormali	59
Barkley e colleghi (1990)	
Tics	10
Handen e colleghi (1991)	
Tic motori (comorbilità con ritardo mentale)	11
Lipkin e colleghi (1994)	
Tics o discinesia, un caso grave e irreversibile	9
Dipendenza da psicostimolanti, Ritiro, e Rebound	
Rapoport e colleghi (1978) - Controllato, singola dose di amfetamina di 0.5 mg / kg	
Rebound con eccitabilità, loquacità, e, per 3 bambini, apparente euforia	71
Dulcan, 1994, Porrino, Rapoport, Behar et al. 1983	
Rapporto di un caso di “crollo” con depressione	
Ritardo e soppressione della crescita causata da psicostimolante	
Distruzione del ciclo dell'ormone della crescita	
Aarskog, Fevang, Klove, et al., 1977; Barter, Kammer, 1978; Brown, Williams, 1976; Joyce, Donald, Nicholls, et al., 1986; Shaywitz, Hunt, Jatlow, et al., 1982; recensito in Dulcan, 1994, and Jacobvitz, Sroufe,	

Stewart, et al.,1990		
Inibizione della crescita in peso e altezza		
Klein, Mannuzza, 1988; Safer, Allen, Barr, 1975		
Effetti avversi cardiovascolari del Metilfenidato (Rialin)		
2.821 segnalazioni spontanee all'FDA 1985-1997 che includono aritmia, problemi di conduzione (120), arresto cardiaco e fallimento (13) (Breggin, 1998b). Gli psicostimolanti hanno effetti cardiotossici diretti: (Henderson, Fischer, 1994; Ishiguro, Morgan, 1997		8
Ulteriore Revisione sistema di rapporto spontaneo dell'FDA Vengono indicati insiemi di sintomi prima sfuggiti Numero di segnalazioni		
Dipendenza, tossicomania, ritiro	110	
Perdita di capelli	250	
Vari disordini della pelle		
Vari disordini del sangue inclusa la leucopenia		
Anormale funzionamento del fegato ai tst		
Convulsioni	69	
Depressione	48	
Depressione psicotica	11	
Overdose, overdose intenzionale e parasuicidio	50	
Disordini di personalità	89	
Agitazione	55	
Ostilità	50	
Pensiero anormale	44	
Allucinazioni	43	
Psicosi	38	
Labilità emozionale	33	
Anormalità nel funzionamento del cervello indotte dal Metilfenidato (Ritalin)		
Porrino e Lucignani, 1987: alterazione del metabolismo del glucosio in ratti coscienti		
Bell e colleghi, 1982: riduzione dell'entità del metabolismo nella corteccia motoria e incremento nella sostanza nigra e altre strutture profonde		
Volkow and colleagues, 1997, PET in normali: riduzione del metabolismo della ganglia basale e vari altri effetti		
Wang e colleghi, 1994, PET in normali: riduzione del 23-30% del flusso sanguigno al cervello		
Nasrallah e colleghi, 1986, PET: atrofia cerebrale in più del 50% di 24 giovani adulti		
Anormalità nella chimica del cervello di animali indotte da psicostimolanti		
Wagner, Ricaurte, Johanson, et al., 1980, Methamphetamine: l'esposizione cronica può produrre danni irreversibili al SNC ai recettori dopaminici e funzione della norepinefrina		
Battaglia, Yeh, O'Hearn, et al., 1987: alte dosi croniche causano la morte dei nervi serotoninergici		
Melega e colleghi, 1997b: svuotamento della dopamina in scimmie vevert, 2 dosi di 2mg/kg		55-85
Sonsalla e colleghi,1996: morte cellule dopaminergiche nella sostanza nigra di topi		40-45
Wagner, Ricaurte, Johanson, et al., 1980, anfetamine: perdita permanente di dopamina e recettori in		

scimmie rhesus	
Barnett, Kuczenski, 1986: ridotta sensibilità del sistema neurotransmittitore della dopamina	
Melega e colleghi, 1997b, PET, scimmie vervet: decremento sintesi dopamina	25
Melega and colleghi, 1997a: graduale guarigione da neurotossicità nello striatum in 2 anni	
Barnett, Kuczenski, 1986, metilfenidato: bassa regolazione dei recettori della dopamina	
Mathieu, Ferron, Dewar, et al., 1989: riduzione densità recettori norepinefrina	
Lacroix, Ferron, 1988: perdita di sensibilità del locus coeruleus	
McCann, Seiden, Rubin, et al., 1997, fenfluramina: morte dei neuroni serotonergici	
Effetti avversi indiretti degli psicostimolanti	
I bambini perdono il senso della responsabilità per loro comportamento (Breggin, 1997, 1998a; Jensen, Bain, Josephson 1989) e sperimenta molte reazioni emotive e negative che non possono riportare (Sroufe, Stewart, 1973).	
Meccanismo di azione degli psicostimolanti	
Spontaneo o attività autogenerate - gioco, abilità, esplorazione, ricerca di novità, curiosità, e piena socializzazione - sono centrali nella crescita e sviluppo di animali e creature umane e necessarie per la piena elaborazione di collegamenti sinaptici del SNC (Greenough, Annerisca, 1992; Weiler, Hawrylak, Greenough 1995).	
Arakawa, 1994; Hughes, 1972; Randrup, Munkvad, 1967; Schiørring, 1979, 1981; Wallach, 1974: sopprimono le attività spontanee o autogenerate e la socializzazione	
Bhattacharyya, Ghosh, Aulakh, et al., 1980; Costall, Naylor, 1974; Koek, Colpaert, 1993; Kuczenski, Segal, 1997; Mueller, 1993; Randrup, Munkvad, 1967; Rebec, Bashore, 1984; Rebec, Segal, 1980; Segal, 1975; Segal, Weinberger, Cahill, 1980; early studies reviewed in Wallach, 1974, and Schiørring, 1979: generano comportamenti anormali stereotipati, ossessivi/compulsivi comportamenti asociali che sono ripetitivi e insensati	
Rapporto Rischio/Beneficio	
Swanson, 1993; Breggin, 1998a; Jacobvitz, Sroufe, Stewart, et al., 1990; Popper, Steingard, 1994; Richters, Arnold, Jensen, et al., 1995; Whalen, Henker, 1997: non ci sono effetti positivi a lungo termine, oltre le 7-18 settimane, dello psicostimolante	
Gli "Effetti terapeutici" sono in realtà tossici.	

Il 21 settembre 2007 la FDA emette un warning sui farmaci per l'ADHD, con il quale segnala che questi farmaci comportano rischi cardiovascolari e psichiatrici, e richiede la revisione dei "bugiardini". Tutte le preparazioni del Metilfenidato sono coinvolte (30).

- Concerta (methylphenidate hydrochloride) Extended-Release Tablets
- Daytrana (methylphenidate) Transdermal System
- Desoxyn (methamphetamine HCl) Tablets
- Focalin (dexmethylphenidate hydrochloride) Tablets
- Focalin XR (dexmethylphenidate hydrochloride) Extended-Release Capsules
- Metadate CD (methylphenidate hydrochloride) Extended-Release Capsules
- Methylin (methylphenidate hydrochloride) Oral Solution
- Methylin (methylphenidate hydrochloride) Chewable Tablets
- Ritalin (methylphenidate hydrochloride) Tablets
- Ritalin SR (methylphenidate hydrochloride) Sustained-Release Tablets
- Ritalin LA (methylphenidate hydrochloride) Extended-Release Capsules

Le tabella che segue raggruppano gli effetti collaterali (21), traduzione a cura dell'Osservatorio Italiano sulla Salute Mentale (OISM).

Tabella I: Effetti nocivi causati da Ritalin, Dexedrine, Adderall e Stimolanti affini

Cardiovascolari	Palpitazioni, tachicardia, ipertensione, aritmia cardiaca, dolore toracico, arresto cardiaco
Mentali e Cerebrali	Mania, psicosi, allucinazioni, agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, irritabilità, ostilità, Aggressione, depressione, sensibilità emozionale, pianto facile, ritiro sociale, sonnolenza, "ottusità", ridotta vigilanza, confusione, deterioramento mentale (cognitivo e apprendimento), zombi simile (comp. robotico), comportamento con perdita di spontaneità emotiva, comportamento ossessivo-compulsivo, convulsioni, discinesie, tics, Tourette, abitudini nervose (es.: tirare i capelli o tormentare la pelle)
Gastrointestinali	Anoressia, nausea, vomito, gusto cattivo, mal di stomaco, crampi, bocca secca, stitichezza, Diarrea, anomalie del fegato ai test
Endocrine Metaboliche	Disfunzione pituitaria, incluso la distruzione dell'ormone della crescita e prolattina, perdita di peso, Soppressione della crescita, ritardo della crescita, disfunzioni sessuali
Altre Funzioni	Visone sfocata, mal di testa, capogiro, ipersensibilità all'esantema, congiuntivite, orticaria
Interruzione e Rebound	Insonnia, crollo serale, depressione, iperattività, irritabilità, rebound con peggioramento dei sintomi ADHD simili

Modificato da Breggin (1999a&c) con il permesso di Springer Publishing Company. Le informazioni sono compilate da Arnold e Jensen (1995, Tabella 38-5, p. 2306; Tabella 38-7; e p. 2307), Drug Enforcement Administration (1995b, p. 23), Dulcan (1994, Tabella 35-6, p. 1217), Maxmen e Ward (1995, pp. 365-366), e Food and Drug Administration (1997c, March). Citazioni in Breggin (1999a&c).

Le tabella che segue raggruppa gli effetti collaterali Ritalin e Dexedrine (amfetamine) sulle reazioni ossessive-compulsive (21) (traduzione a cura dell'OISM - Osservatorio Italiano sulla Salute Mentale).

Table 3: dannose reazioni ossessive-compulsive farmacindotte		
da Ritalin e Dexedrine (Amfetamine)		
23 su 45 bambini (51%) in un Controllato studio clinico		
Età	Droga	Reazioni avverse farmacindotte
1. 6	Dexedrine	Persistente [ossessivo-compulsivo] disegnare e scrivere a casa; conteggio pezzi puzzle
2. 6	Dexedrine	Persistente gioco con Lego e puzzles (36-ore ininterrotte con Lego senza mangiare e dormire)
3. 6	Ritalin	Persistente uso del piano
4. 6	Dexedrine	Persistente parlantina
5. 7	Dexedrine	Riscrittura lavori; ripetute cancellazioni; ripetitivo controllo del lavoro; eccessivo

		ordine e organizzazione a casa
6. 7	Ritalin	Riscrittura lavoro;
	Dexedrine	Compulsivo allineamento delle matite
7. 8	Ritalin	Eccessivo orientamento al dettaglio
8. 8	Ritalin	Colorare ripetutamente la stessa area;
	Dexedrine	Repetitivo controllo del lavoro; freneticamente orientato al compito; attività solitarie
9. 8	Ritalin	Persistente gioco con video games;
	Dexedrine	Pulizia compulsiva della stanza, abbottonare e piegare biancheria sporca
10. 8	Dexedrine	Repetitivo controllo del lavoro; Persistente nel lavoro a scuola
11. 8	Ritalin	Eccessive cancellazioni; ridisegnamenti; eccessiva pressione sulla penna
	Dexedrine	Eccessive cancellazioni
12. 8	Ritalin	Marcatamente orientato ai dettagli nel disegno
13. 9	Dexedrine	Eccessive cancellazioni; fa liste (programmi TV, modelli macchine)
14. 9	Dexedrine	Pulizia compulsiva della stanza; eccessivo ordine a casa
15. 9	Dexedrine	Persistente a scuola
16. 9	Ritalin	Eccessive cancellazioni; riscritture; eccessiva pressione sulla penna e matite; parlantina eccessiva;
	Dexedrine	Troppo meticoloso; incapacità di terminare giochi e compiti scolastici; parlantina eccessiva
17. 9	Ritalin	Incapacità di terminare giochi e compiti scolastici; ripetitiva cancellazione e rifacimento di progetti; eccessivo orientamento ai dettagli
18. 10	Dexedrine	Pulizia compulsiva della stanza; piegamento della biancheria sporca
19. 10	Dexedrine	Repetitivo controllo del comportamento; allineamento verticale oggetti; eccessiva pressione sulla penna; repetitive cancellazioni e riscritture
20. 11	Dexedrine	Lavoro troppo meticoloso; eccessivo ordine e organizzazione; Pulizia compulsiva della stanza; rastrella foglie per 7 ore e poi quando cadono individualmente
21. 11	Dexedrine	Allinea le matite; repetitive cancellazioni e riscritture
22. 11	Ritalin	Cancellazioni ripetitive; “perfezionismo;” eccessiva pressione sulla penna e matite
23. 12	Dexedrine	Eccessivo orientamento ai dettagli; eccessiva pressione sulla penna e matite
Dati presi da Borchering et al. (1990). Entrambe le droghe aumentano la probabilità di ripetizioni, “perfezionismo, comportamento ipercontrollato” ($p < .01$). Il Ritalin causa una combinazione di movimenti anormali e reazioni ossessive-compulsive ($p = .009$).		

Dal Libro “Talking back to Ritalin” di Peter Breggin (21) (traduzione a cura dell’OISM - Osservatorio Italiano sulla Salute Mentale).

“Causano ossessioni e compulsioni. Gli psicofarmaci stimolanti danneggiano il funzionamento di una parte del cervello chiamata ganglio basale. Disfunzioni nel ganglio basale causano una varietà di sintomi mentali e fisici, incluso il peggioramento di alte funzioni mentali, ossessioni e compulsioni (OCD), e movimenti anormali. Una ricerca di Borchering e colleghi al NIMH cercò in modo specifico la produzione di sintomi OCD e movimenti anormali causati dal

Ritalin e anfetamine (fu uno studio crossover così che ogni bambino fu esposto a ciascuna droga in tempi diversi).

I ricercatori trovarono che 23 bambini su 45 (51%) svilupparono sintomi di OCD. Alcuni dei sintomi OCD furono molto gravi. Un bambino divenne così ossessionato nel rastrellare diligentemente le foglie da voler attendere ogni foglia che cadeva dall'albero. Un altro giocò con il Lego per 36 ore senza interruzione per mangiare o dormire. La tabella 3 contiene un riassunto di queste reazioni ossessive-compulsive farmacindotte.

Lo studio del NIH era doppio cieco con controllo placebo, mirato alle reazioni ossessive-compulsive. La maggior parte degli studi clinici non si concentrano su questi sintomi farmacindotti e li ignorano completamente. Borchering ha anche trovato un'alta quota di movimenti anormali farmacindotti. Trentaquattro dei quarantacinque bambini (76%) soffrì o di tics o di reazioni compulsive-ossessive causate dagli psicofarmaci e molti avevano una combinazione di entrambi (vedi sotto).

I risultati di Borchering sono stati confermati da Castellanos, il quale trovò che il 25% dei bambini svilupparono OCD mentre assumevano Ritalin. Solanto e Wender (tabella 2 [omessa]) scoprirono che una singola dose di psicostimolante causò una "overfocusing" ossessiva nel 42% dei bambini. I bambini erano talvolta incapaci di interrompere l'esecuzione di un compito a loro assegnato.

L'esibizione di OCD nei bambini che assumono stimolanti è tipicamente e erroneamente scambiata come "miglioramento". Se il bambino siede stoicamente sulla sua sedia in classe impegnandosi duramente a copiare ossessivamente con la penna ogni dettaglio del libro, l'insegnante considera questo un miglioramento. Se un bambino gioca incessantemente allo stesso gioco con il computer, i suoi genitori possono sentirsi sollevati dall'assenza del bambino. Infatti, come ha notato Borchering, i genitori e gli insegnanti in particolare, quasi mai segnalano gli OCD come effetti avversi farmacindotti.

Piuttosto, essi pensano che è un miglioramento. Ma l'OCD farmacindotto è una forma grave di disfunzione cerebrale. È una involontaria ossessione che il bambino sovente non può arrestare. Esso rafforza l'isolamento sociale e non porterà ad un genuino apprendimento. Il capitolo 4 [omesso] esamina più dettagliatamente come le reazioni avverse sono confuse con i miglioramenti nei bambini trattati con psicostimolanti.

Causano tics. *Anche la produzione di tics può diventare un problema serio. Questi stimolanti inducono movimenti anomali che generalmente sfigurano la faccia. Queste anomalie possono causare nel bambino uno sguardo strano e danneggiare la sua autostima e l'accettazione sociale. Ogni tanto i tics diventano permanenti. Borchering, nel suo studio su 45 bambini, ha trovato una quota del 58% di tics e movimenti anomali. Come già detto, molti hanno sintomi compulsivo-ossessivi. Castellanos segnala un peggioramento dei preesistenti tics.*

Un gruppo guidato da Paul Lipkin (1994) del Long Island Jewish Medical Center e Albert Einstein College of Medicine fece una valutazione retrospettiva di 122 bambini con ADHD correntemente o recentemente trattati con stimolanti. Essi trovarono che il 9% dei bambini svilupparono tics o discinesie. Altri tics e discinesie trovati in questo studio includono movimenti della bocca (5 bambini), ammiccamento, rotolamenti, o deviazioni (4), schiarimento della gola o vocalizzazioni (2), eye "bugging" (1), rotazione del collo (1), strofinamento della faccia (1).

Cinque bambini avevano più di un tipo di discinesia o tics. Un bambino non guarì. Egli sviluppò un'irreversibile sindrome con "contrazioni facciali, rotazioni della testa, schioccamento delle labbra, asciugatura della fronte, e vocalizzazioni." Lo sviluppo di almeno un caso di grave e permanente disordine neurologico su 122 bambini trattati con stimolanti a dosaggio terapeutico dovrebbe indurre una pausa di riflessione nei genitori prima di iniziare a mettere i loro figli in trattamento farmacologico.

Gli stimolanti non vanno somministrati se una persona ha una storia di tics e dove essere interrotta se si sviluppano tics durante il trattamento. Il foglio ufficiale di accompagnamento del Ritalin specifica che il Ritalin è controindicato "in pazienti con tics motori o con una storia familiare o diagnosi di sindrome di Tourette." Ricorda, una controindicazione è una proibizione assoluta dell'uso dello psicofarmaco in specifiche condizioni.

Uno studio di Mark Schmidt (1994) del NIMH, e una sfilza di altri ricercatori, hanno trovato cambiamenti nella concentrazione del Calcio e Magnesio nel sangue durante il trattamento con Ritalin e Dexedrine. Essi suggeriscono che questo potrebbe essere la causa dei movimenti anormali

causati dagli stimolanti. Queste scoperte nuovamente enfatizzano il pericoloso impatto di questi psicofarmaci nel corpo e la scarsa conoscenza”

Il *Drug Effectiveness Review Project* (49) dell'università dell'Oregon pubblica, il 13 Settembre 2003, la più vasta indagine sull'efficacia dei farmaci utilizzati per l'ADHD, esaminando ben 2287 studi e 27 farmaci: un rapporto di 731 pagine. Il rapporto conclude che ci sono poche evidenze sull'efficacia e sicurezza di questi farmaci sul lungo termine, o circa il fatto che possano incrementare i risultati scolastici.

Ci sono dati sperimentali che evidenziano danni diretti del metilfenidato (Ritalin®) sull'apparato cardiovascolare.

- ultrastrutture miocardiali dei Mammiferi: Henderson 1994 (52)
- muscoli papillari ferret: Ishiguro Y 1997 (53)
- frequenza cardiaca, pressione sanguigna, consumo dell'ossigeno: Ballard JE 1976 (54) , Kelly KL 1988 (55), Brown RT 1989 (56), Stowe CD 2002 (57)
- anomalie strutturali nel miocardio: Fischer VW 1977 (58)
- tachicardia rientrante nodale atrioventricolare: Gracious BL 1999 (59)

Questo studio conferma che dosi terapeutiche di Ritalin aumentano statisticamente le mutazioni cellulari e possibile rischio di cancro.

Effetti Citogenetici in bambini trattati con Metilfenidato

Randa A. El-Zein, Sherif Z. Abdel-Rahman, Matthew J. Hay, Mirtha S. Lopez, Melissa L. Bondy, Debra L. Morris and Marvin S. Legator.

Department of Epidemiology, Box 189, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA; Department of Preventive Medicine and Community Health, The University of Texas Medical Branch, 2.102 Ewing Hall, Galveston, TX 77555-1110, USA.

Abstract: Negli ultimi anni si è avuta un'esplosione nell'uso di metilfenidato (Ritalin) per il trattamento di Sindrome da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) sui bambini. D'altra parte non si hanno sufficienti informazioni per stabilire se questo farmaco possa provocare potenziali rischi di salute per gli umani, come mutazioni genetiche o esposizione a tumori. Per approfondire la questione, abbiamo indagato per comprendere se questo stimolante del sistema nervoso centrale - a normali livelli terapeutici - produca anomalie genetiche su pazienti in età pediatrica. In un campione composto da dodici bambini trattati con dosi terapeutiche di metilfenidato, abbiamo analizzato tre aspetti delle mutazioni genetiche nei linfociti estratti dal sangue periferico, prima e tre mesi dopo l'avvio del trattamento con questa medicina. In tutti i partecipanti, la cura ha provocato un triplicamento delle aberrazioni cromosomiali, una quantità 4.3 volte superiore alla precedente di scambi di cromatidi accoppiati, l'aumento di 4.3 volte delle frequenze nucleotidiche. Queste scoperte inducono necessariamente a ricerche più approfondite sui possibili effetti sulla salute umana dell'uso di metilfenidato, soprattutto alla luce della ben documentata relazione fra l'elevata frequenza di aberrazioni nucleari e l'aumento di rischio di cancro. Fonte: http://www.uni-ulm.de/klinik/kjp/Ri_cancer.pdf

CONCLUSIONI relative al punto 2

Da tutto quanto fin qui esposto appare evidente che la sicurezza ed efficacia di questi farmaci non è provata, e che ci sono molte evidenze scientifiche che ne sconsigliano l'uso. Essi non sono utilizzati per scopi terapeutici, ma impropriamente come “sintomatici”, per controllare i comportamenti sgraditi dei minori

a beneficio dei genitori ed insegnanti. Inoltre, a nostro avviso ci sono gravi negligenze da parte del Ministero della Sanità:

- la totale assenza di passaggi diagnostici obbligatori, preliminari e standardizzati, finalizzati ad individuare ed intercettare problematiche di carattere medico tali da “mimare” l’ADHD e gli altri disagi del comportamento, le concause e le patologie correlate (diagnosi differenziale);
- gli effetti collaterali della molecola metilfenidato, dichiarati dalla stessa casa farmaceutica produttrice, sono stati in parte “stralciati” dai moduli di consenso informato, in particolare i più gravi;
- nell’elencazione dei riferimenti alle ricerche scientifiche sulla materia, sono citate solo ed esclusivamente ricerche in linea con le attuali strategie del Ministero circa la somministrazione del farmaco, e neppure una delle pur numerose ed autorevoli ricerche universitarie che negli ultimi anni hanno sollevato dubbi e criticità circa dette somministrazioni;
- sussiste nei documenti elaborati una grave sottovalutazione dei rischi;

E’ inoltre noto dai dati che provengono dall’estero che - ovunque sono stati utilizzati gli psicostimolanti - molti medici li prescrivono in eccesso sotto sollecitazione diretta od indiretta delle case farmaceutiche. In aggiunta, si è creato pressoché ovunque un mercato nero incontrollabile, in parte con la compiacenza dei pazienti stessi che ottengono prescrizioni in esubero per rivendere poi il farmaco.

Noi esperti non neghiamo che esistano bambini problematici, ma riteniamo che, proprio nel loro interesse, sia necessario prima di tutto un serio screening medico con una diagnosi differenziale approfondita, seguita da una valutazione delle varie problematiche psichiatriche. Rispetto alla problematiche psicologiche di cui bambini sono a volte portatori, riteniamo che l’approccio migliore sia quello che emerge dalla seguente dichiarazione della Professor Emilia Costa, firmataria del presente parere:

“...il successo delle psicoterapie è noto in letteratura scientifica, ma spesso ignorato in terapia. Vengono utilizzati con leggerezza psicofarmaci e si crede che le terapie non farmacologiche non funzionino altrettanto: il problema invece è che sono state “snobbate” per lungo tempo a favore di soluzioni dagli effetti più immediati. E’ ora che i terapeuti professionisti ammettano ciò che è noto: la psicoterapia modifica in modo misurabile la struttura cerebrale, ed influisce concretamente e positivamente sul comportamento. Non comprendo quindi come si possano continuare ad ignorare questi fatti, ignorando la terapia integrata e prediligendo sempre l’approccio biologico, organicista e farmacologico e declassando superficialmente tutto il resto a “quattro chiacchiere” tra terapeuta e paziente” (50)

QUESITO N° 3: se - in ordine a quanto esaminato nei punti (A) e (B) - sia attualmente pienamente realizzata in Italia la necessità della salvaguardia dell’incolumità psicofisica dei minori, ribadita dalla legislazione internazionale vigente sui diritti umani, che tutela dalle speculazioni commerciali e dall’uso improprio di farmaci, con particolare riguardo a quelli psicoattivi.

Ci appare fondamentale rilevare che esiste una legislazione in merito, che conferma la nostra tesi sulla necessità di salvaguardare l’incolumità psicofisica dei minori e tutelarli dalle speculazioni commerciali e da un uso improprio dei farmaci, in favore di approcci psicopedagogici.

- **Convenzione Europea sui Diritti dell’Uomo e la Biomedicina di Oviedo del 1997- COE - Consiglio d’Europa** - Url alla fonte:
http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/25002it.asp?menu=strumenti

Capitolo I – Disposizioni generali
Articolo 1 – Oggetto e finalità

«Le Parti di cui alla presente Convenzione proteggono l’essere umano nella sua dignità e nella sua identità e garantiscono ad ogni persona, senza discriminazione, il rispetto della sua integrità e dei suoi altri diritti e libertà fondamentali riguardo alle applicazioni della biologia e

della medicina. Ogni Parte prende nel suo diritto interno le misure necessarie per rendere effettive le disposizioni della presente Convenzione.»

Articolo 2 – Primato dell'essere umano: « L'interesse e il bene dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società o della scienza. »

Nota 1: Nota anche come Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, o Convenzione di Oviedo. Aperta alla firma a Oviedo (Spagna), il 4 aprile 1997. Entrata in vigore il 1° dicembre 1999. Ratifica e ordine di esecuzione in Italia dati con legge n. 145 del 28 Marzo 2001 (Gazzetta Ufficiale n. 95 del 24 aprile 2001). Strumento di ratifica non ancora depositato

Nota 2: E quindi evidente la necessità che l'approccio terapeutico sia, in prima istanza, di tipo pedagogico nel senso ampio del termine, includendo tutte le professionalità idonee ad intervenire con metodiche basate sulla parola e la rieducazione attiva e partecipe del minore. Questo è particolarmente rilevante quando si tratta di problemi disciplinari in quanto si fornisce al minore un modello di soluzione dei problemi che il bambino può replicare con gli amici e un domani con i propri figli.

- **Norme sulle responsabilità delle imprese transnazionali e delle altre imprese commerciali in materia di diritti umani – ONU** - Url alla fonte:

http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/30003it.asp?menu=strumenti

F. Obblighi in materia di tutela del consumatore

13: «Le società transnazionali e le altre imprese commerciali operano in conformità con prassi di equità nel campo degli affari, del marketing e nel settore pubblicitario e adotteranno tutte le misure necessarie ad assicurare la sicurezza e la qualità dei beni e dei servizi prodotti, compresa l'osservanza del principio di precauzione. Esse si impegnano a non produrre, distribuire, commercializzare o pubblicizzare prodotti il cui uso sia dannoso o potenzialmente dannoso per i consumatori.»

Nota 1: Documento adottato il 13 agosto 2003 dalla Sotto-Commissione sulla promozione e protezione dei diritti umani delle Nazioni Unite, 25° sessione, UN Doc. E/CN.4/Sub.2/2003/12/Rev.2, 26 agosto 2003.

Nota 2: Da ciò ne deriva che il rischio di una medicalizzazione di massa, con il conseguente abuso nella prescrizione di psicofarmaci, appare come un fenomeno deprecabile in via di principio, ed è intollerabile quando attuato sui bambini, e tali prodotti dovrebbero quindi essere considerati realmente come ultima risorsa terapeutica.

- **Convenzione contro la tortura ed altre pene o trattamenti crudeli, inumani o degradanti - ONU** - Url alla fonte:

http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/23001it.asp?menu=strumenti

Articolo 16: «Ogni Stato s'impegna a proibire in ogni territorio, sottoposto alla sua giurisdizione, altri atti che possano costituire pene o trattamenti crudeli, inumani o degradanti che non siano atti di tortura come definiti all'articolo primo, allorché questi atti sono commessi da un agente della funzione pubblica o da ogni altra persona che agisca a titolo ufficiale, o su sua istigazione, o con il suo consenso espresso o tacito. In particolare, gli obblighi enunciati agli articoli precedenti sono applicabili mediante la sostituzione della menzione "tortura" con la menzione di altre forme di pene o trattamenti crudeli, inumani o degradanti.»

Nota: Codice 24841, entrata in vigore il 26/06/1987. Autorizzazione alla ratifica e ordine di esecuzione in Italia dati con legge n. 489 del 3 novembre 1988 (Gazzetta Ufficiale n. 271 S.O. del 18 novembre 1988).

- **Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea** - Url alla fonte:
http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/27007it.asp?menu=strumenti

CAPO I - DIGNITÀ

Articolo 1: «La dignità umana è inviolabile. Essa deve essere rispettata e tutelata»

Articolo 3: 1.: «Ogni individuo ha diritto alla propria integrità fisica e psichica»

Articolo 4: «Proibizione della tortura e delle pene o trattamenti inumani o degradanti»

c) divieto di fare del corpo umano e di sue parti in quanto tali una fonte di lucro.

Nota 1: Codice 2000/C364/01, IT, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee al n° C 364/1 il 18 dicembre 2000. La Carta costituisce la Parte Seconda del Progetto di Costituzione europea discusso dalla Conferenza intergovernativa del dicembre 2003.

Nota 2: Da queste norme, risulta chiaro che i trattamenti invasivi e degradanti quali l'elettroshock, gli shock violenti di vario tipo quali quello insulinico ma non solo, la psicoturgia cerebrale qual'è la lobotomia ma non solo, le manipolazioni genetiche e la prescrizione di psicofarmaci a lungo termine dovrebbero essere vietati, in quanto - tra l'altro - il paradigma rischi/benefici, anche con riguardo ai costi di detti obsoleti approcci terapeutici, appare del tutto inappropriato. Inoltre, si osserva come – nei casi in cui si rilevi l'assenza di prove scientifiche certe sull'origine strettamente genetica o fisica dei disordini mentali dell'età evolutiva – sia evidente la necessità di diffondere una cultura non orientata all'ipermedicalizzazione dei bambini, anche al fine di non favorire le tecniche di “prevenzione genetica”, teorizzate inizialmente dai regimi del '900, e mirate purtroppo a sostenere ricerche finalizzate alla “rettificazione genetica” prenatale dei bambini.

- **Dichiarazione Universale dei Diritti Umani – ONU** - Url alla fonte:
http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/21001it.asp?menu=strumenti

Articolo 5: «Nessun individuo potrà essere sottoposto a tortura o a trattamento o a punizione crudeli, inumani o degradanti »

Nota: Codice A/RES/217 A (III), adottata e proclamata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite con risoluzione 217A (III) del 10 dicembre 1948, con 48 voti a favore e otto astensioni: Arabia Saudita, Cecoslovacchia, Jugoslavia, Polonia, Repubblica del Sud Africa, Ucraina, Unione Sovietica.

- **Convenzione Internazionale sui Diritti dell'Infanzia**

Articolo 37 - Gli Stati parti s'impegnano a garantire che: “nessun fanciullo sia soggetto a tortura o a trattamenti o punizioni crudeli, inumani o degradanti; né la pena capitale, né l'ergastolo senza possibilità di liberazione debbano venire irrogate per reati commessi da persone in età inferiore ai 18 anni”

- **Convenzione sui Diritti dell'Infanzia dell'ONU** - Url alla fonte
http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/11001it.asp?menu=strumenti

Articolo 33: «Gli Stati adottano ogni adeguata misura, comprese misure legislative, amministrative, sociali ed educative per proteggere i fanciulli contro l'uso illecito di stupefacenti e di sostanze psicotrope...»

Articolo 36: «Gli Stati proteggono il fanciullo contro ogni altra forma di sfruttamento pregiudizievole al suo benessere in ogni suo aspetto.»

Articolo 12/1: «Gli Stati garantiscono al fanciullo capace di discernimento il diritto di esprimere liberamente la sua opinione su ogni questione che lo interessa, le opinioni del fanciullo essendo debitamente prese in considerazione tenendo conto della sua età e del suo grado di maturità.»

Nota 1: Adottata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite con Risoluzione 44/25 del 20 novembre 1989. Entrata in vigore il 2 settembre 1990. Autorizzazione alla ratifica e ordine di esecuzione in Italia dati con legge 27 maggio 1991, n. 176 (Gazzetta Ufficiale n 35 S.O. dell'11 giugno 1991)

Nota 2: La prevenzione è una priorità che deve quindi concretizzarsi con adeguati sostegni alla famiglia, alla scuola e ai bambini, mettendo loro a disposizione le figure professionali necessarie ed inoltre - per quanto compete alla pubblica amministrazione - dovrebbero essere prese misure idonee a migliorare la qualità della vita dei minori.

- **Convenzione Protezione delle persone con malattie mentali e miglioramento della cura della sanità mentale - ONU**

Principio 10 – Farmaci – 1: «Il farmaco soddisferà le esigenze migliori di salute del paziente, sarà dato ad un paziente soltanto per gli scopi terapeutici o diagnostici e mai non sarà amministrato come punizione o per la convenienza di altri. Conforme alle disposizioni di questa Convenzione, i professionisti della salute mentale amministreranno soltanto il farmaco di efficacia conosciuta o dimostrata.»

Nota 1: Prot. A/RES/46/119, 17 December 1991

Nota 2: E' di tutta evidenza quindi che nei casi ritenuti gravi, in cui si ritenga necessario somministrare psicofarmaci di sintesi o naturali, pur per tempi brevi, dovrà auspicabilmente essere vietata la prescrizione di quei farmaci che hanno effetti collaterali che comportino grave sofferenza fisica e mentale, che causino patologie iatrogene permanenti, che inducano al suicidio o ad atti violenti ed omicidi, che possono causare la morte del paziente a dosaggio terapeutico, che creino dipendenza psicofisica, sia per la miglior tutela dei pazienti che per evitare una ricaduta secondaria di costi terapeutici sulla pubblica amministrazione. Il consenso informato dovrebbe, a garanzia del paziente e della famiglia, sempre essere richiesto in forma scritta e con spiegazioni esaustive, sia sui limiti terapeutici dello psicofarmaco che su tutti gli eventuali effetti collaterali

- **Carta Sociale Europea (riveduta) - Url alla fonte:**
http://www.centrodirittumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/30004it.asp?menu=strumenti

Parte I –

art. 7: “bambini e gli adolescenti hanno diritto ad una speciale tutela contro i pericoli fisici e morali cui sono esposti”

Articolo 17 - Diritto dei bambini e degli adolescenti ad una tutela sociale, giuridica ed economica - 1,b:” a proteggere i bambini e gli adolescenti dalla negligenza, dalla violenza o dallo sfruttamento”

Nota: La Carta Sociale Europea è stata adottata dal Consiglio d'Europa a Torino, il 18 ottobre 1961, entrando in vigore il 26 febbraio 1965. I contenuti della Carta Sociale del 1961 sono successivamente stati riprodotti e integrati con altri diritti (tra cui quelli introdotti da un Protocollo addizionale del 5 maggio 1988, entrato in vigore il 4 settembre 1992) in una versione riveduta della Carta, adottata e aperta alla firma il 3 maggio 1996. La nuova Carta è entrata in vigore il 1° settembre 1999. Il testo della Carta Sociale Europea riportato è quello risultante da tale revisione. Il sistema di controllo sulla Carta sociale europea riveduta è quello stesso previsto dalla Carta del 1961, eventualmente integrato, per gli Stati che hanno ratificato il Protocollo addizionale del 19 novembre 1995, da un meccanismo di ricorsi collettivi.

Annotazioni sulla ratifica dell'Italia: Autorizzazione alla ratifica e ordine di esecuzione in Italia dati con legge n. 929 del 3 luglio 1965 (Gazzetta Ufficiale n. 193 S.O. del 3 agosto 1965), entrata in vigore per l'Italia: 21 novembre 1965. Carta sociale europea riveduta: autorizzazione alla ratifica e ordine di esecuzione in Italia dati con legge n. 30 del 9 febbraio 1999 (Gazzetta Ufficiale n. 44 S.O. del 23 febbraio 1999). Al momento del deposito della ratifica, il 5 luglio 1999, il Rappresentante

permanente dell'Italia presso il Consiglio d'Europa ha consegnato al Segretario Generale del Consiglio d'Europa la seguente Nota Verbale: "L'Italia non si considera vincolata dall'art. 25 della Carta (Diritto dei lavoratori alla protezione dei loro crediti in caso d'insolvenza del loro datore di lavoro)."

- **Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali** - Url alla fonte:

http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/27008it.asp?menu=strumenti

Articolo 3 - Divieto della tortura: "Nessuno può essere sottoposto a tortura né a pene o trattamenti inumani o degradanti"

Nota: Adottata dal Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa il 4 novembre 1950. Entrata in vigore il 3 settembre 1953. Ratificata e resa esecutiva per l'Italia con Legge 4 agosto 1955, n. 848 (Gazzetta Ufficiale n. 221 del 24 settembre 1955. Testo coordinato con gli emendamenti di cui al Protocollo n. 3, entrato in vigore il 21 settembre 1970; Protocollo n. 5, entrato in vigore il 20 dicembre 1971 e Protocollo n. 8, entrato in vigore il 1° gennaio 1990; coordinato inoltre con gli emendamenti del Protocollo n. 2, parte integrante della

Convenzione dalla sua entrata in vigore il 21 settembre 1970. Tutte le disposizioni dei detti Protocolli sono state inol-tre sostituite dal Protocollo n. 11, firmato a Strasburgo l'11.05.1994 ed entrato in vigore il 1° novembre 1998, con decorrenza dalla data di entrata in vigore di quest'ultimo. In forza delle disposizioni del Protocollo 11, le disposizioni del Protocollo 9 e 10 non hanno più effetto. Il protocollo n. 11 è stato reso esecutivo con legge 28 agosto 1997, n. 296 (in Gazzetta Ufficiale n. 213 del 12 settembre).

- **Dichiarazione sulle responsabilità delle generazioni presenti verso le generazioni future** – ONU

Articolo 3 - Mantenimento e perpetuazione dell'umanità

"Le generazioni presenti dovrebbero sforzarsi per assicurare il mantenimento e la perpetuazione dell'umanità nel rispetto della dignità della persona umana. Di conseguenza, nessun pregiudizio potrà essere recato in nessun modo alla natura e alla forma della vita umana"

Articolo 6 - Genoma umano e biodiversità

"Il genoma umano, nel rispetto della dignità della persona umana e dei diritti dell'uomo, deve essere protetto e la biodiversità deve essere salvaguardata. Il progresso scientifico e tecnico non dovrebbe né nuocere né compromettere in nessun modo la preservazione della specie umana e delle altre specie"

Nota: Adottata dalla Conferenza Generale dell'UNESCO il 12 novembre 1997.

- **Progetto di elementi di una Convenzione estesa e integrale sulla protezione e promozione dei diritti e della dignità delle persone con disabilità** – ONU - Url alla fonte:

http://www.centrodirittiumani.unipd.it/a_strumenti/testoit/32001it.asp?menu=strumenti

Parte II - Articolo 13 - Diritto alla libertà dalla tortura o da trattamenti o punizioni crudeli, inumani o degradanti

1. Nessuna persona con disabilità sarà sottoposta a tortura o a trattamenti o punizioni crudeli, inumani o degradanti. In particolare, nessuno sarà sottoposto senza il proprio consenso a sperimentazioni o interventi medici o scientifici.
2. Ognuno ha il diritto a non essere sottoposto a interventi forzati o coatti di natura medica o di altro tipo, finalizzati a correggere, migliorare o alleviare qualsiasi svantaggio reale o percepito.

3. Gli Stati Parti adotteranno ogni misura adeguata in ambito legislativo, amministrativo, sociale e educativo per proteggere le persone con disabilità, in particolare le donne e i bambini con disabilità, da ogni forma di violenza, ingiuria o abuso fisica o mentale, dall'incuria o dalla trascuratezza, dal maltrattamento o dallo sfruttamento, compreso l'abuso sessuale.

Nota: Testo predisposto dalla Presidenza del Comitato ad hoc sulla Convenzione sui diritti delle persone con disabilità, dicembre 2003. Il Progetto qui presentato si limita a considerare una serie di questioni sostanziali e non comprende né un preambolo, né disposizioni in materia di attuazione o meccanismi di monitoraggio, né le disposizioni finali della Convenzione. Le questioni che esso copre non intendono costituire una elencazione esaustiva dei temi che sarà necessario inserire nella futura Convenzione.

Significativa ci appare anche la seguente presa di posizione.

Rapporto annuale dell'International Narcotic Control Board, organo dell'ONU - Url alla fonte: http://www.incb.org/incb/en/annual_report_2000.html

«Gli effetti negativi a lungo termine degli psicofarmaci sono spesso trascurati, sottostimati oppure subordinati ai risparmi suicosti di breve periodo. Vi è un ampio spettro di approcci di trattamento, complementari o alternativi, per molti dei diversi disturbi mentali e per le condizioni dolorose che vengono trattate attualmente con specialità farmaceutiche (psicoterapia, consulenza, medicina tradizionale) e tali alternative possono spesso essere culturalmente più adeguate e molto più efficaci... Alcuni studi recenti, tuttavia, mostrano che l'uso di farmaci multipli (polifarmacia), spesso in combinazioni irrazionali, in dosi inadeguate e per periodi di trattamento eccessivamente lunghi, continuano ad essere abbastanza comuni. Tale pratica medica è contraria ai principi del costo-beneficio ed alla terapia basata sull'evidenza razionale ed è uno spreco di risorse. Le autorità sanitarie dovrebbero promuovere l'uso di modalità di trattamento, complementari o alternative, culturalmente valide e collaudate, prendendo in considerazione in fatto che, affidandosi a tali opzioni terapeutiche piuttosto che alla farmacoterapia in sé, i risparmi sui costi possono essere significativi.»

Nota: NCB Report", anno 2000.

Bibliografia

1. Pubblicazione informativa di "Giù Le Mani Dai Bambini"®
2. Documenti di riferimento:
 - Consensus_ADHD_Argentino_versione_spagnolo_originale.doc
 - Consensus_ADHD_Argentino_versione_italiana.rtf, tradotta da Giù Le Mani Dai Bambini ma con bibliografia e profili dei sottoscrittori in spagnolo
 - la coordinatrice del consensus argentino è Beatriz Janin, psicologa e psicoanalista, docente di "Psicoanalisi Infantile" e direttore della specializzazione in "Psicoanalisi Infantile e dell'Adolescenza" presso l'università di Scienze Sociali UCES (<http://www.uces.edu.ar/>) di Buenos Aires in Argentina, docente di "Psicoanalisi Infantile" presso l'università di Buenos Aires UBA (<http://www.uba.ar/homepage.php>) in Argentina.
 - Dati identificativi per contattare Beatriz Janin:
Argentina
Domicilio personale : Avenida Córdoba 3431. 4° "A". Cap. Fed.
Domicilio professionale : Av. Córdoba 3431. 10° "A". Cap. Fed.
Teléfono : 4865-0047(C) 4963-2777 (P) Fax : 4963-2777

- E-mail : beatrizjanin@yahoo.com
- Curriculum di Beatriz Janin in spagnolo: vedi allegato “Beatriz_Janin_cv.pdf”
3. ANN IST SUPER SANITÀ 2006 | VOL. 42, NO. 2: 231-245, paragrafo “Sistemi nosografici”
 4. Documento da produrre:
 - Breggin_deposizione_giurata_2000_USA_en.doc (versione inglese)
 - Breggin_deposizione_giurata_2000_USA_It.pdf (versione italiana)
 - Sito personale di P. Breggin: <http://www.breggin.com/>
 - Link alla deposizione giurata di P. Breggin: <http://www.breggin.com/congress.html>
 5. Documento da produrre:
 - Baughman_deposizione_giurata_2006_fda_it.pdf (versione italiana)
 - Baughman_Testimony_2006_FDA.doc (versione inglese)
 - Sito di Fred Baughman: <http://www.adhdfraud.org/>
 - Sito Upton Sinclair Awards 2006: <http://www.ednews.org/articles/5387/1/Upton-Sinclair-Awards-2006/Page1.html>
 6. Sami Timimi, *A Critique of the International Consensus Statement on ADHD*, Clinical Child and Family Psychology Review, Vol. 7, No. 1, March 2004
 - Sami_Timimi_una_critica_al_consensus_ADHD_it.pdf (versione italiana)
 - Sami_Timimi_A_critique_of_consensus_ADHD_en.pdf (versione inglese)
 7. Documento da produrre:
 - GLMDB_raccomandazioni_ISS.pdf
 - Url al documento: <http://www.giulemanidaibambini.org/doc/LetteraISSdefinitiva.pdf>
 8. Opuscolo di “Giù Le Mani Dai Bambini”
 - Url al database C. Ajmone: <http://www.pseudo-adhd.oism.info/it/index.htm>
 - Url al listato delle patologie e condizioni che mimano l’ADHD di C. Ajmone: http://www.pseudo-adhd.oism.info/it/doc/lista_patologie.htm
 9. SINPIA_Linee guida_ADHD.pdf
 10. Brook U, Boaz M., *Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and learning disabilities (LD): adolescents perspective*, Patient Educ Couns., 2005, Aug;58(2):187-91. ;
 - Brook_U_2005_it.htm (versione italiana)
 - Brook_U_2005_en.htm (versione inglese)
 - URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16009295&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
 11. Yoshida Y, Uchiyama T., *The clinical necessity for assessing Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning Pervasive Developmental Disorder (PDD).*, Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004 Oct;13(5):307-14.
 - Yoshida_Y_2004_it.htm (versione italiana)
 - Yoshida_Y_2004_en.htm (versione inglese)
 - URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15490278&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
 12. Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Mochan F, Ebert D., *A psychopathological study into the relationship between attention deficit hyperactivity disorder in adult patients and recurrent brief depression*, Acta Psychiatr Scand. 2003 May;107(5):385-9.
 - Hesslinger_B_2003_it.htm (versione italiana)
 - Hesslinger_B_2003_en.htm (versione inglese)

- URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12752035&query_hl=1&itool=pubmed_DocSum
13. Balazs J, Gadoros J., *Comorbidity in child psychiatry: is the comorbidity of pediatric mania and ADHD really that high?*, Psychiatr Hung. 2005;20(4):293-8.
 • Balazs J_2005_it.htm (versione italiana)
 • Balazs J_2005_en.htm (versione inglese)
 ➤ URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16462006&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
14. Budman CL, Bruun RD, Park KS, Olson ME., *Rage attacks in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study*, J Clin Psychiatry. 1998 Nov;59(11):576-80.
 • Budman CL_1998_it.htm (versione italiana)
 • Budman CL_1998_en.htm (versione inglese)
 ➤ URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9862602&query_hl=4&itool=pubmed_DocSum
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9862602&query_hl=4&itool=pubmed_DocSum
15. Possa Mde A, Spanemberg L, Guardioli A., *Attention-deficit hyperactivity disorder comorbidity in a school sample of children*, Arq Neuropsiquiatr. 2005 Jun;63(2B):479-83. Epub 2005 Jul 25.
 ➤ Possa Mde A_2005_it.htm (versione italiana)
 ➤ Possa Mde A_2005_en.htm (versione inglese)
 ➤ URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16059602&query_hl=11&itool=pubmed_docsum
16. Kadesjo B, Gillberg C., *The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children*, J Child Psychol Psychiatry. 2001 May;42(4):487-92.
 • Kadesjo B_2001_it.htm (versione italiana)
 • Kadesjo B_2001_en.htm (versione inglese)
 ➤ URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list_uids=11383964&query_hl=1&itool=pubmed_DocSum
17. Lalonde J, Turgay A, Hudson JL., *Attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and comorbid disruptive behaviour disorders in a child and adolescent mental health clinic*, Can J Psychiatry. 1998 Aug;43(6):623-8.
 • Lalonde J_1998_it.htm (versione italiana)
 • Lalonde J_1998_en.htm (versione inglese)
 ➤ URL alla fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9729691&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
18. NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, November 16–18, 1998
 • NIH_Consensus_ADHD_1998.pdf (versione inglese)
19. David Cohen, Jonathan Leo, *An Update on ADHD Neuroimaging Research*, The Journal of Mind and Behavior, Spring 2004, Volume 25, Number 2, Pages 161–166
 • Cohen_neruoiaging_update.pdf (versione inglese)

20. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Weingartner H, et al. *Dextroamphetamine. Cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys*. Science. 1978;199:560-563.
21. Peter Breggin MD, *Talking back to Ritalin*, Perseus Publishing, 2001
22. Documento da produrre:
- ICSPP_it.pdf (versione italiana)
 - ICSPP_en.doc (versione inglese)
 - Url al sito ICSPP: http://www.icspp.org/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1
 - Url al documento ICSPP: http://www.icspp.org/index.php?option=com_content&task=view&id=37&Itemid=48
23. Olanda_publicita_ingannevole_ADHD_GLMDB.pdf (versione italiana)
24. cylert_FDA-warning_2002.pdf (versione inglese)
25. Cylert_FDA_warning_2005.pdf (versione inglese)
26. Mail Claudio Ajmone-Grace Jakson- Hege Salvesen Blix
27. lilly_2005.pdf (versione inglese)
28. lilly_2006.pdf (versione inglese)
29. FDA_warning_suicidi_atomoxetina_2005.mht (versione inglese)
- url fonte: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/atomoxetine.htm>
30. FDA_ADHD_warning_tutti_i_farmaci_2007.mht (versione inglese)
- url fonte: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01568.html>
31. Janne Larsson_Strattera_MHRA_2006.mht (versione inglese)
- url fonte: http://www.24-7pressrelease.com/view_press_release.php?rID=21052&tf7sid=3a031ad05e2f9e271dd8709c95cd50f4
32. Janne Larsson_Strattera_suicidi_2006.mht (versione inglese)
- url fonte: http://www.247pressrelease.com/view_press_release.php?rID=11216&tf7sid=3a031ad05e2f9e271dd8709c95cd50f4
33. Janne Larsson_Strattera_10.988 ADR.mht Atomoxetina_EN_ADR.pdf
- url fonte: http://www.24-7pressrelease.com/view_press_release.php?rID=16662&tf7sid=3a031ad05e2f9e271dd8709c95cd50f4
34. Janne Larsson_Christopher Gillberg_Strattera.mht (versione inglese)
- url fonte: http://www.247pressrelease.com/view_press_release.php?rID=10122&tf7sid=3a031ad05e2f9e271dd8709c95cd50f4
35. Protocollo diagnostico ADHD, ISS-AIFA
- Protocollo diagnostico ADHD 22_03_2007.pdf (italiano)
36. MedWatch, *The clinical impact of adverse event reporting*, October 1996
- The clinical impact of adverse event reporting_medwach_2006.pdf

37. MHRA documento FOIA 2006
38. Atomoxetina_EN_ADR.pdf (versione inglese)
39. Gillette, Paul C. MD; Garson, Arthur jr. MD, *Sudden Cardiac Death in the Pediatric Population - Sudden Cardiac Death in Specific Populations*, Circulation, 85(1) Supplement:I-64-I-69, January 1992
 - Gillette_1992_EN.pdf
 - URL fonte
<http://pt.wkhealth.com/pt/re/circ/pdfhandler.00003017-199201001-00010.pdf;jsessionid=GTVZtTjmp2MFhNJHH8687V1NCpS47yMMzVCxDYbtRVXWDXQT6GLn!881462685!-949856144!8091!-1>
40. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. N Engl J Med. 1996;334:1039-1044.
41. ADHD Individual Drug Risk Studies To Be Considered By Drug Safety Committee. Press release. February 8, 2006.
42. CONCERTA® (methylphenidate hydrochloride) Extended-release Tablets Briefing Document, Edition: February 2006
 - Concerta_2006.pdf (versione inglese)
43. Morentin Benito, Aguilera Beatriz, Garamendi Pedro Manuel, Suarez-Mier M Paz, *Sudden unexpected non-violent death between 1 and 19 years in north Spain*, Archives of Disease in Childhood, 2000.
44. Lourdes Villalba, *Postmarketing safety review of sudden deaths during treatment with drugs used to treat ADHD*, , 2006
 - FDA_Sudden death with drugs used to treat ADHD_2006.pdf (versione inglese)
45. Fred A. Baughman Jr., MD, *The case against diagnosis and treatment of adhd and related disorders and their treatment with stimulants*, presentation to the Parliamentary Assembly, Council of Europe, November 23, 2001
 - Pompidou Group 2000.doc (versione inglese)
46. Mary Ann Block, medico osteopatico, testimonianza giurata davanti al *Committee on House Government Reform* del Texas
 - Mary Anne Block_committee hearing.mht
 - Link alla fonte:
http://www.ablechild.org/documents%20and%20reports_files/house%20government%20reform%20committee%20transcripts%209-26-02.htm
47. Carl Sherman, *Antisuicidal Effect Of Psychotropics Remains Uncertain: 'We have to ask if medication is the only way' to approach the prevention of suicide*, Clinical Psychiatric News, August, 2002, Volume 30, issue 8, page 1
 - url alla fonte: <http://www.clinicalpsychiatrynews.com/article/PIIS0270664402706310/fulltext>
48. FDA Talk Paper, New Warning for Strattera, December 17, 2004
 - FDA_Warning_Strattera_2004.mht
49. Marian S. MacDonagh, PharmaD, and Kim Peterson, MS, "Drug Class Review on Pharmacologic Treatment for ADHD: Final Report," Oregon Health and Science University, Sept. 05, pp. 13-20.
50. Comunicato stampa GiùLeManiDaiBambini del 28 marzo 2007 "Prozac® ai bambini di 8 anni anche in Italia: è definitivo"
 - GLMDB_comunicato Prozac Italia 27 03 07.pdf

51. Rapporto Office Of Drug Safety (ODS), 2006
 - FDA_SuddenDeaths_1999-2003.pdf (versione inglese)

52. Henderson TA, Fischer VW, *Effects of Methylphenidate (Ritalin) on Mammalian Myocardial Ultrastructure*, The American Journal of Cardiovascular Pathology. 1994;5:68-78.
 - cardio_an_1994_stimo_lamel-mioc_Henderson_it.rtf (versione italiana)
 - cardio_an_1994_stimo_lamel-mioc_Henderson_en.rtf (versione inglese)

53. Ishiguro Y, Morgan JP., *Biphasic inotropic effects of methamphetamine and methylphenidate on ferret papillary muscles*, J Cardiovasc Pharmacol. 1997 Dec;30(6):744-9.
 - cardio_an_1997_stimo_IN_Ishiguro Y_en.rtf (versione inglese)
 - cardio_an_1997_stimo_IN_Ishiguro Y_it.rtf (versione italiana)

54. Ballard JE, Boileau RA, Sleator EK, Massey BH, Sprague RL., *Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate*, JAMA. 1976 Dec 20;236(25):2870-4.
 - cardio_um_1976_stimo_infa_pres-sang_Ballard JE_en.rtf (versione inglese)
 - cardio_um_1976_stimo_infa_pres-sang_Ballard JE_it.rtf (versione italiana)

55. Kelly KL, Rapport MD, DuPaul GJ., *Attention deficit disorder and methylphenidate: a multi-step analysis of dose-response effects on children's cardiovascular functioning*, Int Clin Psychopharmacol. 1988 Apr;3(2):167-81.
 - cardio_um_1978_stimo_infa_cardiovasc_Kelly KL_en.rtf (versione inglese)
 - cardio_um_1978_stimo_infa_cardiovasc_Kelly KL_it.rtf (versione italiana)

56. Brown RT, Sexson SB., *Effects of methylphenidate on cardiovascular responses in attention deficit hyperactivity disorder adolescents*, J Adolesc Health Care. 1989 May;10(3):179-83.
 - cardio_um_1989_stimo_adol_pres-sang_Brown RT_en.rtf (versione inglese)
 - cardio_um_1989_stimo_adol_pres-sang_Brown RT_it.rtf (versione italiana)

57. Stowe CD, Gardner SF, Gist CC, Schulz EG, Wells TG., *24-hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy*, Ann Pharmacother. 2002 Jul-Aug;36(7-8):1142-9.
 - cardio_um_2002_stimo_infa_pres-sang_Stowe CD_en.rtf (versione inglese)
 - cardio_um_2002_stimo_infa_pres-sang_Stowe CD_it.rtf (versione italiana)

58. Fischer VW , *Cardiomyopathic findings associated with methylphenidate*, J. Am. Med. Assoc.; VOL 238 ISS Oct 3 1977, P1497, (REF 2)
 - cardio_um_1997_stimo_lamel-mioc_Fischer VW_en.rtf (versione inglese)
 - cardio_um_1997_stimo_lamel-mioc_Fischer VW_it.rtf (versione italiana)

59. Gracious BL, *Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia associated with stimulant treatment*, J Child Adolesc Psychopharmacol. 1999;9(2):125-8.
 - cardio_um_1999_stimo_adol_tachi_Gracious BL_en.rtf
 - cardio_um_1999_stimo_adol_tachi_Gracious BL_it.rtf

60. Rapoport JL, Inoff-Germain G., *Aggiornamento del 2002 sulle risposte del Metilfenidato in bambini normali e con deficit attentivo/disordine di iperattività*, J Atten Disord. 2002;6 Suppl 1:S57-60

61. Lydia Furman, MD, *What Is Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)?*, J Child Neurol. 2005;20(12):994-1003.

62. William B. Carey, *NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, November 16–18, 1998, William H. Natcher Conference Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland