

ADHD:

Pazienti, famiglie, medici, priorità

Gabriele Masi

IRCCS Stella Maris, Istituto di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone (PI)

UOC di Psichiatria e Psicofarmacologia dell'Età Evolutiva

ADHD:

L'accesso alle cure

European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade

Eur Child Adolesc Psychiatry [Suppl 1]

13:1/7–1/30 (2004) DOI 10.1007/s00787-004-1002-x

A reanalysis of the MTA study has assessed whether its conclusions apply to hyperkinetic disorder (Santosh et al., personal communication). The answer is that they do: the superiority of medication to behaviour therapy is greater in hyperkinetic disorder than in other types of AD/HD, and the effects of behaviour therapy appear to be less. Most children whose problems are severe enough to receive a diagnosis of hyperkinetic disorder will need medication. Family attitudes should of course be respected; but if a trial of psychological treatment has not produced substantial improvement within a few weeks, then medication should be advised.

Popolazione di riferimento: casi attesi

	Popolazione 6-18 anni	PRISMA 2%	Stima 1%	ICD-10 1,2%
Piemonte	452.893	9058	4529	5435
Valle d'Aosta	13.034	261	130	156
Lombardia	1.036.073	20721	10361	12433
Trentino Alto Adige	127.261	2545	1273	1527
Veneto	525.352	10507	5254	6304
Friuli Venezia Giulia	117.368	2347	1174	1408
Liguria	149.645	2993	1496	1796
Emilia-Romagna	391.694	7834	3917	4700
Toscana	367.344	7347	3673	4408
Umbria	94.239	1885	942	1131
Marche	171.744	3435	1717	2061
Lazio	671.166	13423	6712	8054
Abruzzo	171.201	3424	1717	2054
Molise	45.416	908	454	545
Campania	1.014.413	20288	10144	12173
Puglia	651.874	13037	6519	7822
Basilicata	93.106	1862	931	1117
Calabria	338.335	6767	3383	4060
Sicilia	837.687	16754	8377	10052
Sardegna	231.870	4637	2319	2782
Italia	7.501.715	150034	75017	90021

Eur Child Adolesc Psychiatry (2016) 25:235–245

DOI 10.1007/s00787-015-0726-0



ORIGINAL CONTRIBUTION

Psychotropic medicine prescriptions in Italian youths: a multiregional study

Daniele Piovani¹ · Antonio Clavenna¹ · Massimo Cartabia¹ · Maurizio Bonati¹

Received: 16 December 2014 / Accepted: 18 May 2015 / Published online: 28 May 2015

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Table 2 The prevalence per 10,000 resident youths of the ten most prescribed psychotropic drugs in 2011 by age group

Drug							
0–5		6–11		12–17		0–17	
<i>Trazodone</i>	0.310	Risperidone	3.31	Sertraline	8.77	Risperidone	3.68
Risperidone	0.240	<u>Methylphenidate</u>	2.12	Risperidone	7.70	Sertraline	3.22
<i>Escitalopram</i>	0.181	Sertraline	1.01	Fluoxetine	3.37	<u>Methylphenidate</u>	1.27
<i>Citalopram</i>	0.158	Atomoxetine	0.63	<i>Paroxetine</i>	3.30	Fluoxetine	1.20
<i>Sertraline</i>	0.135	Periciazine	0.36	<i>Escitalopram</i>	2.26	<i>Paroxetine</i>	1.17
<i>Venlafaxine</i>	0.111	<i>Pimozide</i>	0.36	Aripiprazole	2.24	Amitriptyline	0.75
<i>Duloxetine</i>	0.100	<i>Amitriptyline</i>	0.34	<i>Citalopram</i>	1.78	<i>Escitalopram</i>	0.70
<i>Paroxetine</i>	0.082	<i>Aripiprazole</i>	0.23	<u>Methylphenidate</u>	1.57	Aripiprazole	0.69
Periciazine	0.053	<i>Haloperidol</i>	0.20	Olanzapine	1.17	<i>Citalopram</i>	0.57
<i>Quetiapine</i>	0.041	Chlorpromazine	0.18	Atomoxetine	0.66	<i>Olanzapine</i>	0.42

Drugs not approved for use in each age group are reported in italic, all values are $\times 10,000$

Table 4 Prevalence rates (%) of antidepressants (AD drugs), antipsychotics (AP drugs), and ADHD medications observed in ≤ 18 years old in western countries in the last 10 years

Country	AD drugs	AP drugs	ADHD drugs
USA (New England)	27–38 (2007–2010) ^a	7–26 (2007–2010) ^a	42–77 (2007–2010) ^a
UK	n.a.	0.77 (2005)	9.2 (2008) ^b 7.4 (2008) ^c
Germany	4.8 (2010)	3.2 (2012)	n.a.
The Netherlands	2.0 (2005)	6.8 (2005)	21 (2007) ^d
France	3 (2010)	3 (2010)	2 (2010)
Denmark	2.67 (2010)	2.05 (2010)	7.29 (2010)
Iceland	n.a.	n.a.	12.5 (2007)
Finland	5.93 (2005)	n.a.	1.2 (2007)
Sweden	n.a.	n.a.	2.5 (2007)
Norway	7.0 (2010)	n.a.	4.7 (2007)
Canada	15.4 (2007)	7.4 (2008)	21 (2007)
Italy	1.02 (2011)	0.70 (2011)	<u>0.19 (2011)</u>

Data concerning Italian children are reported in bold characters

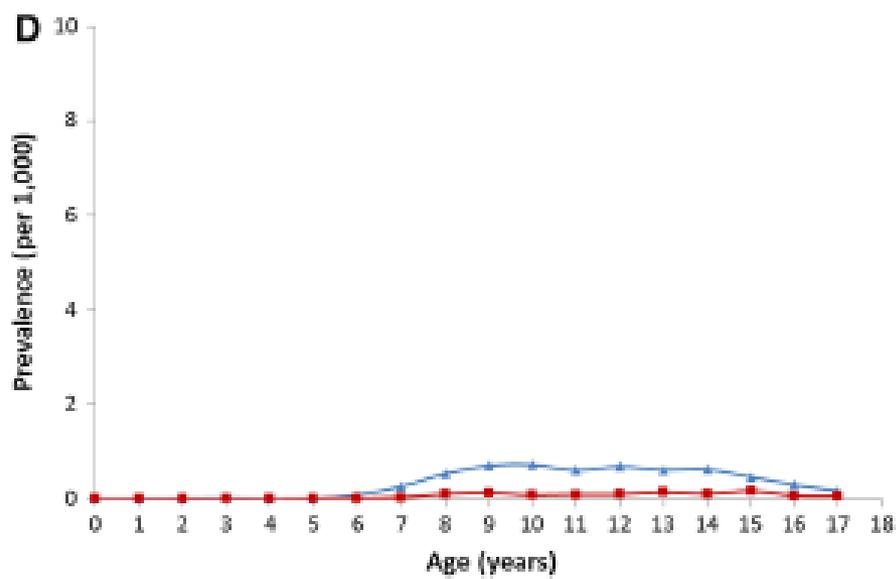
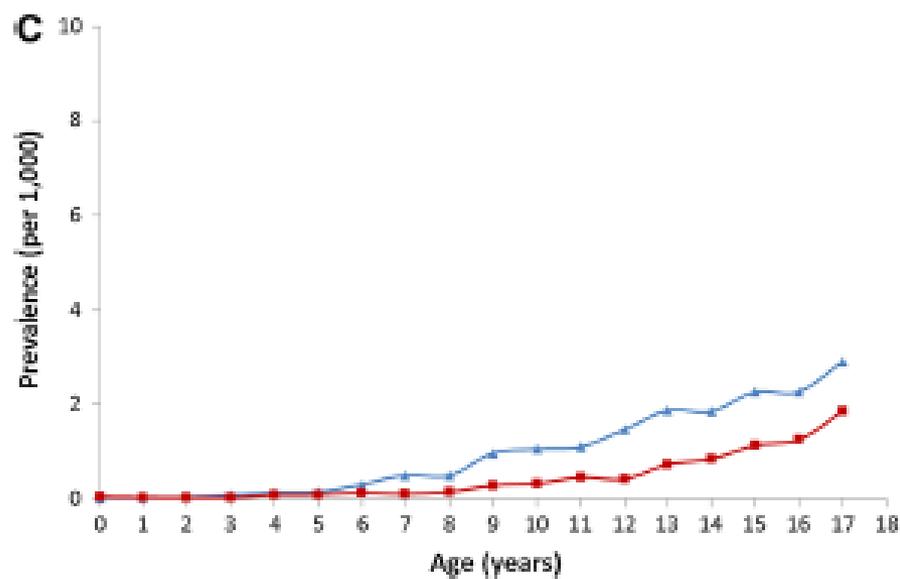
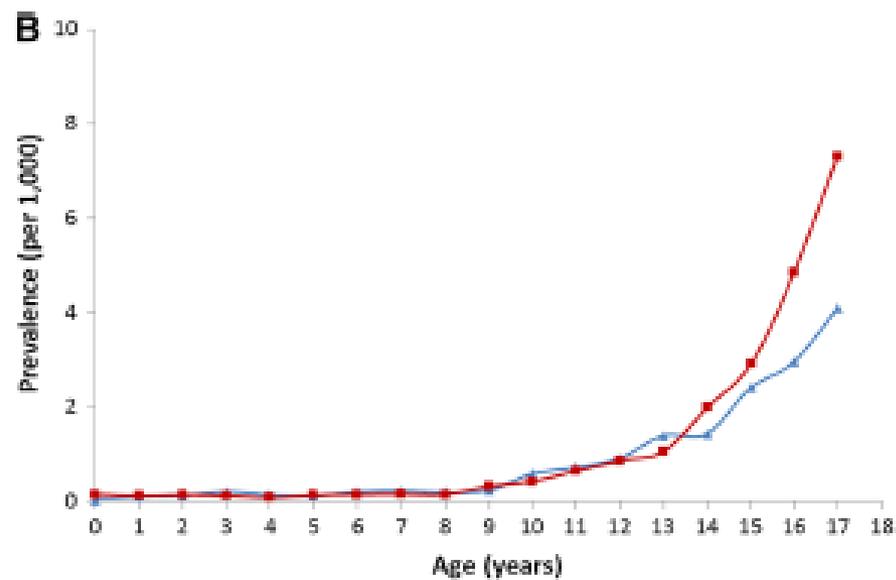
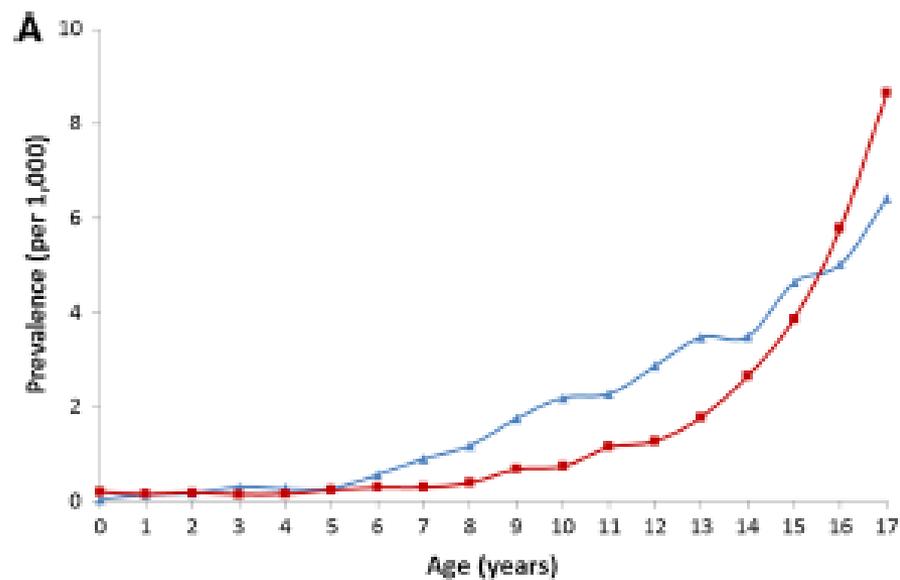


Fig. 1 Prevalence (per 1,000) by age and gender (male: *blue lined triangle*; female: *red lined square*) of overall psychotropic drugs (**a**), antidepressants (**b**), antipsychotics (**c**), and ADHD medications (**d**)

Evidence based medicine

Il metilfenidato è tra farmaci psicoattivi usati in età evolutiva:

- il più e meglio studiato, in particolare in epoca prepuberale
- il più efficace in termini di ES e NNT
- uno dei farmaci con migliore profilo di tolleranza e sicurezza (Registro Italiano)
- il farmaco la cui prescrizione è più chiaramente regolata (EMA, AIFA)

ADHD:

Il Registro



ISS : ADHD : Area riservata



Pietro Panei

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 - Roma (I)
Telefono: 06 4990.3300
Fax: 06.4990.2827
adhd@iss.it

Area riservata

Quest'area è ad esclusivo utilizzo degli operatori sanitari e di accesso al [Registro Nazionale dell'ADHD](#)

[Torna ad inizio pagina \[0\]](#)

Aiutaci

Il contenuto di questa pagina mi è stato utile + ++ +++ ++++ +++++

[M]appa del Sito

- [A] L'ADHD :: [B] Documenti :: [C] Le terapie
- [D] Il Registro italiano dell'ADHD :: [E] FAQ :: [F] In rilievo



Il Registro Italiano ADHD

Accuratezza della diagnosi

Appropriatezza terapeutica

Sicurezza d'uso del farmaco

Integrazione degli interventi terapeutici

Attualmente anacronistico, poco utile,

In parte responsabile delle anomalie prescrittive

**INSERIMENTO DI UN NUMERO DI
SOGGETTI TRATTATI
INFERIORE ALLE ATTESE**

LIMITI DEL REGISTRO

DIFFICOLTA' DI APPLICAZIONE DELLA METODOLOGIA DI DIAGNOSI

(tempi di applicazione)

LIMITI DEL REGISTRO CRITICITA'

Disomogeneità dei centri

**Difficoltà di inserire il flusso di pazienti
nella attività routinaria delle
strutture cliniche**

LIMITI DEL REGISTRO

**DIFFICOLTA' DI ARTICOLAZIONE
DEI RAPPORTI TRA CENTRI DI
RIFERIMENTO E TERRITORIO
(NPI, PEDIATRI)**

In input = accesso

In output = follow-up

LIMITI DEL REGISTRO CRITICITA'

Disomogeneità dei centri

Necessità di potenziare le attività di rete, tra tutti i centri, o tra quelli che arruolano sopra una massa critica

LIMITI DEL REGISTRO CRITICITA'

Disomogeneità dei centri

**La stragrande maggioranza dei centri
non ha arruolato più di 50 pazienti**

**Molti centri non hanno arruolato
NESSUN paziente**

LIMITI DEL REGISTRO CRITICITA'

Disomogeneità dei centri

**Timori nella gestione delle terapia
(MPH VS. ATX), casi complessi,
comorbidità, media locali**

ADHD:

Il passaggio all'età adulta

LIMITI DEL REGISTRO CRITICITA'

**La continuità del trattamento in
soggetti maggiorenni**

Prima prescrizione di giovani adulti

Epidemiologia e frequenza (OMS)

paese	prevalenza %	<i>n</i>
Belgio	4.1 (1.5)	486
Colombia	1.9 (0.5)	1 731
Francia	7.3 (1.8)	727
Germania	3.1 (0.8)	621
<u>Italia</u>	<u>2.8 (0.6)</u>	<u>853</u>
Libano	1.8 (0.7)	595
Messico	1.9 (0.4)	1736
Paesi Bassi	5.0 (1.6)	516
Spagna	1.2 (0.6)	960
Stati Uniti	5.2 (0.6)	3 197
totale	3.4 (0.4)	11 422

ADHD in tarda adolescenza - età adulta

Storia naturale in rapporto alle comorbidità

Comorbidità in adulti con ADHD

	%	OR
Disturbo degli impulsi	69	5.9
Disturbi dell'umore	45	3.0
Disturbi d'ansia	59	3.2
Uso di sostanze	35	2.8
Qualsiasi disturbo psichiatrico	88	6.3

National Comorbidity Survey, Kessler et al., 2004

Perché gli psichiatri non vedono molti ADHD

NON SI RIVOLGONO AGLI PSICHIATRI

NON LI RICONOSCONO (COMPLESSITA')

CRESCENDO MIGLIORANO (SI ADATTANO)

COMORBIDITA' (COMPLICAZIONI)

a) ATTENZIONE

Esauribilità: incapacità di mantenere nel tempo la attenzione sulla attività (es. un testo da leggere, una presentazione), pur volendolo.
Noia in attività di routine; necessità di cambiamenti frequenti o di stimoli forti.

Distraibilità: soprattutto **in attività di routine** (“persi nei propri pensieri”); scarsa qualità.

Suddivisione-mobilizzazione di attenzione: mantenere il controllo attento su attività fatte in contemporanea; spostare l’attenzione da uno stimolo ad un altro (“hyperfocus”).

b) WORKING MEMORY

Manipolazione di informazioni acquisite di recente, rapporto con informazioni pregresse, (recupero-elaborazione di informazioni): discutere il giorno dopo un testo letto il giorno prima.

Tenere in mente una cosa mentre ne fa un'altra, es. ascoltare un discorso e contemporaneamente preparare una domanda. Conseguente impulsività (es. interrompere) per impedire di “perdere l'attimo”.

Tenere in mente il quesito iniziale mentre si risolve il problema (“cosa sto facendo?”).

c) AUTO-ORGANIZZAZIONE

Scomporre un problema, definire una sequenza di risoluzione (scarsa capacità di finalizzare):
disorganizzazione quotidiana

Definizione di priorità: perdere tempo in attività non direttamente legate gli obiettivi, scarsa capacità di mettere a fuoco gli obiettivi più importanti.

Inserire le azioni in segmenti di tempo, stimare i tempi disponibili per svolgere specifiche azioni (es. iniziare le attività nei tempi giusti, rispettare le scadenze).

d) VIGILANZA

Incapacità di restare adeguatamente vigili (drowsiness) in **condizioni di eccessiva calma** (leggere, seguire una lezione o presentazione)

Necessità di attività che comportano un **immediato feed-back (o reward)** motorio, sociale o cognitivo.

Lentezza in compiti cognitivi con scarso reward (es. leggere, scrivere), ma **velocità-**
impulsività in attività con reward (ricercate).

e) MONITORAGGIO/REGOLAZIONE

Incapacità di controllare il decorso di una azione, prevedere l'esito, frenare lo svolgimento (“si trova spesso in situazioni impreviste”).

Interazioni sociali: “dismetria sociale”

- . valutare prima le attese e le percezioni del contesto, regolando il proprio comportamento, sapendo quando fare o dire una cosa.
- . monitorare le conseguenze (es. la noia o l'interesse), interpretandole in modo giusto.
- . essere in grado di fermarsi, o modificare lo sviluppo della propria attività.

f) IMPULSIVITA'

Tende ad agire senza pensare, a disagio nel fare le cose in modo lento-sistematico (inizia attività senza preparazione, evita di leggere o ascoltare istruzioni). Parla o prende decisioni senza valutare conseguenze (es troncare un lavoro o una relazione).

Impaziente, a disagio se deve aspettare (agisce più rapidamente degli altri, vuole che gli altri vadano subito al punto). Guida imprudente (sorpassi).

Ha difficoltà nel resistere a tentazioni o opportunità, anche se questo implica prendere dei rischi (es. entrare in affari senza le adeguate cautele)

Interferenza nella vita reale

- Sensibilità alla noia
- Impegno solo in attività molto motivanti
- Evitare attività che richiedono concentrazione
- Difficoltà a portare a termine le attività
- Approccio dispersivo, senza priorità
- Effetto di delusioni e frustrazioni
- Ansia, depressione, insoddisfazione

Interferenza nella vita reale

- Impulsività, scarsa pianificazione
- Scelte imprudenti
- Scarsa gestione del tempo
- Incapacità a rispettare le scadenze
- Tendenza a procrastinare
- Relazioni difficili, conflitti interpersonali
- Ansia, depressione, insoddisfazione

Emotional dysregulation e ADHD

Temper control: irritabilità con frequenti esplosioni di breve durata (comportamento)

Affective lability: brevi ed imprevedibili oscillazioni verso la depressione o la lieve eccitazione (umore instabile)

Emotional over-reactivity: ridotta capacità di gestire stress quotidiani, sensazione di essere “travolto” (ansia generalizzata)

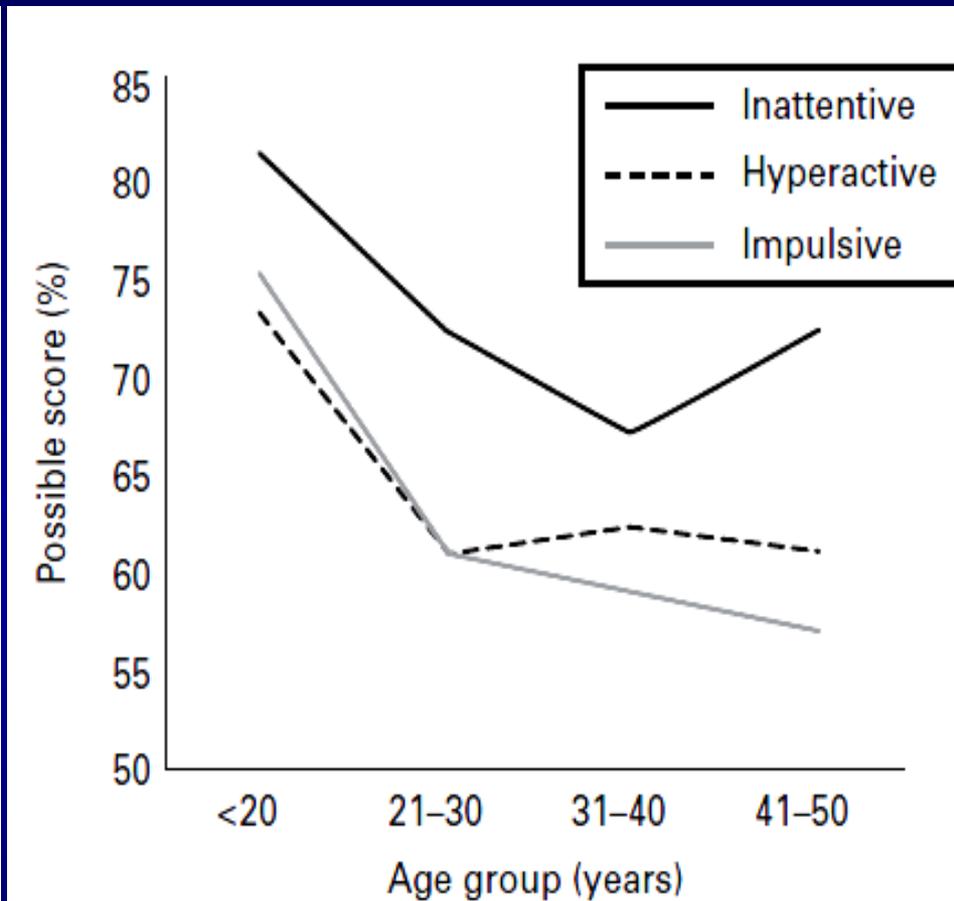
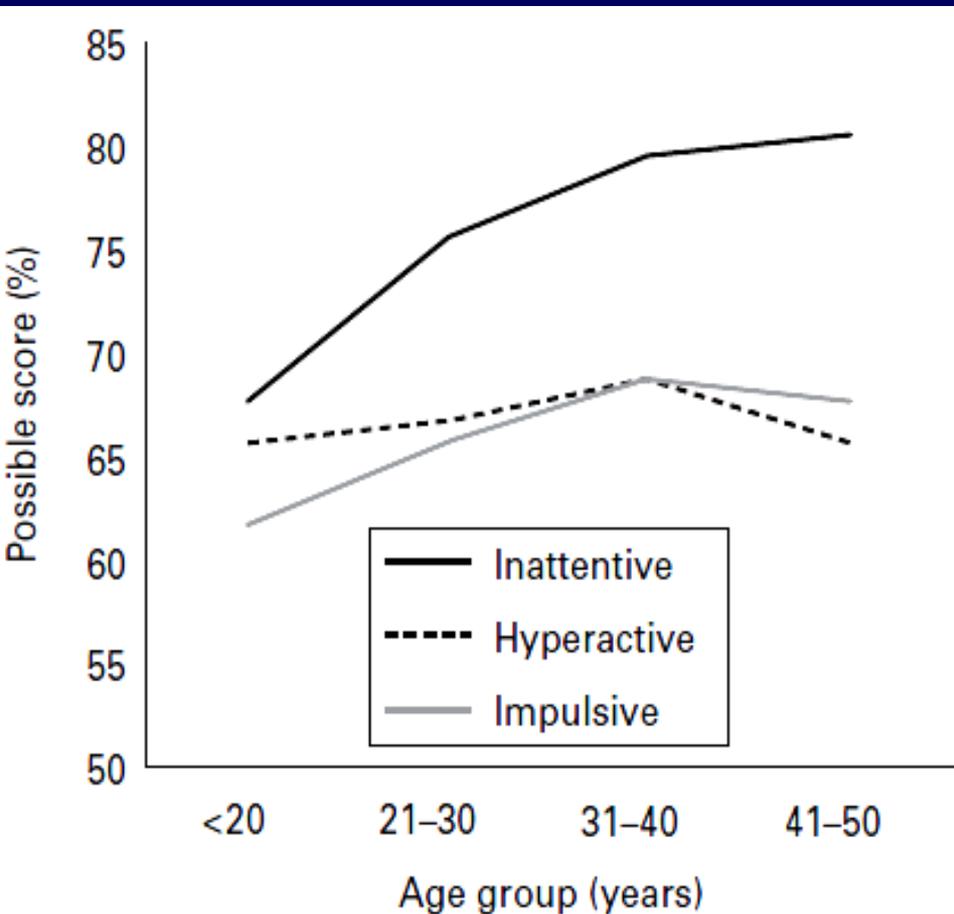
ADHD con emotional dysregulation

Emotional dysregulation non è collegata a disturbi affettivi in comorbidità, ma è una dimensione indipendente e distinta dalle altre dimensioni ADHD.

La prevalenza è simile a quella dei sintomi core (iperattività, impulsività, inattenzione)

La risposta ai trattamenti può essere simile a quella dei sintomi core.

ADHD: TRAIETTORIA EVOLUTIVA



Self-ratings of
behavioral
symptoms

da Bramham et al. Psychol Med, 2012

Sluggish Cognitive Tempo

Journal of the American Academy of

CHILD & ADOLESCENT
PSYCHIATRY

March 2016 Volume 55, Issue 3, Pages 163–178

The Internal, External, and Diagnostic Validity of Sluggish Cognitive Tempo: A Meta-Analysis and Critical Review

[Stephen P. Becker, PhD](#)  , [Daniel R. Leopold, MA](#), [G. Leonard Burns, PhD](#), [Matthew A. Jarrett, PhD](#), [Joshua M. Langberg, PhD](#), [Stephen A. Marshall, MS](#), [Keith McBurnett, PhD](#), [Daniel A. Waschbusch, PhD](#), [Erik G. Willcutt, PhD](#)

Sluggish Cognitive Tempo

Una parte dei soggetti con ADHD-I, senza iperattività, presenta sintomi di inattenzione «pura»:

- sognare ad occhi aperti, restare incantati,
- annebbiamento mentale, confusione,
- ipoattività, pigrizia, indolenza,
- rallentamento motorio,
- letargia, apatia e sonnolenza,
- trascuratezza, perdere oggetti facilmente
- lentezza esecutiva (processazione, reazione)
- non differenza tra maschi e femmine

entità autonoma o componente di ADHD-I?

Sluggish Cognitive Tempo

- Complementari ad ADHD: non iperattivi, estroversi, intrusivi, amanti del rischio, **ma**
- Introspettivi e sognanti, si trascurano, poco motivati, mancano di energia in attività quotidiane;
- Timidezza e lentezza possono essere interpretate come distacco o disinteresse.
- Nei gruppi sono più ignorati che rifiutati, non essendo intrusivi o aggressivi come gli ADHD.

Sluggish Cognitive Tempo

Rispetto ad ADHD:

- < disturbo oppositivo-provocatorio/condotta
- > sintomi internalizzanti (ansia, depressione)
- ritiro sociale o passività sociale con i coetanei.
- disturbi di apprendimento (25-50%) (matematica)

Sovrapposizione con ADHD: variante inattentiva di ADHD (ADHD-I-restrictive)

Continuità marcata con età adulta

Esordio più tardivo dei sintomi, < interferenza sociale di ADHD, > interferenza in studio e lavoro.

SCT influenza più l'accuratezza (qualità) del lavoro, ADHD la quantità di lavoro nell'unità di tempo.

DEPRESSIONE ED ANSIA SECONDARIE?

ADHD:

Diagnosi e Comorbidità

Comorbidità e diagnosi

- La comorbidità è uno dei fattori principali di mancata diagnosi di ADHD
 - Esiste spesso una gerarchia implicita nell'approccio diagnostico, con diagnosi di primo livello (disturbi affettivi, disturbi dirompenti), di secondo livello (disturbi della personalità) e di terzo livello (ADHD)
 - I primi livelli possono oscurare il terzo
- “Non è un vero ADHD”, “L’ADHD non è il problema principale” “La cura dell’ADHD non è prioritaria” “Curare l’ADHD può destabilizzare”**

STORIA NATURALE

ADHD è generalmente il primo disturbo a manifestarsi, inizialmente non è in comorbidità, giustifica gran parte del quadro clinico, e la sua cura determina un cambiamento significativo.

Con la crescita possono emergere le comorbidità, il quadro clinico si fa più complesso, l'ADHD ne diventa una componente, ma la sua presenza continua ad influenzare il quadro clinico.

- In che modo l'ADHD influenza i quadri clinici con cui si associa in comorbidità ?
- Aumento del rischio
- Esordio più precoce
- Evoluzione più grave e persistente
- Peggior risposta ai trattamenti
- Specifici fenotipi clinici?

- Quale è l'influenza della cura dell'ADHD sulla storia naturale del disturbo?

- MPH nelle condotte aggressive
- MPH nella emotional dysregulation
- MPH e comorbidità

The pharmacological treatment of aggression in children and adolescents with conduct disorder Do callous-unemotional traits modulate the efficacy of medication?

Balia C¹, Carucci S², Coghill D³, Zuddas A¹.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Children and adolescents with conduct disorder (CD) show repetitive and persistent patterns of aggressive behaviour and the more severe forms are often associated with callous-unemotional (CU) traits.

OBJECTIVES: To systematically review and, where data are adequate, conduct meta-analyses on the efficacy of medication on aggression in children and adolescent with CD considering the impact of CU traits.

RESULTS: Few studies have investigated patients with CD as primary diagnosis, and few of these have discriminated between different types of aggression or reported measures of CU traits. Methylphenidate and risperidone showed the largest effects on aggression in randomized controlled trials; other antipsychotics showed clinical efficacy on CD but this evidence is mainly revealed by open label trials. There is some low quality evidence to support a small effect of mood stabilizers and other agents. There were only two papers describing the effects of CU traits thus providing inconclusive results.

CONCLUSION: Considering heterogeneity of the disorder, more proof-of-concept clinical studies are needed to define effects of medication and role of CU traits.

Clinical and comorbidity features in CD (n=198)

	<u>onset <12 ys</u> N=94	<u>onset > 12 ys</u> N=104	p
Gender (males), n (%)	76 (80.9)	77 (74.0)	.331
SES, mean (sd)	2.9 (.9)	3.3 (.9)	.002*
CGI-S (basel.), mean (sd)	5.1 (.9)	4.7 (.9)	.002*
CGI-I, mean (sd)	2.6 (.8)	2.6 (1)	1.000
C-GAS (basel.), mean (sd)	39.8 (6.2)	43.1 (8.2)	.002*
Responders, n (%)	52 (55.3)	55 (52.9)	.841
<u>Lifetime comorbidity, n (%)</u>			
Gener. anxiety dis.	32 (34.0)	37 (35.6)	.939
Depression	20 (21.3)	25 (24.0)	.769
Bipolar disorder	48 (51.1)	43 (41.3)	.220
Separ. anxiety disord.	18 (19.1)	22 (21.2)	.862
Panic disorder	7 (7.4)	4 (3.8)	.427
Social phobia	15 (16.0)	31 (29.8)	.033
Simple phobias	15 (16.0)	24 (23.1)	.281
Obsess. Compuls. Dis.	20 (21.3)	22 (21.2)	.878
ADHD	69 (73.4)	53 (51.0)	.002*

A Naturalistic Comparison of Methylphenidate and Risperidone Monotherapy in Drug-Naive Youth With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbid With Oppositional Defiant Disorder and Aggression

*Gabriele Masi, MD, Azzurra Manfredi, MD, Giulia Nieri, MD, Pietro Muratori, PhD,
Chiara Pfanner, MD, and Annarita Milone, MD*

TABLE 1. Outcomes by Treatment Group (MPH and Risperidone): Baseline (T0)–to–End Point (T1) Changes on the Efficacy Measures (Repeated-Measures ANOVA)

	Mean Change From Baseline to End Point		Repeated-Measures ANOVA			
			Time Effect		Treatment × Time Effect	
	Risperidone (n = 20)	MPH (n = 20)	F	P	F	P
C-GAS	−7.56	−10.22	134.00	0.000	3.02	0.009
CGI-S	1.25	1.70	14.70	0.000	0.12	0.876
Attention	.94	4.23	22.32	0.000	8.98	0.005
Rule-B	3.22	2.28	15.56	0.000	0.46	0.503
Aggressive	3.56	6.50	21.50	0.000	1.84	0.183
Total	21.89	21.06	15.70	0.000	0.00	0.939
ADHD	1.50	3.39	31.69	0.000	4.73	0.037
ODD	1.50	2.94	32.26	0.000	3.72	0.062
CD	3.23	3.95	17.19	0.000	0.17	0.679

Attention, CBCL attention problems; Rule-B, CBCL rule-breaking behavior; Aggressive, CBCL aggressive behavior; Total, CBCL total problems; ADHD, CBCL ADHD; ODD, CBCL oppositional defiant problems; CD, CBCL conduct problems.

Age of Methylphenidate Treatment Initiation in Children with ADHD and Later Substance Abuse: Prospective Follow-Up into Adulthood

Salvatore Mannuzza, Ph.D., Rachel G. Klein, Ph.D., Nhan L. Truong, M.A., John L. Moulton III, Ph.D., Erica R. Roizen, B.A., Kathryn H. Howell, B.S., and Francisco X. Castellanos, M.D. From the New York University Child Study Center, NYU Department of Child and Adolescent Psychiatry, New York, NY (all authors), and the Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY (Drs. Mannuzza and Castellanos).

Method—Prospective longitudinal study of 176 methylphenidate-treated white boys (6–12 years) with ADHD but without conduct disorder, evaluated at mean ages 18 (94% retention) and 25 (85%), and 178 comparisons diagnosed by blinded clinicians. The Cox proportional hazards model included childhood predictor variables: age at initiation of methylphenidate treatment, total cumulative dose, treatment duration; IQ; severity of hyperactivity; socioeconomic status; also lifetime parent mental disorder. Separate models tested for four lifetime outcomes: Any SUD, Alcohol SUD, Non-Alcohol SUD, and Stimulant SUD. Other outcomes included antisocial personality disorder, mood and anxiety disorders.

Age of Methylphenidate Treatment Initiation in Children with ADHD and Later Substance Abuse: Prospective Follow-Up into Adulthood

Salvatore Mannuzza, Ph.D., Rachel G. Klein, Ph.D., Nhan L. Truong, M.A., John L. Moulton III, Ph.D., Erica R. Roizen, B.A., Kathryn H. Howell, B.S., and Francisco X. Castellanos, M.D.
From the New York University Child Study Center, NYU Department of Child and Adolescent Psychiatry, New York, NY (all authors), and the Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY (Drs. Mannuzza and Castellanos).

Conclusion—Early age at initiation of methylphenidate treatment of children with ADHD does not increase risk for negative outcomes, and may have beneficial long-term effects. _____

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Medication for Attention Deficit– Hyperactivity Disorder and Criminality

Paul Lichtenstein, Ph.D., Linda Halldner, M.D., Ph.D., Johan Zetterqvist, M.Ed.,
Arvid Sjölander, Ph.D., Eva Serlachius, M.D., Ph.D.,
Seena Fazel, M.B., Ch.B., M.D., Niklas Långström, M.D., Ph.D.,
and Henrik Larsson, M.D., Ph.D.

November 22, 2012 Vol. 367 No. 21

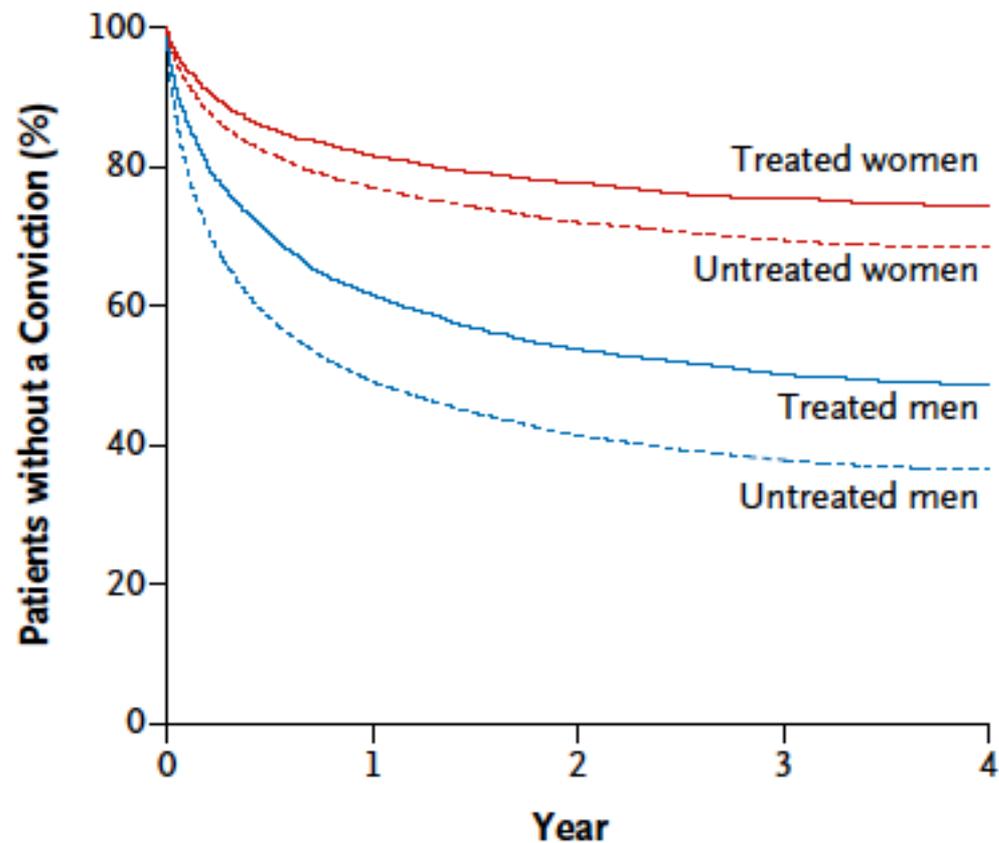
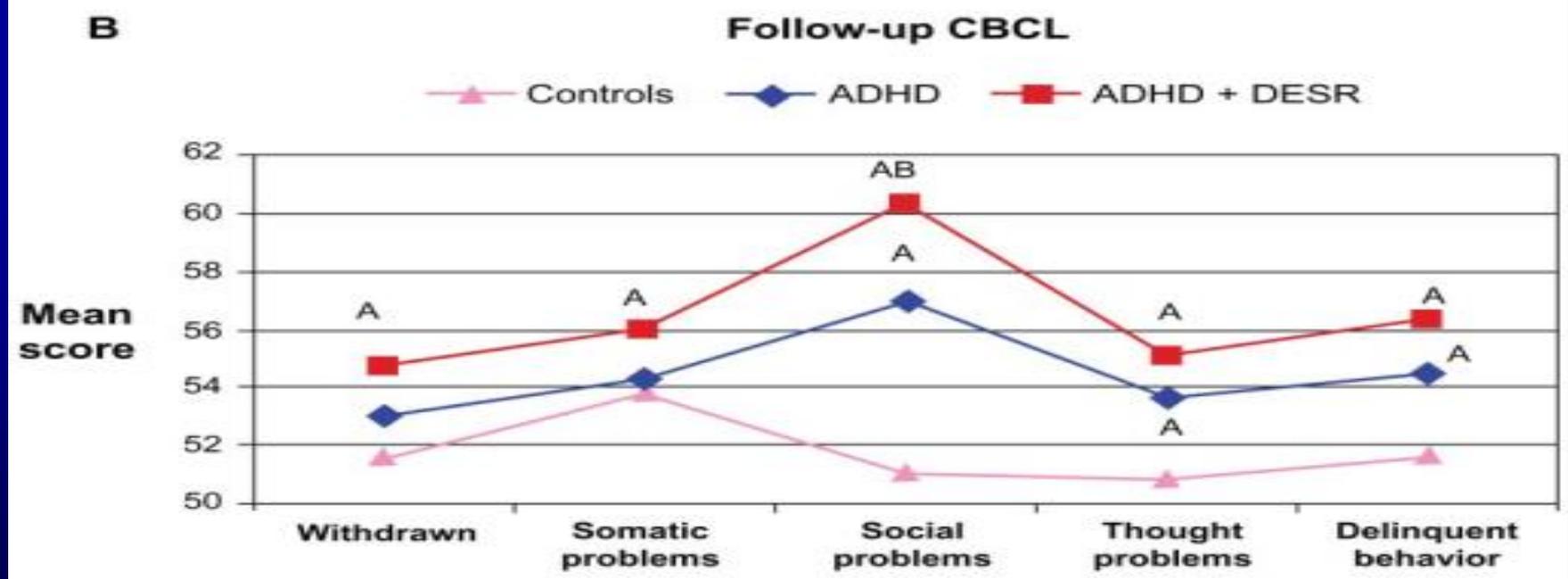
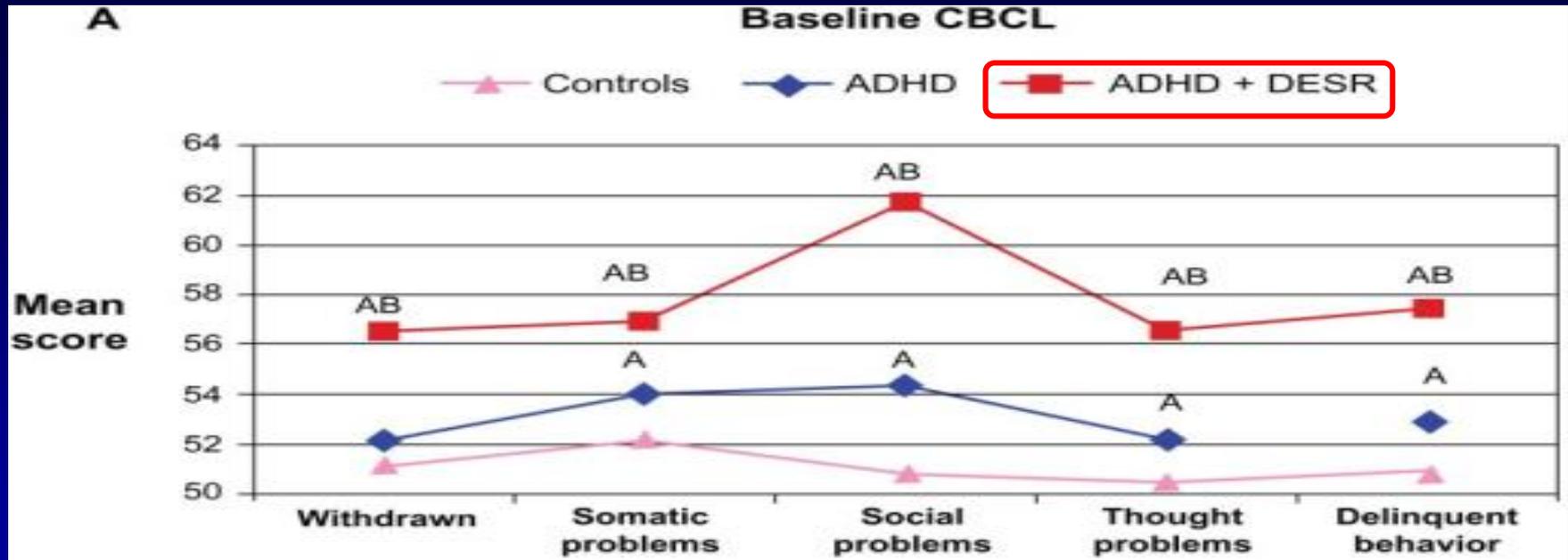


Figure 1. Extended Kaplan–Meier Curves for Patients in the Swedish Patient Register with a Diagnosis of ADHD Who Were Born No Later Than 1990, According to Sex and Medication Status.

- MPH nelle condotte aggressive
- MPH ed emotional dysregulation
- MPH e comorbidità



(Biederman et al., 2012)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis

Francesca Lenzi^a, Samuele Cortese^{b,c}, Joseph Harris^b, Gabriele Masi^{a,*}^a IRCCS Stella Maris, Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Viale del Tirreno 331, 56128, Calambrone, Italy^b Department of Psychology, Centre for Innovation in Mental Health, University of Southampton, Highfield Campus, Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry) and Solent NHS Trust, Southampton SO17 1BJ, UK^c New York University Child Study Center, One Park Ave, 7th floor, New York City, New York 10016, USA

A B S T R A C T

Emotional dysregulation (ED) is a dysfunction in modifying an emotional state in an adaptive and goal oriented way, with excitability, ease anger, and mood lability. It is present in up to 70% of adults with ADHD, regardless of other comorbidities, and substantially worsens the psychosocial outcomes of the disorder. Besides fronto-parietal circuits mediating top-down control, brain regions involved in bottom-up processes (e.g., amygdala, orbitofrontal cortex, and ventral striatum) are implicated in ED. We performed a systematic review/meta-analysis of double-blind randomized controlled trials of ADHD medications to assess their effects on ED in adults with ADHD. We searched an extensive set of databases, international trials registries, and contacted study authors/drug companies for unpublished data. We retained 21 trials. We found small-to-moderate effects (methylphenidate: SMD = 0.34, 95% CI = 0.23–0.45; atomoxetine: SMD = 0.24, 95% CI = 0.15–0.34; lisdexamfetamine: SMD = 0.50, 95% CI = 0.21–0.8). We suggest that, whilst ADHD medications are effective on ADHD core symptoms, they may be less effective on bottom-up mechanisms underlying ED. Further research on novel pharmacological and non-pharmacological strategies for ED in adults with ADHD is warranted. PROSPERO: CRD42017068426.

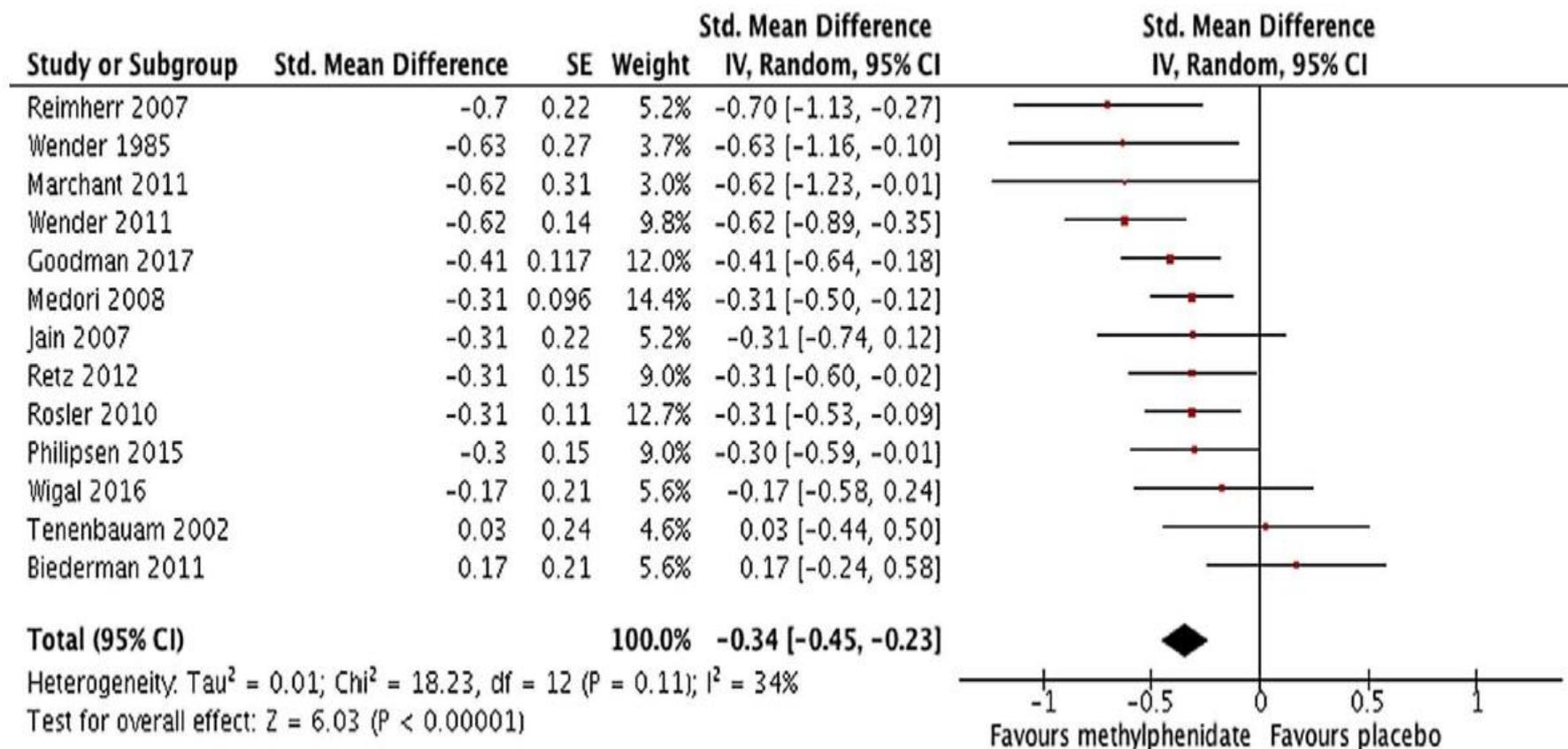


Fig 2. Forest plot for the meta-analysis of methylphenidate trials.

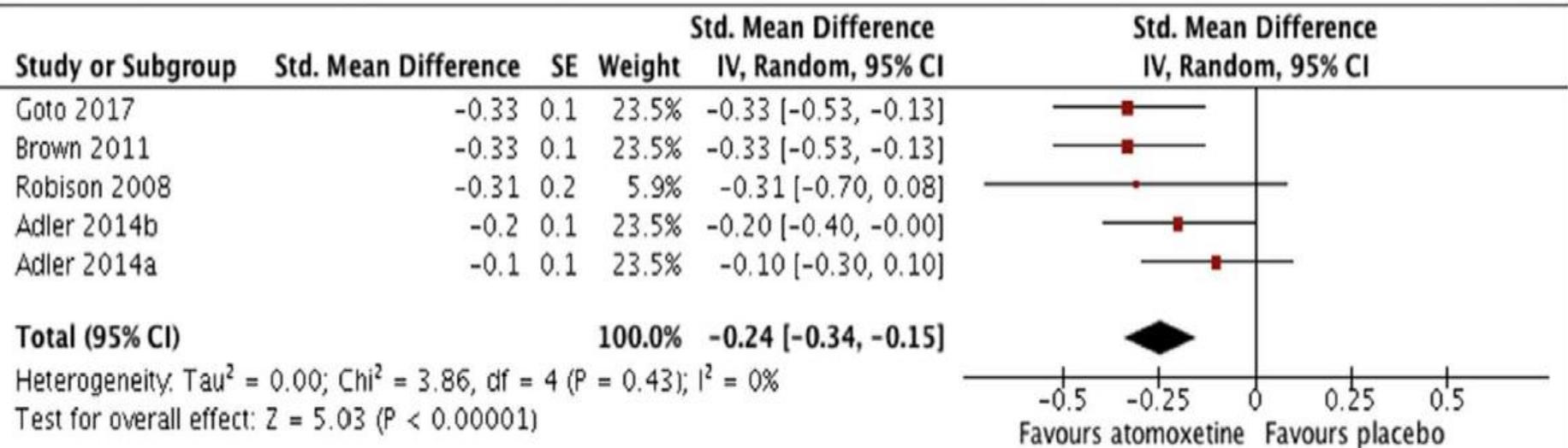


Fig. 3. Forest plot for the meta-analysis of atomoxetine trials.

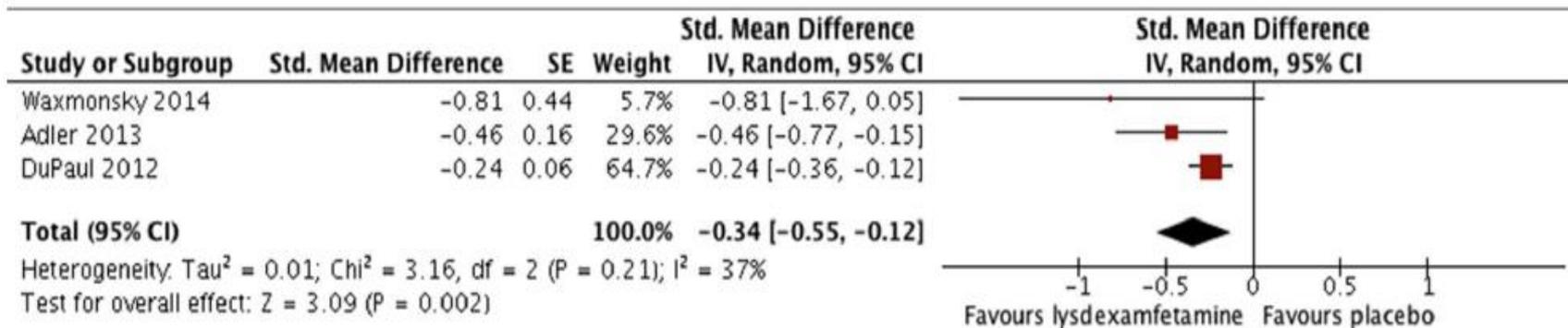


Fig 4. Forest plot for the meta-analysis of lisdexamfetamine studies.

MPH ed EMOTIONAL DYSREGULATION

Più frequente con Autismo e/o Disabilità Intellettiva

Titolazione più lenta, cercare di resistere almeno 7 giorni prima di sospendere (effetto iniziale, poi può estinguersi)

A volte la Emotional Dysregulation è dose dipendente (start slow, stay low), ma non sempre.

In caso di attivazione comportamentale ed emotional dysregulation con MPH-IR, provare con ER.

MPH ER più efficaci su Impulsività che Em.Dysreg?

Aspettare prima di associare altri farmaci!!
(risperidone, acido valproico)

- MPH nelle condotte aggressive
- MPH ed emotional dysregulation
- **MPH e comorbidità**

Gestione delle comorbidità

Ansia, depressione: nessun adattamento del trattamento con MPH. In caso di persistenza dei sintomi affettivi, trattare le due patologie indipendentemente.

Valutare la possibilità che la comorbidità o il trattamento influenzino **il rischio suicidario**

Depression with or without ADHD: suicidal risk

Chronis-Tuscano et al. 2010: prospective follow-up of a cohort of 125 ADHD children. The cohort resulted at greatly increased risk for meeting criteria for major depression or dysthymia (hazard ratio, 4.32) and for attempting suicide (hazard ratio, 3.60) through the age of 18 years, relative to comparison children.

Patros et al., 2013: 1,056 college students with depressed mood, and found that ADHD symptoms significantly moderated the relationship between depressed mood, suicidal thoughts and suicide attempts, but did not moderate the relationship between depressed mood and self-harm.

RISCHIO SUICIDARIO E MPH

Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment

Kenneth K. C. Man, MPH^{1,2,3,4}; David Coghill, MD^{4,5,6}; Esther W. Chan, PhD²; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA Psychiatry. 2017;74(10):1048-1055. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.2183

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: The incidence of suicide attempts was higher in the period immediately before the start of methylphenidate treatment. The risk remained elevated immediately after the start of methylphenidate treatment and returned to baseline levels during continuation of methylphenidate treatment. The observed higher risk of suicide attempts before treatment may reflect emerging psychiatric symptoms that trigger medical consultations that result in a decision to begin ADHD treatment. Therefore, this study's results do not support a causal association between methylphenidate treatment and suicide attempts.



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



What do childhood attention deficit/hyperactivity symptoms in depressed adults tell us about the bipolar spectrum?



D. Purper-Ouakil^{a,*}, MC Porfirio^b, Y. Le Strat^{c,e}, B. Falissard^d, P. Gorwood^{e,f}, G. Masi^g

^a Unit of Child and Adolescent Psychiatry (MPEAI), CHU Montpellier-Saint Eloi Hospital, Montpellier, France

^b Unit of Child Neurology and Psychiatry of "Tor Vergata", University of Rome, Italy

^c AP-HP Hôpital Louis Mourier, 178 Rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

^d INSERM U1178, Maison de Solenn, Paris, France

^e INSERM U894 Centre Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

^f CMME Saint Anne Hospital, Hôpital Sainte-Anne (Paris-Descartes University), France

^g Stella Maris Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Calambrone, Pisa, Italy

Depression with or without ADHD

3963 unselected adult depressed patients, 1124 (28.4%) presenting childhood ADHD symptoms.

Depressed with childhood ADHD symptoms were:

- . prevalently males,
- . earlier onset of the first depressive episode
- . more severe (number of symptoms, functioning)
- . higher rates of anxiety
- . higher number of previous depressive episodes,
- . greater number of (hypo)manic symptoms
- . frequent familiarity for bipolar I or II disorder
- . more frequent psychotic symptoms

(Purper-Ouakil et al. Psychiatr Res, 2017)

Depression with or without ADHD

Can the maintenance of an effective treatment for ADHD into early adulthood lower the risk of a superimposed depression?

Two longitudinal studies support a potential protective effect of ADHD treatment, as youth receiving pharmacotherapy for ADHD had subsequently lower rates of mood disorders compared to untreated ADHD youth
(Biederman et al., 2009, Daviss et al., 2008).

Gestione delle comorbidità

Disturbo bipolare: Stabilizzare prima l'umore, possibilità di usare successivamente MPH per la patologia residua (inattenzione, impulsività), possibile effetto positivo, rischio di attivazione moderato, rapidamente reversibile

Clinical and Diagnostic Implications of Lifetime Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbidity in Adults with Bipolar Disorder: Data from the First 1000 STEP-BD Participants

Andrew A. Nierenberg, Sachiko Miyahara, Tom Spencer, Stephen R. Wisniewski, Michael W. Otto, Naomi Simon, Mark H. Pollack, Michael J. Ostacher, Leslie Yan, Rebecca Siegel, and Gary S. Sachs, for the STEP-BD Investigators

Background: Systematic studies of children and adolescents with a diagnosis of bipolar disorder show that rates of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) range from 60% to 90%, but the prevalence and implications of ADHD in adults with bipolar disorder are less clear.

Methods: The first consecutive 1000 adults with bipolar disorder enrolled in the National Institute of Mental Health's Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) were assessed for lifetime ADHD. The retrospective course of bipolar disorder, current mood state, and prevalence of other comorbid psychiatric diagnoses were compared for the groups with and without lifetime comorbid ADHD.

Results: The overall lifetime prevalence of ADHD was 9.5% (95% CI, 7.6%–11.4%); 14.7% in males and 5.8% in females. The prevalence of ADHD was significantly higher in those with bipolar disorder and ADHD comorbidity (14.7%) than in those with bipolar disorder comorbid with ADHD (5.8%). The prevalence of ADHD was significantly higher in those with substantially earlier onset of bipolar disorder (14.7%) than in those with later onset (5.8%).

Conclusions: Lifetime prevalence of ADHD in adults with bipolar disorder and implications for the course of bipolar disorder and the safety of treating ADHD with stimulants are discussed.

- Lifetime prevalence 9.5% (14.7% males, 5.8% females)
- Early onset of BD (5 years before)
- Comorbid anxiety, alcohol and substance use disorders

interval
bipolar
e with
sorder
DHD,
urse of
safety

Caratteristiche di ADHD-BD in età adulta

. Esordio più precoce (Sachs et al., 2000; Nierenberg et al. 2005; Masi et al., 2006; Tamam et al. 2008)

. Maggiore gravità (impulsività) (Wingo e Ghaemi, 2007; McIntyre et al. 2010; Masi et al. 2010)

. Maggiore compromissione funzionale
(Nierenberg et al., 2005)

. No funzionamento ottimale interepisodico
(Bernardi et al. 2010)

. Più spesso BD type I (Nierenberg et al., 2005)

. Primo episodio depressivo (71% vs 22%)
(Nierenberg et al., 2005)

. Più frequenti episodi depressivi (Tamam et al., 2006; Rydén et al. 2009)

Caratteristiche di ADHD-BD in età adulta

- Comorbidity multiple (ansia, sostanze, DP antisociale) (Nierenberg et al. 2005; McIntyre et al. 2010) .
- Maggior numero di tentativi di suicidio (Nierenberg et al. 2005; Rydén et al. 2009)
- Minore compliance al trattamento (Tamam et al., 2006)
- Minore risposta agli stabilizzanti (<< litio) (Strober et al., State et al., 2004; Masi et al., 2004, 2011).
- Peggior funzionamento sociale, occupazione, qualità della vita complessiva (Sentissi et al. 2008)
- Trattamenti per ADHD: basso rischio switch? (Biederman et al., 1998; Sheffer et al., 2005)

ADHD:

Comorbidity con Spettro Autistico

ADHD e disturbi dello spettro autistico

- Il criterio della esclusione non è più valido.
- Elevati livelli di comorbidità tra autismo e disturbi “fronto-striatali” (disturbo ossessivo-compulsivo, s. di Tourette, ADHD), spesso con espressione atipica
- ADHD è una frequente comorbidità in spettro autistico (14%-75%)? (Simonoff, 2009)
- Spesso una diagnosi di sindrome di Asperger è preceduta o associata ad una diagnosi di AD(H)D
- Comorbidità o sottotipo (di ADHD? di autismo?)

ADHD e disturbi dello spettro autistico

Sovrapposizione nelle aree di valutazione

- **in relazioni sociali** (reciprocità, empatia, inattenzione sociale, “dismetria sociale”),
- **nelle funzioni esecutive**, con diversi profili (?): shift dell’attenzione con riduzione di reciprocità, di flessibilità del pensiero, di pianificazione, di perseverazione in DPS, vs. inibizione/self-regulation, attenzione sostenuta, ecc in ADHD (flessibilità vs. inibizione).
- **nelle basi biologiche** (cervelletto, lobo temporale mediale, lobo parietale inferiore, regioni frontostriatali) e nella **genetica**.

ADHD e Spettro autistico

Annual research review:

**Infant development, autism, and ADHD-
early pathways to emerging disorders**

Johnson MH, Gliga T, Jones E, Charman T

J Child Psychology Psychiatry 2015;56(3), 228 - 247

ADHD e Spettro autistico

Structural and functional connectivity of the human brain in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: A rich club-organization study.

Ray et al. Hum Brain Mapping 2014

Shared Brain Connectivity Issues, Symptoms, and Comorbidities in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome.

Kern et al., Brain Connect 2015

Gestione delle comorbidità

Disturbo dello spettro autistico:

Possibile miglioramento del quadro clinico

Maggiore rischio di irritabilità ed agitazione nei primi giorni, a volte dose dipendente.

Cercare di titolare lentamente, resistere almeno una settimana prima di sospendere (e prima di risperidone) (NB: ADD in alto funzionamento)

Predittore negativo: Disabilità Intellettiva

Disabilità Intellettiva: maggiore rischio di eccitazione, minore efficacia, a volte necessità di dosaggi più elevati

ADHD + e disturbi dello spettro autistico

J Autism Dev Disord (2013) 43:2435–2441

DOI 10.1007/s10803-013-1793-z

ORIGINAL PAPER

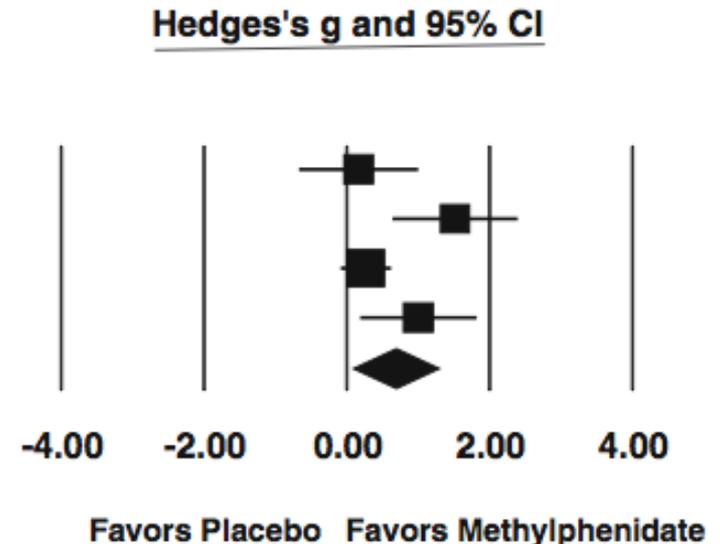
Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Treatment of the Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children with Pervasive Developmental Disorders

Brian Reichow · Fred R. Volkmar ·

Michael H. Bloch

MPH sui sintomi ADHD in disturbi dello spettro autistico

Study name	Year	Statistics for each study					Relative weight
		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	
Quintana	1995	0.17	-0.68	1.01	0.39	0.70	22.03
Handen	2000	1.51	0.63	2.40	3.36	0.00	21.07
RUPP	2005	0.27	-0.09	0.63	1.44	0.15	34.45
Ghuman	2009	1.00	0.18	1.83	2.39	0.02	22.45
		0.67	0.08	1.27	2.22	0.03	



ADHD:

Le paure dei medici

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Possibili aumenti in FC e PA con MPH e ATX, generalmente modesti (1-4 mmHg sistolica; 1-2 mmHg diastolica; 1-2 bpm). MA ampia deviazione standard (5-15%: PA e FC > 95th centile)

NON significativi effetti su parametric ECG

(Hermaness et al., 2011)

ATX associati con modesti, ma statisticamente significativi aumenti di pressione sistolica e diastolica e frequenza cardiaca, MPH solo a modesto aumento di pressione sistolica

Meta-analisi Hennissen et al., CNS Drugs 2017

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

ECG: non obbligatorio alla baseline

American Academy of Pediatrics/American Heart Association, 2008

FC stabile a riposo > 110 bpm o storia di aritmie o rischio familiare (morte improvvisa): Holter

Nella pratica

ECG alla baseline

Controlli dopo 2 mesi ed ogni 6 mesi

SINTOMI PSICOTICI

Sintomi psicotici durante MPH:

~ **1.5 % vs. 0 % con placebo**

(Systematic review *Mosholder et al. 2009*)

In presenza di sintomi psicotici con dosi terapeutiche di farmaci ADHD in pazienti non psicotici:

ridurre la dose o sospendere il farmaco

Se i sintomi regrediscono, **riprovare**

ADHD ED EPILESSIA

Associazione epilessia ADHD >> del caso

In bambini con ADHD senza epilessia: rischio di convulsioni non diverso tra MPH-ATX e placebo (*Wernicke et al., 2007*)

In bambini epilettici in trattamento:

Riportati in singoli casi aumento dei livelli di fenitoina, primidone e fenobarbital durante trattamento con MPH

Non significative interazioni MPH-AED in una ampia review sistematica (*Markowitz & Patrick, 2001*)

ADHD ED EPILESSIA

ADHD senza storia di epilessia: EEG non è indicato alla baseline

EEG non è un significativo predittore di convulsioni durante il trattamento con MPH/ATX

Fattori di rischio: Convulsioni febbrili, familiarità per epilessia, disabilità intellettiva, malattie neurologiche, malattie metaboliche, malformazioni congenite

Interventi aspecifici: limitare le politerapie AED, controllare le interazioni, passare se possibile a AED con minori effetti cognitivi/comportamentali

USO DI SOSTANZE

MPH non aumenta il rischio di sviluppo di uso di sostanze in soggetti ADHD trattati e non trattati con MPH

(Meta-analysis Humphreys et al. 2013)

MPH dato in epoca precoce (età scolare) ha effetto protettivo su evoluzione antisociale ed uso di sostanze

(Mannuzza et al., 2008; Lichtenstein et al., 2012)

MISUSO DI STIMOLANTI (USA)

Misuso di psicostimolanti (USA): 5-9% high school;
5-35% al college (> DC, SUD, MPH-IR, maschi)

(Faraone & Wilens, 2007; Wilens et al., 2008)

14.3% di adolescenti/giovani adulti con ADHD hanno abusato di psicostimolanti (67.9%: *single psychostimulant*; 21.4%: *two psychostimulants*; 4.8%: *three psychostimulants*; 6.0% *four or more psychostimulants*) *(Bright, 2008)*

Usare preparati a lento rilascio

OGGI: Numero, tipo, disponibilità, economicità di nuove droghe in Europa in continua crescita (600 nuove sostanze monitorate da Agenzia Europea), in particolare cannabinoidi sintetici, metanfetamine e catinoni. **Gli stimolanti non sono concorrenziali**

ADHD:

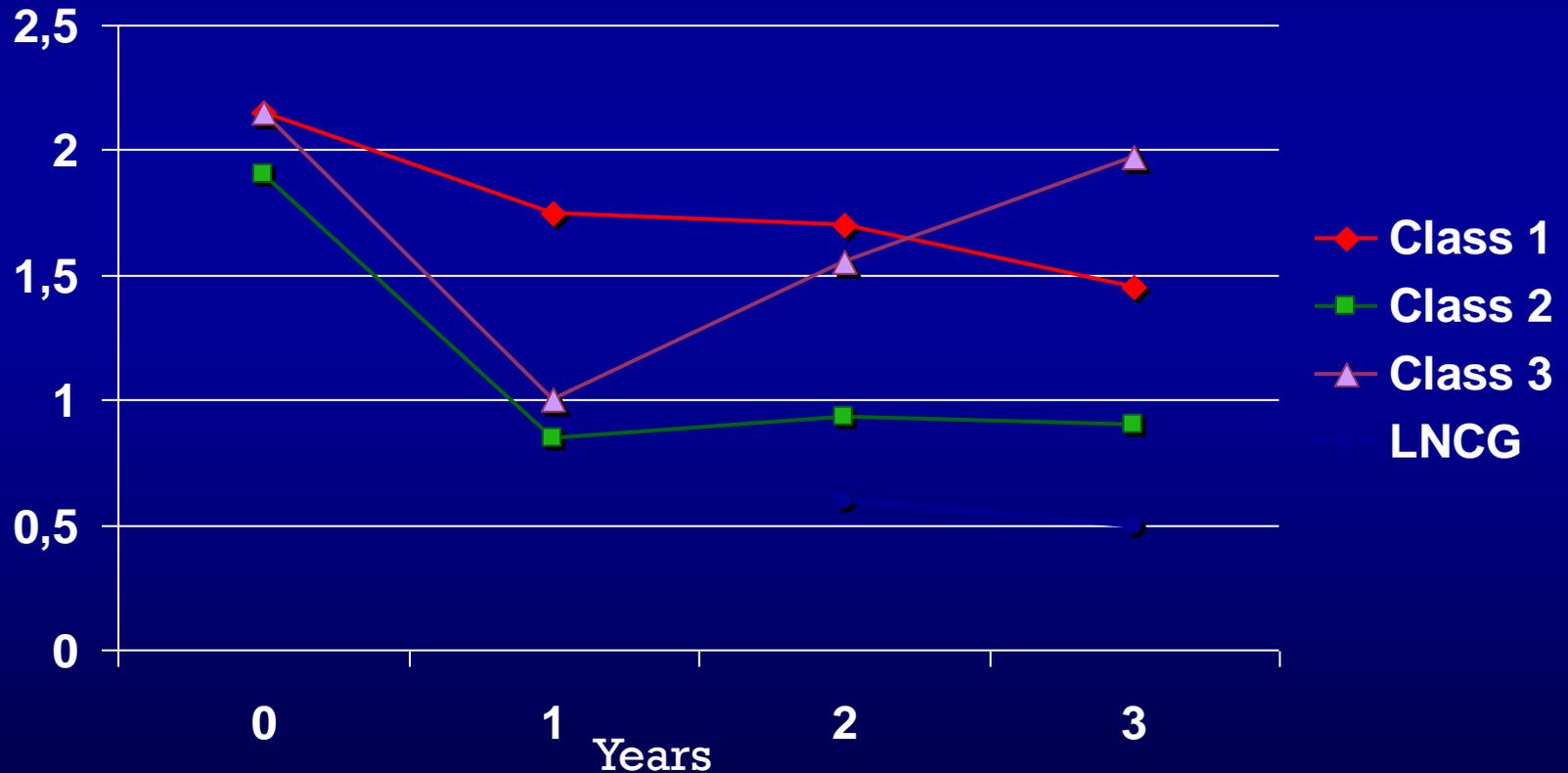
MPH ed ottimizzazione del trattamento

TRATTAMENTI PER ADHD

- **Il metilfenidato è ancora il gold standard nel trattamento dell'ADHD**
- **Atomoxetina può rappresentare una possibile alternativa:**
 - .in presenza di rifiuto di paziente/famiglia/curante(i) all'uso di stimolanti
 - .in presenza di mancata risposta a stimolanti
 - .in presenza di effetti indesiderati (es. sonno, crescita)
 - .in presenza di specifiche comorbidità (es. tic)
 - .in presenza di rischio di uso incongruo (?)

Secondary evaluation of MTA 36-month outcome: propensity score and growth mixed model analysis

ADHD: SNAP score



- MPH ed ottimizzazione del trattamento

Timore di portare le dosi ai livelli terapeutici più efficaci

OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

Non accontentarsi della risposta favorevole,
ma ricercare la migliore risposta possibile.

Adattare la dose, selezione di preparati e
distribuzione quotidiana di MPH sulla base

- delle caratteristiche di sensibilità individuale.
- delle diverse esigenze di attivazione attentiva
(diverse nelle diverse età)
- della comorbidità

OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

Bambino con tempo pieno a scuola, difficoltà di somministrare MPH a pranzo: iniziare con MPH – ER (Equasym/Medikinet), 1 mg/kg/d

In caso di efficacia insoddisfacente:

- a) aumentare il dosaggio di ER;
- b) risposta insoddisfacente al mattino (Medikinet + **Ritalin al mattino**)
- c) precoce estinzione di risposta al pomeriggio (Equasym + **Ritalin al pomeriggio**),
- d) Entrambi: **Ritalin al mattino**, Equasym o Medikinet, **Ritalin al pomeriggio**).
- e) Ritalin, 3 somministrazioni, dosi >1 mg/kg/d

OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

Adolescenti con necessità di persistenza dell'effetto attentivo per studio per tutto il pomeriggio (anche dopo cena, es. per universitari)

Ore 8: Medikinet; ore 14-15: Equasym; oppure

Ore 8 Medikinet/Equasym; ore 14-17-....:
somministrazioni ripetute di Ritalin (preferite)

Effetto sul sonno? Meno rilevante nei soggetti più grandi?

In casi di mancata risposta (maggiore effetto in tarda adolescenza, giovani adulti): Atomoxetina: 0.8-1.2-1.5 mg/kg/d. (effetti sulla qualità dell'attenzione)

Effetti indesiderati: sessuali (10%), irritabilità, GI

Grazie dell'”Attenzione”

Gli sciocchi agiscono
distrattamente. Il saggio invece
custodisce l'**attenzione** come il suo
tesoro più prezioso.

Siddhārtha Gautama Buddha,
Versi della Legge, III sec. a.e.c.