

**REGISTRO NAZIONALE DELLA SINDROME
DA IPERATTIVITÀ E DEFICIT DI ATTENZIONE
PROTOCOLLO DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO E DI FOLLOW-UP**

Investigatore Principale:

Responsabile della farmacovigilanza : Dr.ssa Patrizia Popoli

Responsabile Scientifico : Dr. Pietro Panei

Autore del protocollo :

Responsabile Dell'Analisi Statistica :

.....

INDICE

REGISTRO NAZIONALE DELLA SINDROME DA IPERATTIVITÀ E DEFICIT DI ATTENZIONE.. 1

1	RIASSUNTO DELLO STUDIO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
2	RAZIONALE	8
2.1	PREMESSA	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
2.2	EPIDEMIOLOGIA	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
2.3	CRITERI DIAGNOSTICI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
2.4	TERAPIA	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
2.5	PROGnosi	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
3	OBIETTIVI DELLO STUDIO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
3.1	OBIETTIVI PRIMARI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
3.2	OBIETTIVI SECONDARI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
4	DISEGNO DELLO STUDIO	13
5	DURATA DELLO STUDIO	13
6	POPOLAZIONE IN STUDIO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
6.1	PAZIENTI	14
6.2	CRITERI DI PRE-ARRUOLAMENTO	14
6.3	CRITERI DI ARRUOLAMENTO	14
6.4	CRITERI DI ESCLUSIONE DALLA TERAPIA FARMACOLOGIA	14
7	PROCEDURE	15
7.1	PRE-ARRUOLAMENTO	15
7.2	DIAGNOSTICA	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
7.3	ARRUOLAMENTO	15
8	TRATTAMENTI	15
8.1	<i>Terapia Farmacologica</i>	15
8.1.1	<i>Test di somministrazione del farmaco</i>	15
8.1.2	<i>Somministrazione Prima dose di Metilfenidato</i>	16
8.2	<i>Terapia Psico - comportamentale</i>	<i>Errore. Il segnalibro non è definito.</i>
9	FOLLOW UP	16
9.1.a	16
9.1.b	17
9.1.c	17
10	TRATTAMENTI DELLO STUDIO	17
10.1	TERAPIA FARMACOLOGICA	17
10.2	TERAPIE NON FARMACOLOGICHE	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
10.3	COMBINATI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
10.4	COMPLIANCE	18
11	EFFETTI COLLATERALI	18
12	INTERRUZIONE PRECOCE	19
13	VALUTAZIONE DEI DATI	20
13.1	CRITERI DI VALUTAZIONE	20

13.2	ANALISI DEI DATI	21
13.3	STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI PER TRATTAMENTO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
13.4	MONITORING E QUALITY ASSURANCE	21
13.5	DATA ENTRY	22
13.6	AUDIT	22
14	BIBLIOGRAFIA	23
	ALLEGATI.....	24
	<i>ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO.....</i>	24
	<i>ELENCO DEI RICERCATORI.....</i>	24
	<i>COMITATO SCIENTIFICO.....</i>	24
	<i>PROCEDURE DELLO STUDIO.....</i>	24
	<i>SUMMARY DELLE STUDIO.....</i>	24
	<i>CONSENSO INFORMATO.....</i>	24
	<i>CRF.....</i>	24

1	RIASSUNTO DELLO STUDIO	7	
2	RATIONALE	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
2.1	PREMESSA	8	
2.2	EPIDEMIOLOGIA	8	
2.3	CRITERI DIAGNOSTICI	9	
2.4	TERAPIA	12	
2.5	PROGNOSI	12	
3	OBIETTIVI DELLO STUDIO	13	
3.1	OBIETTIVO PRIMARIO	13	
3.2	OBIETTIVI SECONDARI	13	
4	DISEGNO DELLO STUDIO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
5	POPOLAZIONE DELLO STUDIO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
5.1	PAZIENTI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
5.2	CRITERI DI PRE-ARRUOLAMENTO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
5.3	CRITERI DI ARRUOLAMENTO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
5.4	CRITERI DI ESCLUSIONE	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
6	PROCEDURE	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
6.1	PREARRUOLAMENTO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
6.2	DIAGNOSTICA	15	
6.3	ARRUOLAMENTO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
6.4	TEST DI SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
6.5	SOMMINISTRAZIONE PRIMA DOSE DI METILFENIDATO.	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
6.6	FOLLOW UP	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
7	TRATTAMENTI IN STUDIO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
7.1	FARMACOLOGICI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
7.2	NON FARMACOLOGICI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
7.3	COMBINATI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
7.4	COMPLIANCE AL TRATTAMENTO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
8	EFFETI COLLATERALI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
9	INTERRUZIONE PRECOCE DELLO STUDIO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
10	VALUTAZIONE DEI DATI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
10.1	CRITERI DI VALUAZIONE	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
10.2	ANALISI DEI DATI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
10.3	NUMERO DI PAZIENTI PER TRATTAMENTO	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
10.4	MONITORING	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
10.5	DATA ENTRY	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
10.6	AUDIT	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
11	BIBLIOGRAFIA	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
ALLEGATI	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.		
ELENCO	DEI	CENTRI	DI
RIFERIMENTO		21	
ELENCO DEI RICERCATORI			21
COMITATO SCIENTIFICO			21

PROCEDURE DELLO STUDIO **21**

SUMMARY DELLO STUDIO **21**

CONSENSO INFORMATO ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.

CRF ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.

EC ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.

AUTORIZZAZIONE DEL GARANTE DELLA PRIVACY ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.

SOPS GESTIONALI (CONTRATTI DEI RICERCATORI, ARCHIVIO, PUBBLICAZIONI...)
ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.

1 Riassunto Dello Studio

La Consensus Conference italiana sulla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione, svoltasi a Cagliari nel marzo 2003, aveva richiamato l'attenzione sulla necessità di poter disporre di tutti gli strumenti terapeutici esistenti, di comprovato beneficio, per ottimizzare il trattamento dei soggetti affetti da questa sindrome. Nei mesi successivi, la Commissione Unica del Farmaco (CUF), ha riclassificato il Metilfenidato spostandolo dalla tabella I alla tabella IV e ne ha approvato l'uso per il trattamento dell'ADHD mediante predisposizione di piani terapeutici individuali. L'autorizzazione all'immissione in commercio del Metilfenidato in Italia, dispensabile da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rende necessario il monitoraggio dell'uso di questa sostanza nella popolazione pediatrica affetta dalla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione (ADHD) trattata con questo farmaco da solo o in associazione con altri farmaci o con terapie non farmacologiche al fine di garantirne la sicurezza d'uso. Per soddisfare questa necessità viene istituito un registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano e con la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute.

2 Razionale

2.1 Premessa

La sindrome da iperattività/deficit di attenzione (ADHD) è uno dei più comuni disordini dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da iperattività, impulsività, incapacità a concentrarsi. La sindrome si manifesta generalmente prima dei 7 anni d'età.

E' stata descritta clinicamente e definita nei criteri diagnostici e terapeutici soprattutto ad opera degli psichiatri e dei pediatri statunitensi (DSM-IV; DSM-PC) (1-2). Su questi temi si è raggiunto un sufficiente consenso nella comunità scientifica internazionale.

In Italia, l'istituzione del registro nazionale dell'ADHD è il risultato di un processo le cui tappe principali sono:

- Giugno 2002 pubblicazione delle Linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (SINPIA);
- Marzo 2003 Conferenza italiana di consenso a Cagliari;
- Luglio 2003 Decreto CUF di riclassificazione del Metilfenidato e approvazione per la terapia dell'ADHD;
- Febbraio 2004 il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco attivano il Registro Nazionale dell'ADHD;
- Giugno 2004 decreto che autorizza l'immissione in commercio della specialità Ritalin.

Il registro vincola la prescrizione del Metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di riferimento) alla diagnosi dell'ADHD. Questo passaggio è finalizzato a garantire accuratezza diagnostica e ad evitare un uso improprio del farmaco.

2.2 Epidemiologia

Tra il 1982 e il 1996 sono stati condotti dieci studi che, basandosi sui criteri diagnostici del "*Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*", hanno valutato la prevalenza di ADHD. A seconda degli studi, si hanno valori di prevalenza che oscillano tra il 4% e il 12%. Una revisione sistematica di questi studi, ad opera di Green e colleghi (3), utilizzando il modello degli effetti random per i pool di dati altamente eterogenei, stima una prevalenza del 6,8% (95% C.I. 5-9%) con i criteri del DSM-III e del 10,3% (95% C.I. 7.7-13.4%) utilizzando i criteri del DSM-III-R.

Esiste un solo studio di prevalenza basato sui criteri del DSM-IV che stima un valore di ADHD del 6.8%.

La prevalenza tra i maschi è tre volte più alta che nelle femmine: 9.2% (95% C.I. 5.8-13.6%) vs 3% (95% C.I. 1.9-4.5%).

In Italia, uno studio condotto in due regioni del centro su un campione di 232 bambini ha evidenziato una prevalenza del 3.9%, in base alla presenza di almeno 8 criteri maggiori del DSM-IIIR. Un ulteriore 6.9% era un caso potenziale (4).

[Altri studi italiani. Quali?](#)

2.3 Criteri Diagnostici

Il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività è "una situazione/stato persistente di disattenzione e/o iperattività e impulsività più frequente e grave di quanto tipicamente si osservi in bambini di pari livello di sviluppo" (DSM-IV). La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività sono comunemente noti come i sintomi chiave di questa sindrome. Essi devono essere presenti per almeno 6 mesi ed aver fatto la loro comparsa prima dell'età di 7 anni. La International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) dell'Organizzazione mondiale della sanità utilizza il termine "disturbo ipercinetico" per una diagnosi definita più restrittivamente (5). Essa differisce dalla classificazione del DSM-IV in quanto tutti e tre i problemi di attenzione, iperattività e impulsività devono essere contemporaneamente presenti e deve essere soddisfatto il criterio più rigoroso della loro presenza in una molteplicità di setting, mentre la presenza di un altro disturbo costituisce un criterio di esclusione. In base ai criteri diagnostici sistematizzati nel Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III; DSM-IIIR; DSM-IV) e nel Diagnostic and statistical manual for primary care, child and adolescent version (DSM-PC), la diagnosi di ADHD può essere formulata in presenza di:

- 6 o più dei 9 sintomi di disattenzione

oppure

- 6 o più dei 9 sintomi di iperattività\impulsività.

[La Consensus Conference italiana ha definito i criteri e gli strumenti necessari per una corretta diagnosi di ADHD. Questi criteri sono esposti in dettaglio nelle linee guida SINPIA "ADHD: Diagnosi & terapia farmacologiche". Di seguito si sintetizzano gli aspetti salienti del processo diagnostico.](#)

La ***Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (K- SADS-PL)*** e' stata adattata da Kaufman et al. (1997) dalla versione originale di Puig-Antich et al (1980). Essa e' costituita da un'**intervista semi-strutturata** che registra informazioni sui sintomi psichiatrici e sul funzionamento sociale degli adolescenti al momento della somministrazione e raccoglie informazioni relative agli anni precedenti. Sebbene il nome includa soltanto i Disturbi Affettivi e la Schizofrenia, la K-SADS-PL codifica tutti i maggiori sintomi psichiatrici dell'infanzia ed adolescenza e permette di formulare diagnosi secondo i criteri del DSM-IV. La K-SADS-PL comprende inoltre un sommario delle informazioni diagnostiche riguardanti tutta la vita del paziente e la ***Children's Global Assessment Scale*** (C-GAS; Shaffer et al. 1983), per una valutazione sintetica del funzionamento adattivo.

La ***Parent Interview for Children Symptoms, revised for DSM-IV (PICS IV***, Ickowicz et. al. 2002), può essere considerata lo strumento diagnostico nordamericano più vicino alla realtà europea ed italiana in particolare. Lo strumento è stato standardizzato (sebbene senza differenziazione " etnica") a Toronto, Canada, dove circa in un quinto della popolazione ha origine italiana (immigrazione in gran parte tra il 1945 ed il 1965), e ancora parla la lingua od un dialetto italiano. La PICS-IV è un'**intervista semistrutturata** specificamente sviluppata per la diagnosi dei disturbi dirompenti del comportamento (ADHD, Dist. oppositivo-provocatorio e Disturbo di condotta) e per lo screening di altri disturbi psichiatrici. È stata derivata dal Kiddie SADS e dalla PACS (Orvaschel 1989; Taylor 1986). All'intervistato viene richiesto non di *quantificare* ma di *descrivere* il comportamento del bambino, che viene poi valutato in maniera quantitativa dell'intervistatore. L'intervistatore incoraggia i genitori a descrivere il bambino con un dettaglio sufficiente a stabilire se uno specifico sintomo (comportamento) è clinicamente significativo, anche considerando fattori che possano modulare la percezione da parte del genitore, quali ambiente sociale, livello culturale, pregiudizi, etc.

Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi dei disturbi dirompenti del comportamento: È possibile usare sia ***l'ADHD Rating Scale*** (DuPaul; 18 items che corrispondono ai sintomi riportati dal DSM-IV) che la ***SNAP-IV*** (Swanson, Noland, and Pelham) simile alla precedente ma con in più gli 8 items relativi al disturbo oppositivo provocatorio ed i 15 relativi al disturbo di condotta.

La gravità dei sintomi verrà anche misurata con ***Clinical Global Impression – ADHD- Severity*** (CGI-ADHD-S; Guy 1976; NIMH 1985)

Questionario per i genitori e per gli insegnanti.

Sono generalmente utilizzate le ***Conner's Rating Scale*** o la ***CBCL*** .

Delle ***Conner's Parent & Teacher Rating Scale-revised*** [CPRS-R; CTR-R; Conners 1997] esistono una versione lunga (CPRS-R-L 80 items; CTRS-R-L 59 items) ed una breve (CPRS-R-S 27 items; CTRS-R-L 28 items). Esiste inoltre una scala di autovalutazione per adolescenti, sia in forma lunga (CASS:L 87 items) che breve (CASS:S 27 items). Appare opportuno utilizzare per genitori ed insegnanti le forme lunghe di cui esiste una traduzione autorizzata italiana con ritraduzione dall'italiano all'inglese, ed è in corso una validazione italiana. Le scale di Conners sono state utilizzate in centinaia di studi riportati nella letteratura anglosassone (Wainwright et al. 1996). Esse permettono di rilevare importanti informazioni sul comportamento sociale, accademico ed emotivo dei bambini di età compresa tra i 3 17 anni. Composta da 8 items, la versione rivista (1997) permette non solo di misurare gli aspetti dimensionali, valutando Oppositività, Problemi cognitivi, Iperattività, Ansietà-timidezza, Perfezionismo, Problemi di socializzazione, Problemi di natura psicosomatica, ma anche di definire una diagnosi categoriale di alcuni disturbi dirompenti del comportamento, ed in particolare il Disturbo da deficit attentivo con iperattività.

In alternativa potrebbero essere utilizzate le diverse versioni della **Child Behaviour Check list** (CBCL 6-18; 113 Items, Achenbach 2001) e **Teacher Report Form** (TRF; Achenbach 2001). Anche di tali questionari è in corso la validazione italiana. Lo svantaggio principale è costituito dal maggior numero di Items.

Valutazione livello cognitivo

È pratica comune utilizzare la classica **Scala di Intelligenza Wechsler per bambini Riveduta (WISC-R, OS, Firenze, 1994)**. Sebbene la compilazione di tutte le prove che compongono la scala permetta, oltre che valutare il livello cognitivo complessivo del bambino, anche di raccogliere numerose informazioni utili sul funzionamento cognitivo del soggetto, nella gran parte dei casi può essere opportuno utilizzare i soli items *Aritmetica, Vocabolario, Cubi e Storie figurate*. Utilizzando la taratura italiana di Orsini, è possibile convertire il punteggio ottenuto per queste prove ottenendo valori di Q.I. totale, verbale e di performance, corrispondente a quelli ottenibili con l'esecuzione della batteria completa. Tale procedura ridotta appare particolarmente utile qualora le limitazioni temporali per la valutazione debbano essere ritenute cruciali.

Valutazione delle abilità di lettura e calcolo.

Uno dei più frequenti motivi d'invio dei bambini con ADHD alle strutture sanitarie è costituito dalle difficoltà scolastiche. Appare pertanto opportuno fare sui bambini in età scolare almeno una rapida prova di screening delle abilità di lettura e comprensione del testo, ed alcune semplici prove di calcolo aritmetico.

A tal fine potrebbero essere utilizzate le **Prove MT** (Cornoldi & Colpo) per la valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, eventualmente integrate, quando ritenuto opportuno, dalle Prove 4, 5 e 6 della **Batteria per la valutazione della dislessia** di Sartori, Tressoldi e Job.

Per le prove di calcolo possono essere utilizzate le prove della batteria AC-MT (Cornoldi) per le Abilità del Calcolo. Queste ultime potrebbero essere utilizzate nel corso del test da singola dose di metilfenidato (vedi oltre). In alternativa possono essere utilizzate alle prove della **Batteria per la valutazione delle abilità matematiche** di Malaguti & Giovanardi Rossi (vedi oltre).

Diverse figure professionali potrebbero somministrare tali prove: medico, psicologo, logopedista, educatore professionale, (psico) pedagogista. La nostra esperienza suggerisce l'opportunità di questa figura professionale anche per la gestione dei rapporti con le istituzioni scolastiche, cruciali nella vita del bambino.

Scale di autovalutazione per ansia e depressione.

Poiché bambini ed adolescenti sono gli informatori migliori per i propri sintomi internalizzanti, più attendibili di genitori ed insegnanti, si suggerisce fortemente l'utilizzo di tale fonte di informazione. Le

informazioni dirette possono essere utilmente integrate dalla compilazione della Scala di Auto-Valutazione dell'ansia per Bambini (*Multidimensional Anxiety Scale for Children* [MASC]; March, 1997; 39 items) ed il Questionario per la Depressione nei Bambini (*Children Depression Inventory*, [CDI], Kovacs 1992; 27 items).

2.4 Terapia

I soggetti affetti da ADHD potranno essere sottoposti a terapia:

- ✚ Farmacologica (Metilfenidato);
- ✚ Combinata (Metilfenidato + Psicoterapia).

2.5 Prognosi

Le modifiche dei criteri diagnostici rendono problematica l'interpretazione dei pochi studi che hanno tentato di fare valutazioni longitudinali di esito⁽⁸⁾. Un gruppo di ragazzi seguiti in media per 16 anni ha presentato un aumento di 9 volte del disturbo antisociale di personalità e un aumento di 4 volte del rischio di dipendenza da sostanze.

3 Obiettivi del registro

3.1 Obiettivi primari

- ◆ Monitorare l'uso del Metilfenidato;
- ◆ Valutare la sicurezza e la compliance alla terapia con Metilfenidato, da solo e in associazione ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici), a medio e lungo termine, in soggetti affetti da ADHD.

3.2 Obiettivi secondari

- ✚ Definire nella popolazione in età scolare qual'è la probabilità (likelihood ratio) di sviluppare ADHD (Rischio base);
- ✚ Definire le modalità di gestione ottimale dell'ADHD mediante standardizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche più appropriate;
- ✚ Valutare nei bambini in età scolare affetti da ADHD qual è l'effectiveness dei farmaci psicotropi e/o della terapia comportamentale nell'evoluzione dell'ADHD;
- ✚ Stimare nei soggetti in età scolare affetti da ADHD qual è il rischio a lungo termine di persistenza della sindrome, di ritardo scolare, di sviluppo di psicosi o altri disturbi psichiatrici.

4 Disegno dello Studio

Studio epidemiologico prospettico. Coorte aperta;

Studio nazionale: parteciperanno tutte le Regioni (Centri di riferimento) (Vedi allegato).

5 Durata dello studio

La prima valutazione degli outcomes sarà fatta dopo 24 mesi dall'attivazione del registro.

6 Popolazione in studio

Bambini e ragazzi di età compresa tra 6 e 18 anni d'età con sintomatologia suggestiva di ADHD (Vedi allegato). I casi di soggetti di età inferiore, per cui fosse ritenuta necessaria la terapia farmacologica, dovranno essere adeguatamente documentati per poter essere inclusi nel registro.

6.1 Pazienti

I bambini con problemi scolastici importanti (scarso rendimento, incapacità a concentrarsi), difficoltà a socializzare, iperattività incontrollabile, conflittualità familiare potranno, per iniziativa autonoma della famiglia o su consiglio degli insegnanti o del medico, rivolgersi ai servizi territoriali di neuropsichiatria infantile. Questi servizi opereranno uno "screening" per individuare i soggetti con segni suggestivi di ADHD. Per questi bambini il servizio territoriale di neuropsichiatria infantile provvederà a somministrare i questionari per i genitori e per gli insegnanti. I bambini con questionari con uno score maggiore del cut off point saranno inviati ai Centri accreditati alla diagnosi e alla predisposizione del piano terapeutico.

6.2 Criteri di pre-arruolamento

La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività devono essere presenti da almeno 6 mesi ed aver fatto la loro comparsa prima dell'età di 7 anni.

6.3 Criteri di arruolamento

- Intervista diagnostica semistrutturata *K-SADS-PL, PICS IV (score da definire)*
- Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento *rating scale o SNAP-IV, CGI-ADHD-S (score da definire)*
- Questionario per i genitori e per gli insegnanti *CPS o CBCL (score da definire)*
- Valutazione livello cognitivo *WISC-R (score da definire)*
- Valutazione delle abilità di lettura e calcolo *Prove MT, batteria dislessia, matematiche (score da definire)*
- Scale di autovalutazione per ansia e depressione *MASC e CDI (score da definire)*

6.4 Criteri di esclusione dalla terapia farmacologia

- Controindicazioni alla terapia
- Possibili problemi al follow-up
- Altro....

7 Procedure

7.1 Pre-arruolamento

Segnalazione dei bambini da scuola, famiglia, servizi sociali, medici ai servizi di neuropsichiatria infantile.

7.2 Diagnostica

Nel complesso il protocollo diagnostico richiede due/tre operatori (neuropsichiatra infantile, psicologo, psicopedagogo/educatore professionale, infermiere) e almeno due ingressi in Day Hospital per una media complessiva di almeno 4-5 ore (comprese le pause, ma non l'eventuale intervista telefonica con gli insegnanti).

7.3 Arruolamento

Il protocollo sopra descritto, oltre agli strumenti sopra riportati, include colloquio, esame psichico e neurologico del bambino, confronto diagnostico tra gli operatori che hanno valutato il bambino e la sua famiglia, primo intervento psicoeducativo. In caso di necessità della terapia farmacologica con metilfenidato può essere opportuno somministrare la prima dose in ambiente clinico, previa esecuzione di ECG ed eventuale routine ematochimica.

Consenso informato

8 Trattamenti

8.1 Terapia Farmacologica

8.1.1 Test di somministrazione del farmaco

La prima dose di metilfenidato viene somministrata dopo accurato esame medico (inclusi segni vitali, curva di crescita, evidenze cliniche di disturbi congeniti, sviluppo motorio, inclusa motilità fine, movimenti involontari e tics). Quando opportuno, vengono praticati esami strumentali quali EEG, valutazione visiva ed uditiva, esami ematochimici o genetici (mappa cromosomica, ricerca del cromosoma X-fragile, etc.). Prima della somministrazione di metilfenidato viene praticato ECG, quale misura precauzionale anche se non esistono evidenze certe di tale necessità.

8.1.2 Somministrazione Prima dose di Metilfenidato.

La prima dose (0.3-0.5 mg/kg) viene somministrata al mattino dopo colazione, in genere alle ore 9, e l'osservazione anche non strutturata viene proseguita per circa 5 ore. Vengono rilevati effetti indesiderati quali dolori addominali, movimenti involontari, tachicardia, disforia, eventuale *rebound* alla sospensione.

L'efficacia viene valutata con test di cancellazione e/o con le prove di calcolo della batteria AC-MT effettuate durante la valutazione diagnostica. Ultimamente, per bambini tra i 7 e i 12 anni stiamo utilizzando 10 operazioni aritmetiche ricavate dalle prove della **Batteria per la valutazione della abilità matematiche** di Malaguti & Giovanardi Rossi, tarate per classe frequentata ed età mentale. Sono valutate le differenze del tempo di esecuzione ed il numero e tipo di errori, prima e dopo 40 minuti dalla assunzione del metilfenidato.

- + Valutazione del livello cognitivo: **90** min. (*somministrazione*, codifica e valutazione);
- + Valutazione delle abilità di lettura e calcolo: **30** min. (*somm.*, codif. e valutazione);
- + Scale di autovalutazione per ansia e depressione: **30** min. (*somm.*, codif. e valutazione);

E' opportuno ricordare che la somministrazione della singola dose è utile per la verifica di eventuali effetti collaterali, poiché le modificazioni cliniche di disattenzione ed iperattività non sempre sono evidenti alla prima dose.

8.2 Terapia Psico - comportamentale

La terapia psico-comportamentale include un ciclo di incontri di Parent Training (svolto in gruppo o singolarmente in base alle caratteristiche dei genitori) e la consulenza sistematica agli insegnanti. Il Parent Training è composto di 10 sedute semi-strutturate secondo il manuale di Vio, Marzocchi e Offredi (1999) che include una serie di informazioni sul DDAI e altre attività formative relative alla comprensione del problema e l'applicazione di strategie comportamentali. La consulenza sistematica agli insegnanti include 4 incontri con gli insegnanti secondo le indicazioni del testo di Cornoldi e collaboratori (Cornoldi, De Meo, Offredi e Vio, 2001); consiste in una serie di attività di osservazione e comprensione delle caratteristiche del bambino per diventare capaci di modulare le richieste degli insegnanti e ridurre i comportamenti disfunzionali del bambino con ADHD.

9 Follow up

9.1 Terapia farmacologica o Combinata

9.1.a

Posta la diagnosi il bambino deve recarsi dal pediatra per la prescrizione del farmaco.

Il follow-up, per il primo mese, viene fatto presso il Centro di Riferimento Regionale **dopo una settimana e dopo 4 settimane** e dal pediatra per la prescrizione successiva.

Successivamente, a **cadenza mensile**, presso i centri di NPI territoriali o il pediatra di famiglia (che andrà sempre tenuto informato).

Il bambino sarà rivisto presso il Centro di Riferimento a **6, 12, 18 e 24 mesi** e dovrà essere verificata annualmente l'opportunità di interruzione temporanea (es. Mese di agosto) o definitiva della terapia.

9.1.b

Alle visite ***mensili*** di follow-up si valuteranno:

- ✚ i ***segni vitali***,
- ✚ ***l'accrescimento***,
- ✚ ***eventuali effetti indesiderati***.

Dovrà essere compilata, a cura del NPI o del pediatra, l'***ADHD Rating Scale*** o ***SNAP-IV***.

9.1.c

Alle visite ***semestrali*** presso il centro andranno valutati (un accesso in DH):

- ✚ Segni vitali;
- ✚ Accrescimento;
- ✚ Effetti indesiderati;
- ✚ Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento (***ADHD Rating Scale*** o ***SNAP-IV***);
- ✚ Questionario per genitori e per insegnanti (***Conner's Parent & Teacher RS***);
- ✚ Osservazione del bambino in situazione non strutturata, colloquio, esame psichico e neurologico del bambino/ adolescente;
- ✚ Scale di autovalutazione per ansia e depressione (***MASC*** e ***CDI***);
- ✚ ***C-GAS e CGI***.

Si discuterà del caso con i genitori, in particolare per le prospettive terapeutiche e la verifica degli interventi psicoeducativi.

Se opportuno saranno rivalutati:

- ✚ Livello cognitivo;
- ✚ Abilità di lettura e calcolo;
- ✚ Presenza di altre patologie associate o anomalie degli esami strumentali.

10 Trattamenti dello studio

10.1 Terapia Farmacologia

Metilfenidato (Ritalin®), da solo e in associazione ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici).

(*Ritalin®*, Novartis Pharma Italia, per via orale compresse da 10 mg, piano terapeutico semestrale, a carico del SSN dietro presentazione di ricetta medica.)

10.2 Combinati

Trattamento psico – comportamentale associato a terapia farmacologica con Metilfenidato.

10.3 Compliance

E' importante riferire al medico del centro di riferimento regionale, tutti i farmaci che il paziente ha utilizzato fino all'ingresso nello studio. E' inoltre importante consultare il medico del centro, prima di assumere, nel corso dello studio, qualsiasi terapia diversa da quelle previste dallo studio stesso.

11 Effetti collaterali

Il farmaco utilizzato in questo studio può presentare degli effetti collaterali, alcuni dei quali sono elencati di seguito. L'elenco include gli effetti collaterali più frequenti o più seri messi in relazione certa o probabile con il farmaco in studio.

Questo farmaco, essendo di nuova introduzione, è sottoposto a sorveglianza di tutti gli eventi avversi (frequenti e gravi) per due anni dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio **allo scopo di monitorare il profilo di sicurezza a lungo termine.**

L'attività di farmacovigilanza attiva sarà gestita dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione.

Ai familiari del bambino in trattamento farmacologico va sempre ricordato che:

"Se Lei avesse dubbi circa i possibili ulteriori effetti collaterali può risolverli insieme al personale medico del centro che tiene in cura suo/a figliola".

Metilfenidato (Ritalin®)

- Diminuzione dell'appetito
- Insonnia
- Mal di stomaco
- Mal di testa
- Perdita di peso
- Ritardo dell'accrescimento
- Movimenti involontari (tics)
- Idee ossessive
- Variazione del tono d'umore
- Aumento o diminuzione dell'eloquio
- Ansia
- Eccessiva euforia
- Irritabilità
- Tristezza (disforia)

Durante la visita mensile di follow-up il pediatra rileverà gli eventuali eventi avversi verificatisi e li segnalerà al centro di riferimento. In caso di eventi avversi gravi, pericolosi per la vita, la segnalazione al centro di riferimento deve essere immediata. Il centro di riferimento provvederà a segnalare tutti gli eventi avversi all' ufficio per la farmacovigilanza dell' Agenzia Italiana del Farmaco.

12 Interruzione precoce

I bambini partecipanti allo studio possono decidere di interrompere il trattamento loro assegnato. Verrà loro offerta la possibilità di continuare ad accedere ai servizi territoriali di neuropsichiatria infantile. In tal caso continuerà il follow up presso il centro di riferimento (descrizione della storia naturale della sindrome).

Qualora cessassero anche di frequentare i servizi di neuropsichiatria infantile, saranno inclusi nell'analisi dei dati dello studio per il tempo/persona relativo alla loro partecipazione.

13 Valutazione dei dati

13.1 Criteri di valutazione

L'intervista e' composta di tre sezioni:

- Modulo di **informazioni generali** (informazioni anagrafiche, motivo della visita, anamnesi, storia medica e di sviluppo, storia familiare, per un totale di 27 domande),
- Modulo sui **comportamenti dirompenti** (ADHD: 67 domande; Disturbo oppositivo-provocatorio: 9 domande; Disturbo di condotta: 15 domande).
- Modulo **di psicopatologia generale** per complessive 95 domande (screening per disturbo d'ansia di separazione, disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo posttraumatico da stress, disturbo ossessivo-compulsivo, tic, movimenti stereotipati, disturbo somatoforme, dismorfofobia, disturbi del sonno, enuresi ed encopresi, depressione e distimia, mania, psicosi, autismo e disturbi non verbali dell'apprendimento).

I vari moduli e sezioni sono differenziati anche per l'arco temporale considerato (ultimi sei mesi per disturbi dirompenti del comportamento; ultimi 12 mesi per disturbi di condotta), considerando, peraltro, anche tutto l'arco della vita precedente per i disturbi valutati nel modulo di psicopatologia generale (doppia notazione).

Per quanto riguarda l'ADHD, l'intervista valuta la presenza dei sintomi in sette diversi ambienti della vita del bambino osservabili dai genitori (all'aperto, a casa da solo, a casa con coetanei ed altri adulti, mentre guarda il televisore, quando fa i compiti, quando mangia, altri). Poiché la differenziazione dei comportamenti motori del bambino può essere complessa, l'intervista definisce diversi gradi di iperattività motoria: Irrequietezza (*fidgetiness*): attività di piccole parti del corpo quali mani, piedi, gambe ecc; Incapacità di star fermo (*restlessness*): movimenti dell'intero tronco; Correre o arrampicarsi (*running or climbing*): movimenti rapidi di tutti i segmenti corporei, inappropriati per il contesto, quali correre di stanza in stanza, arrampicarsi sui mobili di cucina o sulla libreria ecc.; l'espressione "mosso da un motorino" definisce la persistenza nel tempo di uno dei tre comportamenti descritti prima.

Definizione di gravità: dopo aver determinato che un particolare comportamento e' stato osservato dai genitori, l'intervistatore deve determinare se tale comportamento soddisfa i criteri per essere definito *sintomo*. Tale determinazione dipende dalla sua capacità di causare compromissione funzionale, cioè di rendere impossibili le comuni attività del bambino o della sua

famiglia (scuola, attività sportive, o ricreative extrascolastiche, giochi con i coetanei, vita sociale dei genitori, etc.) In particolare vengono valutati i seguenti parametri: appropriatezza all'età (es. lo stesso comportamento dirompente può essere considerato "normale" a 5 anni, ma francamente invalidante a 10), frequenza, intensità, necessità di fattori scatenanti e loro entità, tendenza a variare queste caratteristiche nel tempo. Per ogni comportamento (in ogni singolo contesto considerato) sono possibili quattro notazioni: 0= assente, raramente; 1= dubbio o molto lieve, subclinico; 2= moderato ma francamente anomalo; 3= marcatamente patologico (es. molto frequente, grave, altamente invalidante).

Eventi Avversi

13.2 Analisi dei dati

- ✚ Analisi descrittiva;
- ✚ OR;
- ✚ RR per ADRs;
- ✚ Valutazione Beneficio/Rischio;
- ✚ Concordanza (K) tra osservatori sui test diagnostici;
- ✚ Confronto tra gruppi per i principali outcomes.

13.4 Monitoring e Quality assurance

L'ISS è responsabile della qualità e veridicità dei dati presenti nel data base centrale e presso i centri di riferimento regionali.

I centri di riferimento regionali sono responsabili della qualità e veridicità dei dati trasmessi dai pediatri.

Il clinical monitoring del registro sarà articolato in visite periodiche, trimestrali, presso i centri di riferimento, i servizi territoriali di neuropsichiatria infantile.

I siti presso cui effettuare le visite saranno estratti con procedura random. Qualora si riscontrassero criticità in specifici centri verranno svolte delle visite ad hoc.

Durante le visite di clinical monitoring sarà esaminata tutta la documentazione e le procedure relative al registro con un confronto incrociato tra dati immessi sul sito web e corrispettivo cartaceo. Il livello massimo di errore ammesso è del 5%.

L'attività di clinical monitoring sarà svolta da personale dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Agenzia Italiana del Farmaco, e dal Referente della Regione sede della visita.

13.5 Data entry

I dati relativi ad ogni bambino iscritto nel registro saranno immessi su CRF di arruolamento e di follow up presenti su un'area protetta del portale www.iss.it cui i centri e i pediatri potranno accedere mediante user id e password.

Nei casi in cui non sia disponibile un collegamento internet il CRF può essere inoltrato via fax o via posta prioritaria ai centri di riferimento regionali.

13.6 Audit

Il data warehouse del registro è allocato presso l'Istituto Superiore di Sanità che è anche responsabile della sua protezione e gestione. Su indicazione del Comitato Scientifico del registro o su richiesta degli attori dello stesso possono essere svolte visite di audit.

Lo staff sarà composto da rappresentanti di ciascuna istituzione coinvolta nel registro: Comitato Scientifico, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute.

14 Bibliografia

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994
- 2) American Academy of Pediatrics. The classification of child and adolescent mental diagnoses in primary care. Diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC), child and adolescent version. Elk Grove Villane, IL: American Academy of Pediatrics, 1996
- 3) Green M, Wong M, Atkins D, et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Technical Review No.3 (Prepared by Technical Resources International, Inc. under Contract No. 290-94-2024.). Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 99-0050. Rockville, MD, 1999.
- 4) Gallucci F, Bird HR, Berardi C, Gallai V, Pfanner P, Weinberg A. Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:1051-1058.
- 5) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Vol 3. Geneva; World Health Organization, 1994.
- 6) Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, et al. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998; 7:184-200.
- 7) Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: National Institute for Clinical Excellence, Version 2, August 2000.

.....

Allegati

Elenco dei Centri di riferimento

Elenco dei Ricercatori

Comitato Scientifico

Procedure dello studio

Summary delle studio

Consenso informato

CRF