PSICHIATRIA OGGI

Fatti e opinioni dalla Lombardia

Organo della Sezione Regionale Lombarda della Società Italiana di Psichiatria (SIP-Lo)

AnnoXXX • n. 1 • gennaio–giugno 2017 Rivista fondata e diretta da Alberto Giannelli *Semestrale*

SOMMARIO

AnnoXXX • n. 1 • gennaio–giugno

IN PRIMO PIANO

3 **La paranoia (ri-)accende i forni crematori**
di Giannelli A.

SEZIONE CLINICO-SCIENTIFICA

8 **L'ADHD nell'adulto**
Esperienza clinica e linee guida per il trattamento
di Migliarese G., Magni E.,Cerveri G., Venturi V., Mencacci C.

23 **Linee di indirizzo intersocietarie per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del delirium nella persona anziana**
di Toscano M.

36 **Questioni "Alle Frontiere della 180"**
Alcuni Spunti di riflessione
di Bruno D.

39 **Conoscenza degli effetti e uso della Cannabis**
Uno Studio su un campione di Studenti bolognesi
di Staccini L., Mandelli L., Ali S., Cucchi M., Porcelli S.

51 **La necessità di un intervento precoce nella Schizofrenia**
Utilizzo dei LAI e barriere nel loro utilizzo
di Gala C., Cavallotti S.

57 **Dipendenza da internet e comorbilità psicopatologica**
Una indagine in pazienti in carico ai servizi di salute mentale dell'area metropolitana
di Di Bernardo I., Truzoli R., Varinelli A., Viganò C.A.

64 **Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) nell'Adulto**
Un progetto in Valtellina e Alto Lario
di Ballantini M.

PSICHIATRIA FORENSE

69 **Il Disegno di Legge c.d. GELLI è divenuto legge dello Stato**
di Mantovani R.

In copertina: *Timoteo*
Leda con il cigno
Musei capitolini

PSICHIATRIA OGGI

Fatti e opinioni dalla Lombardia

Organo della Sezione Regionale Lombarda della Società Italiana di Psichiatria (SIP-Lo)

Fondata e Diretta da:
Alberto Giannelli

Comitato di Direzione:
Massimo Rabboni *(Bergamo)*
Massimo Clerici *(Monza)*

Comitato Scientifico:
Claudio Mencacci *(Milano, MI)*
Gianluigi Tomaselli *(Treviglio, BG)*
Giorgio Cerati *(Legnano)*
Emilio Sacchetti *(Brescia)*
Silvio Scarone *(Milano)*
Gian Carlo Cerveri *(Milano)*
Arcadio Erlicher *(Milano)*
Simone Vender *(Varese)*
Antonio Vita *(Brescia)*
Giuseppe Biffi *(Milano)*
Mario Ballantini *(Sondrio)*
Franco Spinogatti *(Cremona)*
Costanzo Gala *(Milano)*
Gabriella Ba *(Milano)*
Cinzia Bressi *(Milano)*
Claudio Cetti *(Como)*
Giuseppe De Paoli *(Pavia)*
Nicola Poloni *(Varese)*
Antonio Magnani *(Castiglione delle Stiviere, MN)*
Gianluigi Nobili *(Desenzano, BS)*
Andrea Materzanini *(Iseo, BS)*
Alessandro Grecchi *(Varese)*
Francesco Bartoli *(Monza)*
Lucia Volonteri *(Milano)*
Antonino Calogero *(Castiglione delle Stiviere, MN)*

Segreteria di Direzione:
Giancarlo Cerveri

Art Director:
Paperplane snc

Gli articoli firmati esprimono esclusivamente le opinioni degli autori

COMUNICAZIONE AI LETTORI
In relazione a quanto stabilisce la Legge 675/1996 si assicura che i dati (nome e cognome, qualifica, indirizzo) presenti nel nostro archivio sono utilizzati unicamente per l'invio di questo periodico e di altro materiale inerente alla nostra attività editoriale. Chi non fosse d'accordo o volesse comunicare variazioni ai dati in nostro possesso può contattare la redazione scrivendo a info@psichiatriaoggi.it.

EDITORE:
Massimo Rabboni, c/o Dipartimento di Salute Mentale dell'Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Piazza OMS, 1 -24127 Bergamo
Tel. 035 26.63.66 - info@psichiatriaoggi.it
Registrazione Tribunale Milano n. 627 del 4-10-88
Pubblicazione semestrale - Distribuita gratuitamente tramite internet.

Gli Operatori interessati a ricevere comunicazioni sulla pubblicazione del nuovo numero della rivista

PSICHIATRIA OGGI

possono iscriversi alla newsletter attraverso il sito:
www.psichiatriaoggi.it

L'ADHD nell'adulto

Esperienza clinica e linee guida per il trattamento

*G. Migliarese *, E. Magni *, G. Cerveri *, V. Venturi *, C. Mencacci **

ABSTRACT

L'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) fa parte dei disturbi del neurosviluppo e identifica una condizione clinica ad esordio precoce che può persistere per tutta la durata della vita. Può essere descritto come un "disturbo di base", cioè come una struttura di funzionamento cognitivo e affettivo che definisce le modalità di accesso dell'individuo alle interazioni socio-relazionali, alla gestione dei conflitti e delle reazioni emotive. Il mancato trattamento di soggetti adulti con ADHD ha dei costi sociali importanti, con un'influenza significativa sul funzionamento globale e sulla qualità di vita (vi è una significativa associazione con uno scarso rendimento accademico, uno scarso adattamento sociale e familiare e con difficoltà coniugali). Inoltre, il soggetto con ADHD non trattato è a maggior rischio di sviluppare differenti manifestazioni psichiche tra cui disturbi d'ansia e dell'umore, uso di sostanze e di alcolici.

Nonostante l'ADHD in età adulta risulti un rilevante problema di salute pubblica, c'è purtroppo ancora una carenza di servizi specialistici e solo una minoranza di questi soggetti viene correttamente diagnosticata e trattata. Inoltre, nel nostro paese, la prescrivibilità di farmaci che risultano efficaci per tale condizione appare problematica, con limitazioni che ne rendono complesso l'utilizzo, di fatto rendendo ancor più ridotto il numero di soggetti che riceve trattamenti adeguati.

In questo lavoro verranno esposte le evidenze disponibili nella letteratura internazionale per il trattamento farmacologico di questa condizione e le indicazioni pratiche per l'impostazione di un trattamento alla luce dell'esperienza clinica ricavata in questi anni presso l'ambulatorio per il trattamento dell'ADHD in età adulta.

Parole chiave

ADHD, deficit di attenzione e iperattività, disturbo ipercinetico, metilfenidato, comorbidità psichiatrica

INTRODUZIONE

L'ADHD è una condizione clinica ad esordio precoce che può persistere per tutta la durata della vita (Barkley et al. 2002, Kessler et al. 2005). La sua caratteristica principale è rappresentata da un modello di disfunzionamento persistente e pervasivo in tre grandi aree: l'attenzione, l'impulsività, l'iperattività. Per le sue caratteristiche di pervasività, di stabilità e durata l'ADHD può essere descritto come un "disturbo di base", cioè come una struttura di funzionamento cognitivo e affettivo che definisce le modalità di accesso dell'individuo alle interazioni socio-relazionali, alla gestione dei conflitti e delle reazioni emotive. Generalmente nell'adulto si osserva una parziale modifica delle caratteristiche cliniche del disturbo determinata dal corso dello sviluppo individuale: negli adulti la caratteristica prevalente e maggiormente disturbante appare di norma legata alle difficoltà attentive, mentre gli aspetti di iperattività si modificano e rimangono evidenziabili soprattutto in una dimensione impulsiva e in una sensazione interna di irrequietezza e/o inquietudine.

L'ADHD in età adulta può essere "mascherato" da

altre manifestazioni psicopatologiche che insorgono nel percorso dello sviluppo individuale, facilitate dal fatto che le strategie individuali di coping sono spesso insufficienti per determinare un buon funzionamento in diversi ambiti di vita (lavoro, studio, relazioni). Il mancato trattamento di soggetti adulti con ADHD ha dei costi sociali importanti: vi è una significativa associazione dell'ADHD in età adulta con l'uso di sostanze, con la dipendenza da alcol, con uno scarso rendimento accademico, con uno scarso adattamento sociale e familiare e con difficoltà coniugali. Inoltre, soggetti con ADHD non trattato hanno maggiori tassi di disoccupazione e di assenze per malattia rispetto ai controlli (Bolea-Almanac et al 2014). Nonostante l'ADHD in età adulta risulti un rilevante problema di salute pubblica nel nostro paese c'è purtroppo ancora una carenza di servizi specialistici e solo una minoranza di questi soggetti viene correttamente diagnosticata (Gustavsson et al, 2011; Wittchen et al, 2011). Inoltre, la prescrivibilità di farmaci che risultano efficaci per tale condizione appare problematica, con limitazioni che ne rendono complesso l'utilizzo, di fatto rendendo ancor più ridotto il numero di soggetti che riceve trattamenti adeguati. In questo lavoro esporremo le indicazioni internazionali per il trattamento farmacologico di questa condizione e l'esperienza clinica ricavata dal nostro ambulatorio per l'ADHD in età adulta con l'obiettivo di fornire delle indicazioni pratiche per l'impostazione di un trattamento corretto.

L'ESPERIENZA CLINICA DELL'AMBULATORIO PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'ADHD IN ETÀ ADULTA

La diagnosi di ADHD è una diagnosi clinica che si avvale, accanto al colloquio, dell'utilizzo di alcuni strumenti testali standardizzati (Migliarese et al. 2015). La valutazione deve essere effettuata in senso evolutivo, con una raccolta anamnestica attenta che si concentri da un lato sulle modalità di funzionamento in minore età in diversi ambiti (scolastico, familiare, relazionale) e dall'altro sull'evoluzione nel tempo delle difficoltà legate alle dimensioni dell'attenzione e dell'iperattività. Essendo tali caratteristiche distribuite in un continuum, la valutazione dovrà riuscire a discriminare quando tali aspetti siano disfunzionali e, al contempo, quando siano primari, non determinati da altre condizioni o patologie associate: risulta poi fondamentale riconoscere quanto alterazioni in queste aree abbiano causato compromissioni nel funzionamento e abbiano influito negativamente sulla qualità di vita.

Il quadro clinico dell'ADHD in età adulta può facilmente essere misconosciuto per diversi ordini di motivi. Da un lato si assiste a una progressiva modificazione delle manifestazioni cliniche nel corso dello sviluppo individuale che diventano meno immediatamente suggestive. Inoltre, manifestandosi come "disturbo di base" il soggetto vive spesso il proprio meccanismo di funzionamento in modo sintono di fatto non portandolo come problematico. Per questo motivo soggetti adulti con ADHD frequentemente giungono all'osservazione clinica lamentando una sintomatologia psichica differente (Pehlivanidis et al. 2014, Deberdt et al. 2015), spesso secondaria alle difficoltà di coping che scaturiscono dall'ADHD, ma che in parte può essere associata non casualmente, stante la predisposizone crociata a livello genetico.

Il sospetto clinico di ADHD deve essere posto in situazioni caratterizzate da elevata impulsività, disorganizzazione (ad esempio è frequente, nella storia clinica di questi soggetti, che emergano chiare difficoltà a organizzarsi e a definire le priorità in modo corretto in ambito lavorativo/accademico, affettivo/relazionale), inquietudine interna (possono faticare a presenziare a meeting, possono essere logorroici o mostrarsi incapaci di attendere il proprio turno in una conversazione interrompendo gli altri prima che abbiano completato i loro ragionamenti), irrequietezza comportamentale (che può evidenziarsi anche in comportamenti poco visibili quali

il mangiarsi le unghie, muovere le gambe, continuare a muovere le mani, tamburellare con le dita), iperattività mentale, distraibilità, tendenza al disordine. Un ultimo aspetto da considerare è rappresentato dalla disorganizzazione dei ritmi circadiani: è stato infatti segnalato come soggetti con ADHD sembrino mancare di senso del tempo e che i problemi del sonno siano più la regola che l'eccezione, colpendo fino all'83% dei soggetti adulti con ADHD (Philipsen et al 2006, Sobanski et al. 2007).

Di fronte al sospetto diagnostico di ADHD deve essere effettuata una valutazione specialistica in centri di secondo livello. Presso il nostro ambulatorio è stato definito un protocollo diagnostico composto sia da strumenti testali che da valutazioni psicologiche e psichiatriche standardizzate. Stante il focus dell'attuale articolo sul trattamento farmacologico dell'ADHD in età adulta, si rimanda a precedente pubblicazione (Migliarese et al. 2015) per approfondimenti relativi al percorso diagnostico.

IL TRATTAMENTO DELL'ADHD NELL'ADULTO

Il Trattamento sull'ADHD in età adulta prevede una combinazione di vari interventi, all'interno di un percorso multimodale (cioè educativo, psicoterapico e farmacologico). Diversamente rispetto a quanto avviene nei bambini, la terapia farmacologica in soggetti adulti risulta il trattamento elettivo (Kooij et al. 2010, NICE guidelines 2016). Accanto al trattamento farmacologico risultano importanti la psicoeducazione e la terapia cognitiva. Pochi dati sono presenti sull'efficacia di interventi alternativi, i più convincenti riguardano la possibile utilità nel disturbo di protocolli mindfullness-based (Mitchell et al.2015).

Una volta effettuata la diagnosi, l'impostazione di un intervento adeguato per l'ADHD in età adulta prevede due momenti distinti. Un primo fondamentale momento, correlato anche temporalmente al percorso diagnostico, è dato dalla restituzione al paziente di quanto emerso grazie alla valutazione. Il paziente viene informato sulla diagnosi, sulla natura del disturbo, sul suo andamento, sulle strategie terapeutiche disponibili. Un secondo momento pone il focus sul trattamento concordando con il paziente la terapia farmacologica più indicata (con esposizione al paziente dei vari farmaci a disposizione e il loro profilo di efficacia oltre agli effetti collaterali più comuni). Nello stesso momento vengono esposti i possibili interventi psicoeducazionali e di coaching, individuali e/o di gruppo ponendo il focus sul loro ruolo nel progetto di cura. In questa fase verrà infine valutata la necessità di un intervento psicologico di tipo cognitivo.

Noradrenalina e dopamina risultano i neurotrasmettitori maggiormente implicati nell'azione terapeutica dei farmaci per l'ADHD. Diversi principi attivi che agiscono su questi neurotrasmettitori sono stati impiegati nel trattamento di soggetti con ADHD, sia in minore che in maggiore età. Di seguito approfondiremo l'efficacia clinica, la prescrivibilità e gli effetti collaterali dei principi attivi disponibili in Italia.

METILFENIDATO (MPH)

A livello internazionale il farmaco più utilizzato nel trattamento dell'ADHD in età adulta è rappresentato dal metilfenidato. Il metilfenidato si lega ai trasportatori sinaptici per la dopamina (DAT) e, in minor misura, per la noradrenalina, inibendo in questo modo la ricaptazione (reuptake) presinaptica della dopamina. Il successivo incremento della concentrazione extracellulare e della neurotrasmissione dopaminergica e noradrenergica si riscontra nella corteccia prefrontale, nel nucleo accumbens, nello striato (Heal et al. 2012). Più recentemente è stato riscontrato che dosi elevate di MPH facilitano la trasmissione sinaptica mediata dai recettori NMDA con un meccanismo indipendente (Zhang et al. 2012), suggerendo una maggior complessità del meccanismo d'azione del farmaco. Tra gli effetti del metilfenidato sono segnalati l'aumento o il mantenimento di vigilanza, la riduzione della fatica, il miglioramento dell'attenzione.

Efficacia clinica

Diverse metanalisi sono state effettuare per valutare l'efficacia del metilfenidato in soggetti adulti con ADHD: uno studio recente ha riscontrato un effetto moderato (0.57-0.58) sulla sintomatologia. L'efficacia del metilfenidato era influenzata da diverse variabili tra cui le principali risultavano la dose, la formulazione e l'eventuale presenza clinica di dipendenza (Castells et al. 2011, Cunill et al 2016). Una recente metanalisi (Tamminga et al. 2016) ha valutato l'efficacia di metilfenidato in relazione all'età dei soggetti relativamente ai domini cognitivi (response inhibition, working memory, sustained attention) senza identificare differenze di efficacia in relazione all'età.

Precauzioni all'utilizzo di metilfenidato

Il metilfenidato è controindicato in caso di ipersensibilità allo stesso o ad uno qualsiasi degli eccipienti delle preparazioni presenti in commercio, in caso di glaucoma, feocromocitoma, alterazioni cardiovascolari (ipertensione grave, insufficienza cardiaca, aritmie, angina pectoris, infarto miocardico ecc.), disturbi cerebrovascolari come aneurisma cerebrale, anomalie vascolari, ipertiroidismo. In caso di concomitanti diagnosi psichiche (depressione, anoressia nervosa, ideazione suicidale, sintomi psicotici, disturbi dell'umore, mania, schizofrenia, disturbi psicopatici/borderline della personalità, disturbo bipolare) il trattamento richiede che sia effettuato il bilancio tra rischi e benefici della terapia.

Seppure l'utilizzo di metilfenidato nei minori con ADHD sia associato a una riduzione del successivo uso/abuso di sostanze, in soggetti ad alto rischio di dipendenza o con forme già conclamate è controindicato, stante la sua natura di molecola stimolante e il potenziale rischio di utilizzo come enhancer cognitivo e di abuso (Greely et al. 2008). Come anche per molecole appartenenti ad altre classi farmacologiche, anche per metilfenidato le preparazioni a rilascio modificato presentano un minor rischio di abuso (Oldendorf 1992) e migliorano l'aderenza. Le formulazioni a rilascio modificato non hanno inoltre il potenziale di abuso per via inalatoria, che invece è possibile con il Metilfenidato a pronto rilascio (Cortese et al. 2017).

Effetti collaterali di metilfenidato

Gli effetti indesiderati più comuni del metilfenidato sono insonnia, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, raramente alterazioni della funzionalità epatica), diminuzione dell'appetito, cefalea. Generalmente appaiono lievi e facilmente gestibili con alcune accortezze (evitare l'assunzione del farmaco nel tardo pomeriggio, somministrazione dopo i pasti). Inoltre sono stati riportati: movimenti involontari (tics), idee ossessive, allucinazioni, variazione del tono d'umore, aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, eccessiva euforia, irritabilità, tristezza (disforia), vertigini. Occasionalmente sono stati riportati effetti cardiovascolari quali palpitazioni, aritmia, cianosi e tachicardia. Esiste qualche evidenza che il metilfenidato possa abbassare la soglia convulsiva (cioè favorire l'insorgenza di convulsioni) in persone con precedenti di convulsioni, con anomalie all'elettroencefalogramma (EEG) in assenza di convulsioni e, anche se molto raramente, in assenza di storia di epilessia o di anomalie all'EEG. Il sovradosaggio di metilfenidato può causare agitazione, tremori, contrazioni muscolari, convulsioni, stati euforici, confusione, allucinazioni, delirio, sudorazione, vampate di calore, cefalea, iperpiressia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, ipertensione, midriasi e xerostomia.

Tutti i pazienti che assumono metilfenidato, particolarmente quelli con ipertensione, devono controllare periodicamente la pressione arteriosa.

Prescrivibilità del metilfenidato

La prescrivibilità di metilfenidato è soggetta a norme differenti in maggiore e minore età.

Il metilfenidato è stato approvato per l'immissione in commercio in Italia con determina AIFA del 19/04/2007 che riporta le condizioni di prescrivibilità principali del farmaco Ritalin® e degli altri farmaci contenenti lo stesso principio attivo (Medikinet® e Equasym®).

Il farmaco è inserito in *tabella 2*, sezione A degli stupefacenti secondo il D.P.R. 309/1990 e successive modifiche in quanto considerato ad alto rischio di dipendenza e abuso e pertanto occorre prescriverlo su Ricetta Ministeriale a Ricalco valida 30 giorni e sui cui è possibile prescrivere fino a 30 giorni di terapia.

Per i minori la prescrizione dei medicinali a base di metilfenidato deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico (PT) dei centri specialistici; questi centri sono responsabili dell'attivazione dei piani terapeutici individuali e del follow-up dei pazienti che ricevono il trattamento.

Sempre nei minori è inoltre prevista dal 2007 un'attività di farmacovigilanza per il monitoraggio dell'uso di metilfenidato nella popolazione affetta da ADHD. Per monitorare la sicurezza e l'appropriatezza d'uso di questi farmaci nei bambini e negli adolescenti è stato istituito il Registro nazionale dell'ADHD, gestito dall'ISS su mandato di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). In questo vengono registrati i pazienti ai quali è stata fatta diagnosi di ADHD da uno dei centri di riferimento regionali, in accordo con i criteri del "Manuale di diagnostica e statistica dei disordini mentali".

Come per i pazienti pediatrici è stato recentemente istituito (febbraio 2016) il Registro nazionale dell'ADHD nell'adulto, implementato dall'ISS (Istituto Superiore di Sanità). Soggetti adulti con ADHD in trattamento con metilfenidato devono essere inseriti nel registro nazionale.

Si possono individuare tre tipologie di indicazioni terapeutiche in base alle quali classificare il regime prescrittivo.

Bambini e adolescenti fino ai 18 anni: indicazione On-label
Il metilfenidato è indicato come parte di un programma globale di trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti nei casi in cui i soli interventi psico-sociali o psico-comportamentali si dimostrino insufficienti

- Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o specialista affine nei centri autorizzati;
- Il trattamento deve essere inserito nel registro ADHD per cui dovrebbe essere richiesta l'autorizzazione all'uso dei dati personali per l'inserimento nel registro;
- La prescrizione deve essere effettuata su Ricetta Ministeriale a Ricalco in triplice copia.

Negli adulti già in trattamento con metilfenidato prima dei 18 anni: Off-label ma inserito in 648/96 (Determina n. 488/2015 e n. 860/2015)
È stato ritenuto opportuno assicurare un'adeguata continuità terapeutica ai pazienti adulti affetti da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) già in trattamento farmacologico prima del compimento del diciottesimo anno di età, e consentire il trattamento a totale carico del SSN assicurando un'adeguata continuità terapeutica: l'AIFA ha quindi recentemente deliberato l'inserimento del farmaco per questa specifica indicazione in 648/96 consentendone l'erogabilità a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.
Condizioni per prescrivere farmaci inseriti in 648/96 sono:

- aver acquisito il consenso informato scritto del paziente dal quale risulti che lo stesso è consapevole della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica proposta;
- Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un medico specialista nei centri autorizzati a livello regionale;
- Il trattamento deve essere inserito nel registro ADHD; a tal fine dovrebbe essere richiesta l'autorizzazione all'uso dei dati personali per l'inserimento nel registro;
- La prescrizione deve essere effettuata su Ricetta Ministeriale a Ricalco in triplice copia;
- dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio

farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

I dati, relativi alla spesa farmaceutica dei medicinali inseriti in elenco, saranno comunicati dalle strutture interessate ad AIFA e alla regione di appartenenza.

Negli adulti mai stati in trattamento con metilfenidato prima dei 18 anni: Off-label

Il farmaco non è autorizzato all'uso nei pazienti di età adulta naive pertanto la prescrizione può essere effettuata solo seguendo la legislazione off-label.

L'utilizzo off-label di farmaci è pratica ampiamente diffusa in vari ambiti della medicina nei quali rientra anche la psichiatria e riguarda sia la popolazione adulta che quella pediatrica per farmaci che hanno ricevuto evidenze scientifiche di efficacia e tollerabilità anche al di fuori di quelle che sono le indicazioni approvate.

Condizioni per prescrivere farmaci in off-label sono:

- aver acquisito il consenso informato scritto del paziente dal quale risulti che è consapevole che il farmaco verrà utilizzato al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate esponendo il paziente a rischi potenziali in considerazione del fatto che l'efficacia e la sicurezza sono state valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione off-label;
- Il trattamento deve comunque essere effettuato sotto il controllo di un medico specialista nei centri autorizzati a livello regionale;
- Il trattamento deve essere inserito nel registro ADHD e, a tal fine, dovrebbe essere richiesta l'autorizzazione all'uso dei dati personali per l'inserimento nel registro;
- È richiesto che il medico compili una dichiarazione di assunzione di responsabilità;
- Essendo il farmaco non rimborsato dal SSN la prescrizione deve comunque essere effettuata su Ricetta Ministeriale a Ricalco (poiché è farmaco soggetto alla legge sugli stupefacenti) ma deve essere priva della sezione relativa alla copia SSN.

ATOMOXETINA (ATX)

L'atomoxetina è un inibitore selettivo del reuptake presinaptico della noradrenalina (NRI — Norepinephrine reuptake inhibitor). L'atomoxetina risulta il farmaco non-stimolante principale per il trattamento dell'ADHD negli adulti. L'atomoxetina si mostra potenzialmente efficace dopo circa 2 settimane dall'inizio del trattamento anche se la risposta clinica può essere più tardiva e comunque si mostra incrementale raggiungendo il picco nelle successive 24 settimane di trattamento. Il trattamento deve essere effettuato per almeno 6-12 mesi. Seppure siano assenti informazioni indipendenti i tassi di risposta e l'effect size di atomoxetina sono stati paragonati, negli adulti, a quelli di metilfenidato (Bushe et al. 2106). Alla sospensione del trattamento il 50% dei soggetti mantengono una buona risposta clinica per almeno 6 mesi (Clemow & Bushe 2015).

Dal punto di vista farmacocinetico l'atomoxetina, pur mostrando un'emivita breve (5 ore), mostra un'efficacia di 24 ore, presumibilmente in virtù del meccanismo d'azione, legato a modificazioni neuroadattative.

Essendo metabolizzata prevalentemente a livello del citocromo CYP2D6 i livelli ematici di atomoxetina possono mostrare variazioni elevate tra soggetti diversi, con un range di circa 10 volte tra metabolizzatori rapidi e metabolizzatori lenti (Yu et al. 2016).

Effetti collaterali di atomoxetina

Gli effetti indesiderati più frequenti dell'atomoxetina sono rappresentati da dolore addominale e riduzione dell'appetito che può essere associata a perdita di peso. Anche nausea e vomito sono frequenti, soprattutto durante le prime settimane di trattamento. Altri effetti indesiderati meno comuni ma comunque frequenti (1–10% circa dei pazienti) comprendono insonnia, irritabilità, oscillazioni dell'umore, vertigini, sonnolenza, midriasi, xerostomia, stitichezza, dispepsia, nausea, dermatite, prurito, rash, affaticamento, palpitazioni, tachicardia, difficoltà di minzione, esitazione urinaria, ritenzione urinaria e dismenorrea. Molti pazienti che assumono atomoxetina

manifestano un leggero aumento della frequenza cardiaca e/o della pressione arteriosa, tanto che risulta indicato il monitoraggio dei parametri.

Prescrivibilità di atomoxetina

L'unica specialità medicinale contenente atomoxetina come principio attivo è Strattera® ed è stato autorizzato in commercio nel 2007 con indicazione al trattamento del Disturbo da deficit dell'Attenzione e Iperattività nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale.

Successivamente, l'AIFA ha concesso anche l'utilizzo nei pazienti adulti con Determina 275/2014 sulla base di nuova documentazione presentata dalla ditta che ne dimostra l'efficacia e la sicurezza anche nei pazienti di età superiore ai 18 anni.

Regime prescrittivo:

- Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o specialista affine nei centri autorizzati;
- Il trattamento deve essere inserito nel registro ADHD per cui dovrebbe essere richiesta l'autorizzazione all'uso dei dati personali per l'inserimento nel registro;
- La prescrizione, per essere a carico del SSN, deve essere effettuata su ricetta non ripetibile redatta esclusivamente dallo specialista.

BUPROPIONE

Il bupropione è stato riscontrato superiore al placebo nel trattamento dell'ADHD in età adulta (Maneeton et al. 2011, Wilens et al 2001, Verbeeck et al 2009).

Il bupropione risulta un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina e della dopamina. L'effetto sul reuptake e sul successivo incremento della trasmissione dopaminergica e noradrenergica appare lineare. Risultati preliminari (Maneeton et al. 2014) suggeriscono che bupriopione sia comparabile al metilfenidato nel trattamento dell'ADHD nell'adulto, ma ulteriori studi appaiono necessari per confermare questi dati.

Dal punto di vista clinico il buprione non è considerato un trattamento di prima linea per l'ADHD in età adulta, ma, soprattutto in soggetti con potenziale d'abuso e dipendenza, può risultare un'alternativa valida al trattamento con metilfenidato. L'efficacia antidepressiva del bupriopione può renderlo una molecola di scelta in situazioni in cui l'ADHD appare in comorbidità con un disturbo depressivo maggiore (Bond et al. 2012).

Effetti collaterali di bupropione

Tra gli effetti collaterali associati alla terapia con bupropione riveste un ruolo importante il rischio di crisi epilettiche, che essendo direttamente proporzionale al dosaggio, può essere un problema rilevante nel trattamento di soggetti con ADHD. Sono stati inoltre segnalati incremento della pressione arteriosa e l'insorgenza di sintomi psichici (ideazione suicidale, sintomatologia psicotica).

Prescrivibilità

Bupropione non ha l'indicazione terapeutica per il trattamento dell'ADHD e quindi viene prescritto su ricetta bianca a carico del paziente, in regime di off-label. Nell'adulto la frequente associazione dell'ADHD ad altre condizioni cliniche quali l'ansia e la depressione permette l'utilizzo di bupropione come opportunità di trattamento unico di entrambe le condizioni. In questa condizione la prescrivibilità di bupropione è on-label per l'ansia e la depressione, su ricetta rossa regionale.

ALTRI FARMACI

Anche altri farmaci possono assumere un ruolo nel trattamento dell'ADHD in età adulta, seppure il grado delle evidenze sia ridotto a causa di risultati contrastanti, generalmente ottenuti su campioni numericamente limitati oppure a causa dell'assenza di studi clinici su popolazioni idonee. Il possibile ruolo terapeutico di questi farmaci viene quindi estrapolato dai risultati ottenuti su popola-

zioni di soggetti in minore età. Tra i farmaci che hanno ricevuto alcune evidenze di efficacia si segnalano modafinil, antidepressivi triciclici, guanfacina, clonidina, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, aripiprazolo. Tutti questi farmaci non hanno indicazione al trattamento del soggetto con ADHD e il loro utilizzo appare quindi possibile solo al di fuori dell'indicazione terapeutica, in presenza di consenso informato del paziente e assunzione di responsabilità da parte del medico, con le modalità già descritte per la prescrizione off-label.

NICE GUIDELINES

Recentemente (2016) sono state aggiornate le linee guida del National Institute for Health& Clinical Excellence per la diagnosi e il trattamento dell'ADHD sia in età pediatrica che in età adulta.

Rispetto al trattamento dell'adulto vengono specificati alcuni aspetti generali che si riportano.

Negli adulti il trattamento farmacologico dovrebbe essere proposto come trattamento di elezione ad eccezione che nei casi in cui il paziente preferisca il trattamento psico-educazionale. La prescrizione deve essere effettuata da personale con specifica competenza nel trattamento del disturbo. Prima di inziare il trattamento deve essere effettuata una valutazione accurata che includa anamnesi psichiatrica personale e familiare, anamnesi medica personale e familiare, esame obiettivo con valutazione dei parametri (frequenza cardiaca, pressione arteriosa), ECG, rischio di potenziale abuso di farmaci. Il trattamento farmacologico deve essere inserito all'interno di un programma di trattamento multimodale.

Le NICE guidelines indicano nel metilfenidato il trattamento di prima scelta. Atomoxetina viene indicata in seguito a inefficacia di metilfenidato se assunto per periodi e a dosaggi congrui (almeno sei settimane).

Dopo l'impostazione di un trattamento farmacologico devono essere monitorati gli effetti collaterali sia di tipo psichico (irritabilità, agitazione, ideazione suicidale) che di tipo somatico (funzionalità epatica, dolori addominali). L'atomoxetina viene indicata come trattamento di prima scelta in situazioni in cui vi è il dubbio clinico di potenziale abuso di metilfenidato. Gli antipsicotici sono non indicati nel trattamento dell'ADHD nell'adulto.

Le linee guida inglesi sono proposte in un contesto di differente prescrivibilità rispetto a quello presente nel nostro paese. Risulta quindi necessario adattare le indicazioni internazionali al contesto normativo italiano. Di seguito, a partire dalle indicazioni internazionali esporremo alcune indicazioni pratiche per l'impostazione di un trattamento alla luce dell'esperienza clinica ricavata in questi anni presso l'ambulatorio per il trattamento dell'ADHD in età adulta.

COME EFFETTUARE IL TRATTAMENTO

La scelta del farmaco con cui iniziare il trattamento è complessa e deve essere effettuata facendo riferimento alle caratteristiche cliniche dell'ADHD, alla comorbidità psichiatrica, al profilo farmacodinamico e degli effetti collaterali dei farmaci e al rischio di dipendenza. Non bisogna inoltre dimenticare il profilo di prescrivibilità dei vari farmaci.

In linea generale si può affermare che, al livello internazionale, il metilfeniditato, in virtù dell'efficacia clinica riscontrata in un elevato numero di studi clinici e di revisioni sul tema, è attualmente il farmaco di prima linea per il trattamento dell'ADHD in età adulta (NICE guidelines 2016, CADDRA guidelines). In Italia però risulta prescrivibile, per soggetti senza precedente trattamento in età pediatrica, solo in regime di off-label in presenza di consenso informato del paziente e assunzione di responsabilità da parte del medico.

In virtù dell'efficacia clinica, della sicurezza della molecola come emerge da numerose ricerche di letteratura, ed anche per le indicazioni terapeutiche specifiche per ADHD anche atomoxetina può essere considerata come un trattamento di prima linea per i soggetti adulti.

I dati relativi a bupropione appaiono invece più deboli e lo stesso farmaco non ha l'indicazione terapeutica per il

trattamento dell'ADHD nell'adulto. Alla luce di questi dati può essere considerato un trattamento di seconda linea o essere considerato in condizioni particolari (ad es. in caso di comorbidità).

In termini di scelta iniziale del trattamento l'atomoxetina dovrebbe essere preferita se ci sono controindicazioni per il trattamento stimolante: in generale, quando il trattamento con metilfenidato è stato inefficace, o poco tollerato, in presenza di disturbi d'ansia gravi o tic clinicamente significativi, o quando vi è il rischio di uso improprio e dipendenza dagli stimolanti (soggetti con storia di dipendenza ad esempio). L'atomoxetina è considerata trattamento di prima linea nei pazienti con disturbi da uso di sostanze. Il bupropione può essere utilizzato come farmaco di prima scelta nel trattamento di soggetti con disturbi d'ansia o affettivi comorbidi (Bond et al. 2012, Bhat & Hechtman 2016).

In linea generale il soggetto che presenta comorbidità tra ADHD e altri disturbi psichici dovrebbe iniziare il trattamento a partire dalla condizione che si reputa clinicamente prevalente. Disturbi d'ansia o disturbi depressivi gravi necessitano di essere affrontati in prima battuta, soprattutto in presenza di ideazione o progettualità suicidale. In caso di disturbo bipolare è importante, stante il rischio di switch associato sia all'utilizzo di stimolanti che di antidepressivi, che venga prima impostato un trattamento per tale disturbo con stabilizzanti dell'umore: in queste condizioni Il bupropione può essere un trattamento indicato, mentre metilfenidato e atomoxetina sono più indicati in soggetti a basso rischio di switch maniacale e comunque a bassi dosaggi e con titolazione lenta.

Metilfenidato può essere associato a trattamenti antidepressivi ma può peggiorare la sintomatologia ansiosa, tanto da poter essere poco tollerato. In presenza di disturbi d'ansia o depressivi comorbidi può essere valutata la necessità di utilizzare il bupropione o altre molecole antidepressive che hanno mostrato efficacia nel trattamento dell'ADHD.

Si segnala in conclusione che, come per i pazienti pediatrici, per la prescrizione della terapia farmacologica negli adulti è necessario che i pazienti vengano iscritti nel Registro nazionale dell'ADHD nell'adulto, istituito dall'Istituto Superiore di Sanità da febbraio 2016. Le Regioni hanno individuato e deliberato i centri autorizzati per il trattamento degli adulti affetti da ADHD. Nel Registro devono essere inclusi i pazienti che soddisfano i criteri diagnostici del DMS-5 ai quali viene prescritta una terapia farmacologica con MPH o ATX. I pazienti dovrebbero essere monitorati tramite un follow-up ogni sei mesi con visita clinica e la somministrazione test di valutazione della gravità del quadro clinico (es. CGI-S).

INDICAZIONI PRATICA SULL'IMPOSTAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Prima di iniziare il trattamento con metilfenidato o con atomoxetina è necessario raccogliere un'anamnesi medica accurata ed effettuare l'esame obiettivo (valutazione di altezza, peso, pressione arteriosa e frequenza cardiaca). In presenza di una storia familiare di problemi cardiaci (ad esempio, morte cardiaca improvvisa o inspiegabile di un parente di primo grado prima dei 40 anni) o di problemi cardiovascolari significativi (ad esempio sincope frequente, soprattutto indotta da esercizio fisico) sia l'atomoxetina che il metilfenidato possono essere usati con cautela - ma devono essere attentamente monitorati. È indicato a scopo cautelativo un ECG di controllo pre trattamento. Un prelievo ematico per valutare i dosaggi delle transaminasi, della funzionalità renale, dell'emocromo e di glicemia ed elettroliti è consigliato.

Il trattamento con metilfenidato richiede un'attenta titolazione a causa delle differenze individuali marcate. La titolazione della dose ottimale di solito richiede circa 6 settimane. Per il metilfenidato, è consigliata una dose iniziale di 5/10 mg (3 volte al giorno) - o equivalente per le preparazioni a rilascio prolungato - con incrementi settimanali a seconda della tolleranza. Il massimo dosaggio raccomandato

è di 1 mg/kg al giorno suddiviso in più somministrazioni durante la giornata a seconda del tipo di preparazione. Da scheda tecnica "la dose massima giornaliera di metilfenidato è pari a 60 mg": tale indicazione è riferita al minore non essendo il farmaco approvato per l'utilizzo nell'adulto, dove deve essere prescritto in regime di off-label.

L'atomoxetina può essere prescritta ad un dosaggio iniziale di 40 mg (anche se dosaggi inferiori possono essere usati per migliorare la tollerabilità) e aumentando il dosaggio, in assenza di effetti collaterali disturbanti, di 20-40 mg al giorno dopo 2 settimane di trattamento. Da scheda tecnica "la dose massima giornaliera di atomoxetina è pari a 100 mg". È importante che sia trascorso un tempo sufficiente (almeno 12 settimane) prima di valutare la risposta clinica. L'atomoxetina viene metabolizzata attraverso il citocromo CYP2D6; circa il 7% della popolazione caucasica risulta essere un metabolizzatore lento del farmaco (Yu et al 2016, Michelson et al., 2007). In questo gruppo di pazienti l'emivita dell'atomoxetina sarà prolungata, aumentando l'incidenza degli effetti collaterali e riducendo la tolleranza: in questi pazienti è necessario aggiustare i dosaggi secondo la risposta clinica.

La co-somministrazione di psicostimolanti e di altri farmaci (soprattutto l'atomoxetina) è un'opzione per i pazienti che mostrano una limitata o mancata risposta clinica. Vi sono, tuttavia, limitate prove a supporto sia dell'efficacia che della sicurezza della terapia di combinazione. L'uso concomitante del metilfenidato a rilascio modificato e a rilascio immediato è relativamente comune nella pratica clinica. In teoria, le formulazioni a rilascio immediato, in piccole dosi possono agire come un *top up* quando l'effetto del rilascio prolungato sta svanendo. Questa titolazione consente al medico di ridurre la quantità totale del metilfenidato a lunga durata d'azione somministrato, evitando effetti collaterali indesiderati come l'insonnia.

Il trattamento farmacologico deve essere continuato fino a quando è clinicamente efficace e deve essere rivisto almeno ogni 6 mesi. Non vi sono dati sufficienti in letteratura circa il mantenimento nel tempo dell'efficacia clinica dei farmaci per l'ADHD una volta effettuata la sospensione del trattamento.

UN PROTOCOLLO PER IL TRATTAMENTO DELL'ADHD NELL'ADULTO

Di seguito esponiamo, alla luce di quanto riportato finora e dell'esperienza clinica maturata presso l'ambulatorio dedicato al trattamento ADHD nell'adulto presso il Dipartimento di Salute Mentale ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano, un Protocollo di Trattamento Farmacologico.

Atomoxetina, alla luce dell'efficacia clinica e della presenza di indicazione terapeutica (uso on-label) viene proposto come farmaco di prima scelta ad eccezione di condizioni in cui sia presente in anamnesi intolleranza o inefficacia della molecola. Metilfenidato è suggerito in soggetti che non siano candidabili all'utilizzo di atomoxetina e in situazioni di pregresso trattamento efficace con la medesima molecola. Metilfenidato è inoltre indicato in caso di inefficacia di atomoxetina o altri trattamenti: in questa condizione la prescrizione è effettuata dopo raccolta di consenso informato per l'utilizzo off-label in accordo con il paziente a cui viene esplicitato il razionale dell'intervento terapeutico. Dopo l'impostazione del trattamento con metilfenidato (che può essere effettuata con formulazioni a rilascio immediato) risultano da preferire medicinali a rilascio modificato che facilitano una risposta clinica più stabile nel corso della giornata senza i tipici effetti di "switch" che si associano alla rapida interruzione di efficacia correlata a metilfenidato a rilascio immediato.

Bupropione risulta una terapia indicata come seconda scelta o in casi specifici (es associazione con gravi disturbi depressivi o di ansia, se, per motivazioni cliniche viene preferito un approccio con monoterapia). (*vedi Fig 1*)

Afferenza degli autori

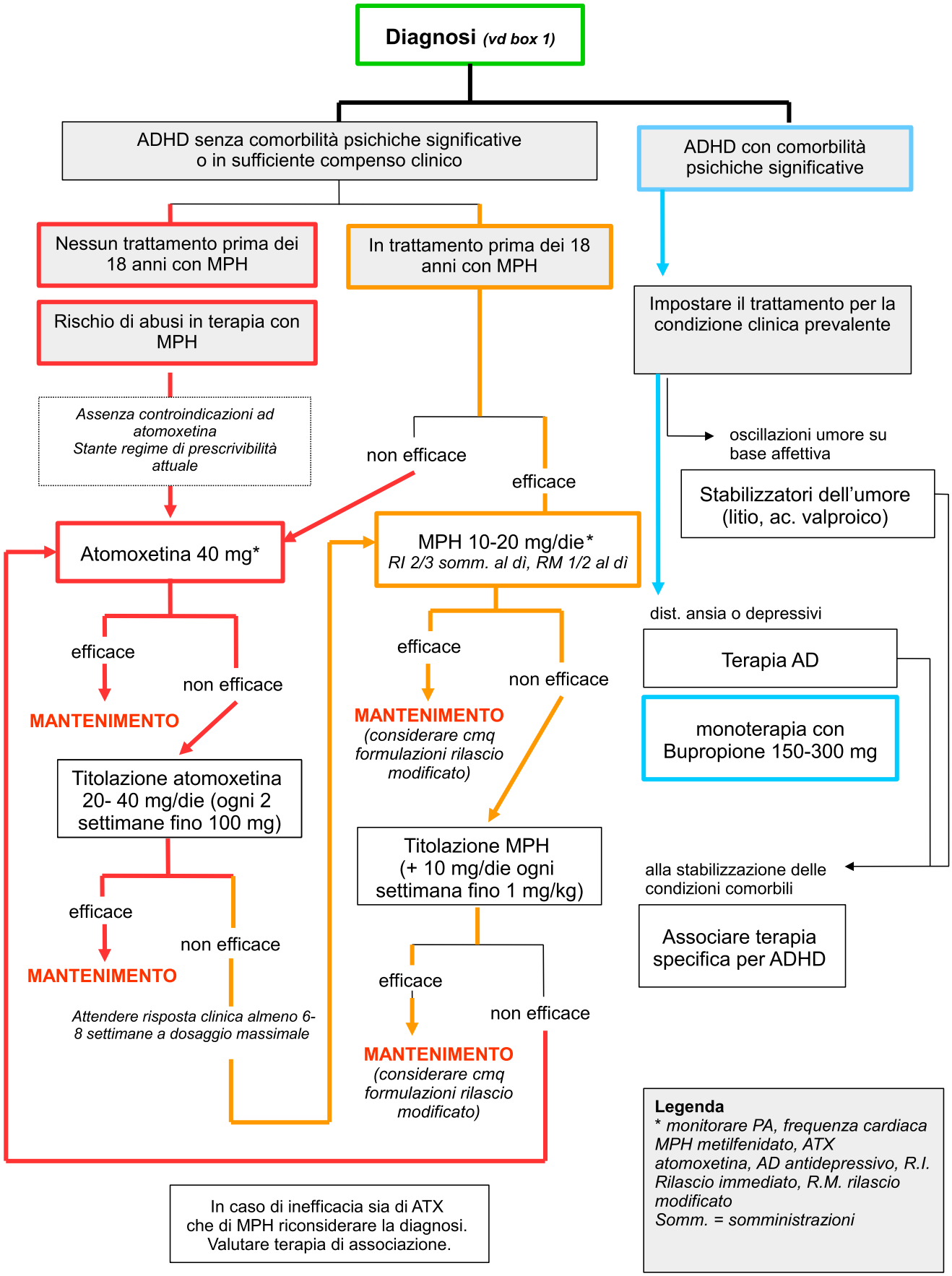
** Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano*

Recapito mail: *giovanni.migliarese@asst-fbf-sacco.it*

Box 1— Criteri diagnostici per l'ADHD (DSM-5)

- Un pattern di inattenzione persistente e / o iperattività-impulsività che interferisce con il funzionamento o sviluppo.
  1. **Disattenzione**: 6 (o più) sintomi disattentivi presenti per almeno 6 mesi a un livello che non è coerente con il livello di sviluppo e che direttamente impattano negativamente sulle attività sociali e accademiche / professionali (**per gli adolescenti e adulti — dai 17 anni — sono richiesti 5 sintomi**)
  2. **Iperattività e impulsività**: 6 (o più) sintomi iperattivi per almeno 6 mesi a un livello che non è coerente con il livello di sviluppo e che gli impatti negativamente direttamente sulle attività sociali e accademiche / professionali (**per gli adolescenti e adulti — dai 17 anni — sono richiesti 5 sintomi**)
- Molti sintomi di disattenzione o di iperattività-impulsività sono presenti prima dell'età 12 anni.
- Molti sintomi di disattenzione o di iperattività-impulsività sono presenti in due o più contesti (ad esempio, in casa, a scuola o lavoro, con amici o parenti, in altre attività).
- C'è una chiara evidenza che i sintomi interferiscono con, o riducono la qualità di vita sociale, accademica, o il funzionamento lavorativo.
- I sintomi non si verificano durante il decorso della schizofrenia o un altro disturbo psicotico e non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per esempio, disordine dell'umore, disturbo d'ansia, disturbo dissociativo, disturbi della personalità, intossicazione da sostanza).

Fig. 1 Flow-chart sul trattamento del ADHD nell'adulto



Bibliografia

- *Bolea-Alamañac et al. J Psychopharmacol 2014;28:179–203.*
- *Castells et al. CNS Drugs. 2011 Feb;25(2):157-69.*
- *Maneeton et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:1439-49.*
- *NICE guidelines 2016*

Bibliografia

1. Barkley R.A., Fischer M., Smallish L., Fletcher K., *The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder*. J Abnorm Psychol 2002: 111: 279–289
2. Bhat V., Hechtman L., *Considerations in selecting pharmacological treatments for attention deficit hyperactivity disorder Clinical Pharmacist, Vol 8, No 2, online* DOI: 10.1211/CP.2016.20200602
3. Bolea-Alamañac B1., Nutt D.J., Adamou M., Asherson P., Bazire S., Coghill D., Heal D., Müller U., Nash J., Santosh P., Sayal K., Sonuga-Barke E., Young S.J., *British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol*. 2014 Mar;28(3):179-203. DOI: 10.1177/0269881113519509. Epub 2014 Feb 12.
4. Bond D.J., Hadjipavlou G., Lam R.W., McIntyre R.S., Beaulieu S., Schaffer A., Weiss M., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder.* Ann Clin Psychiatry. 2012 Feb;24(1):23–37.
5. Bushe C., Day K., Reed V., Karlsdotter K., Berggren L., Pitcher A., Televantou F., Haynes V., *A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients*. J Psychopharmacol. 2016 May;30(5):444-58. DOI: 10.1177/0269881116636105. Epub 2016 Mar 22.
6. *CADDRA (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance) guidelines*. Available from: http://www.caddra.ca (accessed on August 2016)
7. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, Casas M. *Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis*. CNS Drugs. 2011 Feb;25(2):157–69. DOI: 10.2165/11539440-000000000-00000.
8. Clemow DB, Bushe CJ. *Atomoxetine in patients with ADHD: A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients*. J Psychopharmacol. 2015 Dec;29(12):1221-30. DOI: 10.1177/0269881115602489. Epub 2015 Sep 8.
9. Cortese S, D'Acunto G, Konofal E, Masi G, Vitiello B. *New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability*. CNS Drugs. 2017 Feb;31: 149-160. DOI: 10.1007/s40263-017-0409-0. Review.
10. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. *Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adultswith attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysisand meta-regression in over 9000 patients.* Psychopharmacology (2016) 233:187–197 DOI: 10.1007/s00213-015-4099-3
11. Deberdt W., Thome J., Lebrec J., Kraemer S., Fregenal I., Ramos-Quiroga J.A., Arif M., *Prevalence of ADHD in nonpsychotic adult psychiatric care (ADPSYC): A multinational cross-sectional study in Europe*. BMC Psychiatry. 2015;15(1):242. DOI: 10.1186/ s12888-015-0624-5.
12. Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, et al. (2008) *Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy*. Nature 456: 702–705
13. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 21: 718–779, 2011.
14. Heal DJ, Smith SL and Findling RL. *ADHD: Current and futuretherapeutics.* Curr Top Behav Neurosci 9: 361–390, 2012.
15. Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, Greenhill LL, Jaeger S, Secnik K, Spencer T, Ustün TB, Zaslavsky AM. *Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication*. Biol Psychiatry. 2005;57(11):1442–51.

16. Kooij S., Bejerot S, Blackwell A, Caci H et al. *European consensus statement on diagnosis andtreatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD*. BMC Psychiatry 2010, 10:67 http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/67

17. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. *Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*. Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Dec;65(7):611–7. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2011.02264.x.

18. Maneeton N, Maneeton B, Intaprasert S, Woottiluk P. Maneeton N1, Maneeton B1, Intaprasert S1, Woottiluk P2. *A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Aug 1;10:1439–49. DOI: 10.2147/NDT.S62714. ECollection 2014.

19. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. *CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 Feb;46(2):242–51.

20. Migliarese G., Venturi V., Cerveri G., Mencacci C. *L'ADHD nell'adulto Misdiagnosi e incidenza della patologia nei servizi*. Psichiatria Oggi AnnoXXVIII, n. 2, luglio–dicembre pg 16–25.

21. Mitchell JT, Zylowska L, Kollins SH. *Mindfulness Meditation Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adulthood: Current Empirical Support, Treatment Overview, and Future Directions Cogn Behav Pract*. 2015; 22(2): 172–191. DOI:10.1016/j.cbpra.2014.10.002.

22. NICE Guidelines. A*ttention Deficit and Hyperactivity Disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72 National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) commissioned by theNational Institute for Health& Clinical Excellence (NICE) London*. UK: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, London 2016.

23. Oldendorf WH. *Some relationships between addiction and drug delivery to the brain*. NIDA Res Monogr. 1992;120:13–25.

24. Pehlivanidis A., Papanikolaou K., Spyropoulou A.C., Papadimitriou G.N., *Comorbid ADHD in adult psychiatric outpatients with depressive or anxiety disorders*. Int J Psychiatry Clin Pract. 2014 Oct;18(4):265-71.

25. Philipsen A, Hornyak M, Riemann D. *Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder.* Sleep Med Rev. 2006 Dec;10(6):399–405. Epub 2006 Nov 3.

26. Sobanski E; Schredl M; Kettler N; Alm B. *Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study*. SLEEP 2007;31(3):375–381.

27. Tamminga HG, Reneman L, Huizenga HM, Geurts HM. *Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis.* Psychol Med. 2016; 46(9):1791–807. DOI: 10.1017/S0033291716000350.

28. Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. *Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review*. Adv Ther. 2009 Feb;26(2):170-84. DOI: 10.1007/s12325-009-0008-7. Epub 2009 Feb 23.

29. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D,Solhkhah R, *Comeau S, Monuteaux MC, et al: A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults*. Am J Psychiatry 2001, 158(2):282–288.

30. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe* 2010. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 655–679.

31. Yu G, Li GF, Markowitz J. *Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition*. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016 May;26(4):314–26. DOI: 10.1089/cap.2015.0137. Epub 2016 Feb 9.

Zhang C, Zeng Z, Liu Y et al. *Methylphenidate Enhances NMDA-Receptor Response in Medial Prefrontal Cortex via*

Sigma-1 Receptor: A Novel Mechanism for Methylphenidate Action PLoS One. 2012; 7(12): e51910. DOI: 10.1371/journal.pone.0051910

32. Determinazione 19 aprile 2007 — Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale, n. 95 del 24 aprile 2007 — Serie generale "Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano Ritalin® e "Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano Strattera®"
33. Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 "Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996"
34. Provvedimento 20 luglio 2000. Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 648/96
35. Determina n. 488/2015 "Inserimento del medicinale per uso umano «Metilfenidato (Ritalin)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) negli adulti già in trattamento farmacologico prima del compimento del diciottesimo anno di eta'."GU Serie Generale n.107 del 11.5.2015
36. Determina n. 860/2015 "Rettifica della determina 27 aprile 2015, n. 488/2015 concernente l'inserimento del medicinale per uso umano «Metilfenidato (Ritalin)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del disturdo da deficit dell'attenzione e iperattivita' (ADHD) negli adulti gia' in trattamento farmacologico prima del compimento del diciottesimo anno di eta'." (GU Serie Generale n.168 del 22-7-2015)
37. Determina 1291/2014 "Regime di rimborsabilita' e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Strattera (atomoxetina)». (GU Serie Generale n.275 del 26-11-2014)
38. Testo Coordinato del Decreto Legge n. 23/1998 Ripubblicazione del testo del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, coordinato con la legge di conversione 8 aprile 1998, n. 94, recante: "Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria". (GU Serie Generale n.105 del 8-5-1998)
39. Bollettino d'informazione sui farmaci; Bif XIII N. 3 2006 "Off-label"
40. SCHEDA TECNICA RITALIN® Aggiornamento Aprile 2015
41. SCHEDA TECNICA MEDIKINET® Aggiornamento Marzo 2015
42. SCHEDA TECNICA EQUASYM® Aggiornamento Luglio 2013
43. SCHEDA TECNICA STRATTERA® Aggiornamento 12 settembre 2016

COME SI COLLABORA A PSICHIATRIA OGGI

Tutti i Soci e i Colleghi interessati possono collaborare alla redazione del periodico, nelle diverse sezioni in cui esso si articola.
Per dare alla rivista la massima ricchezza di contenuti, è opportuno, per chi lo desidera, concordare con la Redazione i contenuti di lavori di particolare rilevanza inviando comunicazione al Direttore o la segreteria di redazione, specificando nome cognome e numero di telefono, all'indirizzo *redazione@psichiatriaoggi.it*

NORME EDITORIALI

Lunghezza articoli: da 5 a 15 cartelle compresa bibliografia e figure.
Cartella: Interlinea singola carattere 12, spaziatura 2 cm sopra e sotto 2,5 cm sin/dx.
Ogni articolo deve contenere nell'ordine:

- Titolo
- Cognome e Nome di tutti gli autori (c.vo, preceduto da di e seguito da asterischi)
- Testo della ricerca
- Affiliazione di tutti gli autori
- Indirizzo email per corrispondenza da riportare nella rivista
- Eventuali figure tabelle e grafici devono trovare specifico riferimento nel testo
- Ringraziamenti ed eventuali finanziamenti ricevuti per la realizzazione della ricerca
- Bibliografia: inserire solo i riferimenti bibliografici essenziali: massimo 25 titoli, numerati, disposti secondo ordine di citazione nel testo, se citati secondo le norme dell'INDEX medico, esempio:

  1. Cummings J.L., Benson D.F., *Dementia of the Alzheimer type. An inventory of diagnostic clinical features*. J Am Geriatr Soc., 1986; 34: 12-19.

  Nel testo l'indicazione bibliografica dovrà essere riportata indicando tra parentesi il cognome del primo autore e l'anno di pubblicazione, ad esempio (Cummings, 1986).

I lavori vanno inviati all'indirizzo e-mail *redazione@psichiatriaoggi.it* in formato .doc o .odt. Nella mail dovrà essere indicato nome e cognome dell'autore che effettuerà la corrispondenza ed un suo recapito telefonico. Nella stesura del testo si chiede di evitare: rientri prima riga paragrafo, tabulazioni per allineamenti, più di uno spazio tra una parola e l'altra, a capo manuale salvo inizio nuovo paragrafo e qualunque operazione che trascenda la pura battitura del testo.

SIP-Lo
Sezione Regionale Lombarda
della Società Italiana di Psichiatria

Presidente:
Massimo Rabboni *(Bergamo)*

Presidente eletto:
Massimo Clerici *(U. Mi Bicocca)*

Segretario:
Mauro Percudani *(Garbagnate, Mi)*

Vice-Segretario:
Giancarlo Cerveri *(Milano)*

Tesoriere:
Gianluigi Tomaselli *(Bergamo)*

Consiglieri eletti:
Mario Ballantini *(Somdrio)*
Franco Spinogatti *(Cremona)*
Andrea Materzanini *(Iseo)*
Costanzo Gala *(Milano)*
Orsola Gambini *(U. Mi Statale)*
Claudio Cetti *(Como)*
Giuseppe De Paoli *(Pavia)*
Nicola Poloni *(Varese)*
Antonio Magnani *(Mantova)*
Emi Bondi *(Bergamo)*
Ettore Straticò *(Mantova)*
Roberto Bezzi *(Legnano, Mi)*
Marco Toscano *(Garbagnate, Mi)*
Antonio Amatulli *(Sirp.Lo)*
Caterina Viganò *(Sirp.Lo)*

Rappresentanti

Sezione "Giovani Psichiatri":
Alessandro Grecchi *(Milano)*
Francesco Bartoli (*Monza Brianza)*
Giacomo Deste *(Brescia)*
Giovanni Migliarese *(Milano)*

Membri di diritto:
Giorgio Cerati
Angelo Cocchi,
Arcadio Erlicher,
Claudio Mencacci,
Emilio Sacchetti
Silvio Scarone

Consiglieri Permanenti:
Alberto Giannelli
Simone Vender
Antonio Vita
Giuseppe Biffi