

Somministrazione di singola dose e terapia
cronica con Metilfenidato:
criteri predittivi di tollerabilità e compliance



Paola Atzori,
Bernadette Anciletta,
Tatiana Usala,
Fabrice Danjou,
Alessandro Zuddas.

Centro Terapie Farmacologiche
in Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Dip. di Neuroscienze,
Università di Cagliari.

5° Congresso Nazionale Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività
Milano, 12-14 Maggio 2005

ADHD: Criteri diagnostici (DSM-IV)

- A. Sei o più sintomi di **Inattenzione** o di **Iperattività/Impulsività** (presenti da almeno sei mesi).
- B. Esordio prima dei 7 anni di età.
- C. Disturbo presente in almeno **due contesti** (casa, scuola, gioco, etc).
- D. **Compromissione** significativa del funzionamento globale (scolastico, sociale, occupazionale etc.).

Specificare se : prevalentemente **inattentivo**
prevalentemente **iperattivo**
tipo **combinato**

Interventi Terapeutici

- ✓ Interventi Psicoeducativi cognitivo-comportamentali:
Per i genitori (**Parent training**)
Per il bambino (**Children training**)
- ✓ Terapie Farmacologiche:
Psicostimolanti (metilfenidato, d-amfetamina, pemolina)
Altri farmaci (desimipramina, clonidina, atomoxetina, etc.)

Scopo dello studio

Individuazione dei **parametri predittivi** di:

- o **Inizio** di terapia cronica con Metilfenidato (MPH) dopo somministrazione di singola dose
- o **Sospensione** della terapia cronica o **prosecuzione** nel tempo

Pazienti

- o Visitati presso la Clinica di Neuropsichiatria Infantile di Cagliari dal 1998 al 30 Marzo 2005
- o Diagnosi di **ADHD (DSM-IV)**
- o Somministrazione di **dose test di MPH**.

ADHD: Protocollo diagnostico

- Codifica del comportamento in casa e a scuola mediante i Questionari di **Conners** per genitori e insegnanti (CPRS/CTRS)
- Intervista semistrutturata con i genitori (**PICS-IV**)
- Valutazione neuropsicologica e psichiatrica del bambino mediante:
 - Scala di intelligenza Weschler per bambini (**WISC**)
 - Prove di lettura **MT**
 - Scala di valut. dell'ansia per bambini (**MASC**)
 - Questionario per la depressione nei bambini (**CDI**)
 - Test attentivi e di inibizione della risposta
- **EEG, ECG, esami ematochimici** prima di intraprendere terapia farmacologica

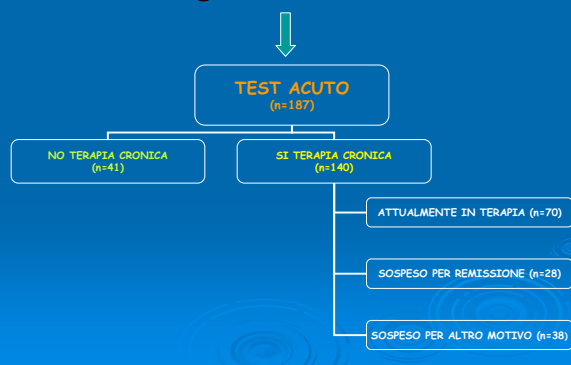
Test di somministrazione acuta con il MPH

- Dose singola di 0,3/0,5 mg/Kg per os
- Misurazione dell'efficacia clinica dopo circa 1 ora (picco plasmatico)
- Valutazione degli effetti collaterali per almeno 4 ore dall'assunzione del farmaco

Terapia Cronica con MPH

- Prima settimana: 0,3-0,5 mg/Kg/die in 1 somministrazione
- Titolazione del farmaco
- Dosaggio massimo: 1 mg/kg/dose (max 30 mg/dose) in 2-3 dosi per 6-7giorni/sett.
- Monitoraggio settimanale durante il primo mese di terapia, successivamente mensile con Conners RS e/o ADHD-RS
- Sospensione della terapia durante le vacanze estive

PAZIENTI Diagnosi di ADHD



Parametri Considerati

- ✓ Diagnosi principale:
ADHD (Sottotipo)
- ✓ Comorbidità:
Tipo
Numero di disturbi associati
- ✓ Età al momento del test
- ✓ Effetti collaterali:
al test acuto
in terapia cronica
- ✓ Livello cognitivo:
variabile continua
> o < di 75
- ✓ Contesto socio-familiare:
residenza (urbana/rurale)
integrità del nucleo familiare
interventi di supporto a scuola

Caratteristiche del campione (n= 187)

	Solo test n=41	Terapia cronica n=140			Totale Casi n=187*
		In corso n=70	Sospeso per miglioramento n=28	Sospeso per altro n=38	
Diagnosi					
ADHD-C	34	63	19	33	157
ADHD-I	6	5	8	2	22
ADHD-H	1	2	1	3	8
Età al test					
Media (DS)	8(3)	8(2)	10(2)	9(2)	9 (2)
QI					
Media (DS)	74(19)	82(16)	89(17)	84(18)	82 (19)
< 75	16	24	5	9	57
Dur. terapia (set)					
Media (DS)	-	836(589)	619(470)	478(336)	679 (530)

*dati mancanti < 8%

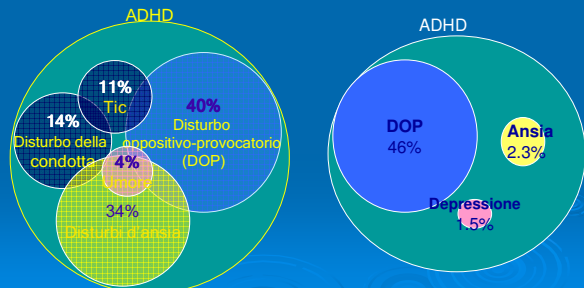
Caratteristiche del campione (n= 187)

	Solo test n=41	Terapia cronica n=140			Totale Casi n=187
		In corso n=70	Sospeso per miglioramento n=28	Sospeso per altro n=38	
Comorbidità					
Nessuna	5	8	7	6	28
Una	14	32	10	17	80
Due	16	25	6	13	61
Tre	5	5	3	1	14
ODD\CD	16	44	14	23	103 (55%)
Q.I < 75	16	24	5	10	58 (31%)
DSA	2	9	5	2	18 (9.6%)
Epilessia	3	9	0	2	14 (7.5%)
D. Umore	4	3	2	4	13 (7.0%)
D. Linguaggio	7	2	1	2	12 (6.4%)
PDD	8	1	1	1	11 (5.9%)
Tics	0	2	1	2	5 (2.7%)
Ansia	1	2	1	0	4 (2.1%)

Comorbidità

Studio MTA (n=579)

Studio Europeo/Atomoxetina (n=604)



(MTA Cooperative Group, Arch Gen Psychiatry 1999)

(Buitelaar et. Al. 2004)

Caratteristiche del campione (n= 187)

	Solo test n= 41	Terapia cronica n= 140		Totale Casi n=187	
		In corso n=70	Sospesa per miglioramento n=28		Sospesa per altro n=38
Residenza					
Urbana/suburbana	31	40	16	21	112
Rurale	10	30	12	17	74
Famiglia					
Entrambi i genitori	32	51	23	30	145
Figlio unico	12	17	7	5	42
Scuola					
Sostegno/educatore	19	38	8	10	76

Metodologia Statistica

- ⇒ Identificazione dei parametri rilevanti mediante analisi del χ^2
- ⇒ **Regressione logistica**
- ⇒ **Modello di Cox** per le analisi di sopravvivenza (quando era necessario valutare anche la durata della terapia)

Variabili significative per l'inizio della terapia cronica con MPH

	p	OR
<i>Non Inizia la terapia chi riporta:</i>		
• Effetti collaterali al test acuto (Irritabilità) al test	.001 .034	.225 .008
• Comorbidità con		
- PDD	.001	.079
- D, Linguaggio	.005	.146
<i>Inizia la terapia chi riporta:</i>		
• Abitazione rurale	.059	2,544

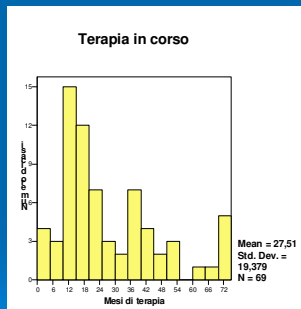
Variabili significative per Sospensione della terapia per remissione dei sintomi

	p	OR
• Età al test acuto (Maggiore è l'età al test, più è alta la probabilità di sospendere per remissione)	.000	1.414
• Comorbidità (avere uno o più disturbi in associazione diminuisce la probabilità di sospendere per miglioramento)	.001	.079

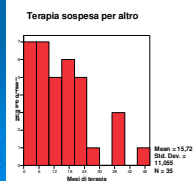
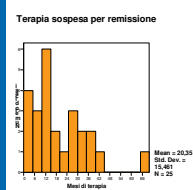
Variabili significative per Sospensione della terapia per altri motivi:

	p	OR
<i>Sospende chi riporta:</i>		
• Effetti collaterali importanti in cronico <small>in particolare:</small>	.007	4.428
- Irritabilità	.003	4.597
- Sint. Vegetativi	.020	8.964
<i>Non Sospende (maggior compliance) chi riporta:</i>		
• Sostegno a scuola	.007	195
• Livello cognitivo alto	.050	967
• Figlio unico	.043	219

Durata media della terapia



La durata media della terapia è di circa 2 aa nel totale dei pz



Fattori predittivi per prosecuzione della terapia nel tempo (>2aa)

n=45

	IN CORSO n=30	S.REMISS. n=9	SOSP. X ALTRO n=6	p	O.R.
• Sostegno a scuola				.000	6.341
• Comorbidità con ODD				.036	2.607
• Assenza di Ritardo Cognitivo				.009	.229

Fattori predittivi per prosecuzione della terapia nel tempo (>3aa)

n=28

	IN CORSO n=21	S.REMISS. n=4	SOSP. X ALTRO n=3	p	O.R.
• Livello cognitivo				.043	1.030
• Avere uno o più disturbi in Comorbidità				.008	2.470
• Bassa età al test				.019	.760

Fattori predittivi per prosecuzione della terapia nel tempo (>3aa)

n=28

	IN CORSO n=21	S.REMISS. n=4	SOSP. X ALTRO n=3	p	O.R.
• Comorbidità con ODD				.011	5.354
• Comorbidità con PDD (solo 3 su 11 iniziano)				.011	42.600
• Bassa età al test				.028	.778

Alcune considerazioni

Terapia Cronica con MPH

Effetti collaterali **piu' frequenti**:

Inappetenza
Gastralgia
Cefalea
Insonnia

Più rari:

Disforia/Irritabilità
Tics
Obsessioni
Discinesie
Tachicardia

La maggior parte degli effetti collaterali sono transitori e facilmente gestibili

Effetti Collaterali

Al test: (n=19)

- Tics (n=10)
- Logorrea (n=6)
- Irritabilità (n=6)
- Disforia (n=5)
- Iperfocalizzazione (n=4)
- Sintomi Vegetativi (n=3)
- Gastralgia (n=2)
- Altro (n=3)

In cronico: (n=94)

- Inappetenza (n=27)
- Irritabilità (n=9)
- Cefalea (n=6)
- Sintomi Vegetativi (n=4)
- Gastralgia (n=3)
- Insonnia (n=3)
- Disforia (n=2)
- Tics (n=2)
- Logorrea (n=1)

Effetti Collaterali

Gli effetti collaterali al **test acuto** (presenza/assenza) non sono predittivi per la comparsa di collaterali durante la **terapia cronica**.

Solo il collaterale **Sint. Vegetativi** si verifica sia in acuto che in cronico (su 3 in acuto, 2 in cronico; $p=.002$)

Tics

- ✓ 10 pz hanno avuto tics al **test**; di questi, su 7 che iniziano, solo **uno** li ha avuti durante la **terapia cronica**
- ✓ 5 pz avevano comorbidità con tics: **nessuno** di questi ha avuto aumento della sintomatologia ticcosa

Comorbidità

RITARDO MENTALE

- Maggior presenza di effetti collaterali al test acuto ma NON nella terapia cronica (33%vs 17%; $p=.02$)

PDD

- Maggior presenza di effetti collaterali al test acuto (46%vs 20%; T.es.di Fisher: $p=.065$)
- Iniziano meno la terapia (27% vs 81%; T.es. di Fisher: $p=.000$)
- Quelli che iniziano (n=3), la continuano per molto tempo (>2 anni)

Conclusioni

Un accurato **protocollo diagnostico** è importante per individuare **parametri predittivi** (clinici e di contesto sociale) dell'**efficacia** e della **tollerabilità** della terapia a lungo termine con Metilfenidato

Conclusioni

Il **test acuto** permette di individuare soggetti in cui il metilfenidato induce forme **severe** di tics, logorrea, irritabilità e disforia

Una volta iniziata, la terapia dura in media **2 anni**

Conclusioni

La presenza di **comorbidità** (specie con **ODD**), **l'elevato livello cognitivo** e la **bassa età** al momento del test sono predittivi per la **prosecuzione** della terapia **per più di 2-3 anni**

Ringraziamenti

Alessandro Zuddas
Bernadette Ancilletta
Fabrice Danjou
Tatiana Usala

... i bambini e i loro genitori...

...& a VOI, grazie per l'attenzione!

