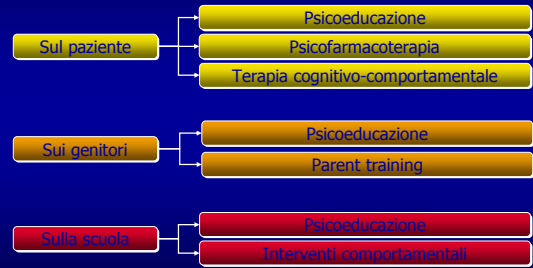


LE TERAPIE FARMACOLOGICHE DELL'ADHD

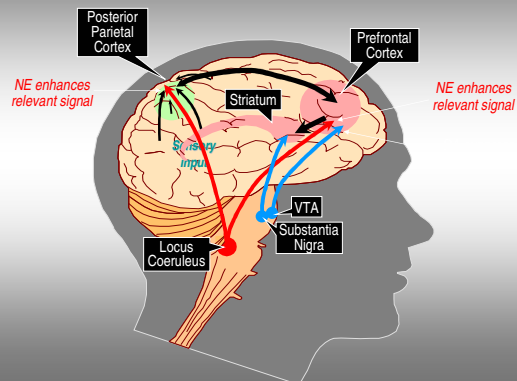
Gabriele Masi, Stefania Millepiedi, Maria Mucci

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

Interventi



Catecholamine Mechanisms in ADHD

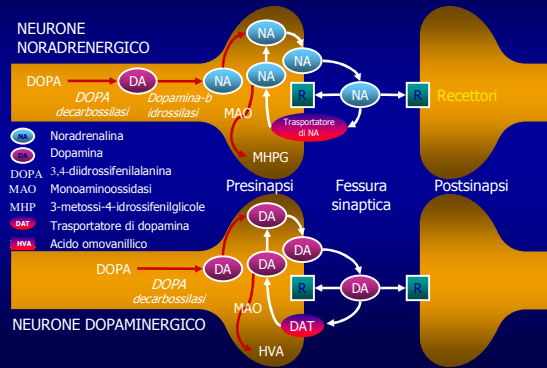


Sistemi neurotrasmettoriali e Farmaci

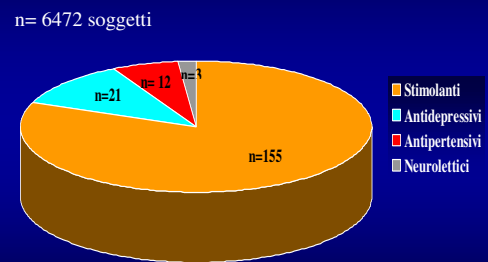
DOPAMINERGICO	NORADRENERGICO
Metilfenidato	Atomoxetina
D-amfetamina	Desipramina
Pemolina	Clonidina
~200 Studi*	~40 Studi*
>5500 Pazienti	>2000 Pazienti

*A tutto marzo 2003

Sinapsi noradrenergiche e dopaminergiche



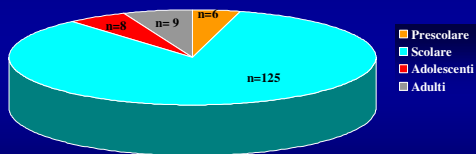
Terapie Farmacologiche per ADHD Studi controllati



Wilens, 2000

Terapie Farmacologiche per ADHD Studi controllati

Eta' dei soggetti



Wilens, 2000

Multimodal Treatment of Children with ADHD (MTA)

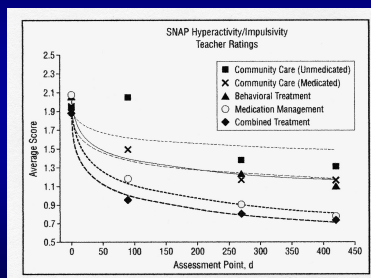
(MTA Collaborative Group, Arch Gen Psychiatry, 1999)

579 bambini con ADHD (7-9 anni):

- trattamento psicoeducativo-comportamentale intensivo,
- trattamento esclusivamente farmacologico,
- intervento combinato farmacologico e psicoeducativo,
- trattamento di routine (gruppo di controllo), farmacologico e/o non farmacologico.

Moderators and Mediators of Treatment
Response for Children With Attention-Deficit/
Hyperactivity Disorder

MTA Cooperative Group
Arch. Gen. Psychiatry
1999



Multimodal Treatment of Children with ADHD (MTA) (Arch Gen Psychiatry, 1999)

✓ Dopo 14 mesi tutti i 4 gruppi erano migliorati.

✓ La terapia esclusivamente farmacologica e quella combinata risultavano simili e più efficaci dell'intervento psicoeducativo intensivo senza farmaci o del trattamento di routine territoriale.

✓ Il trattamento psicoeducativo intensivo risultava di efficacia simile al sottogruppo di bambini cui venivano prescritti i farmaci con modalità di routine presso le strutture territoriali.

Multimodal Treatment of Children with ADHD (MTA) (Arch Gen Psychiatry, 1999)

✓ Il trattamento psicoeducativo risultava moderatamente più efficace nei bambini con ADHD e disturbi d'ansia associati.

✓ Il trattamento psicoeducativo incideva meno sui sintomi nucleari, e più nelle relazioni con i coetanei, nella percezione dei genitori, nelle prestazioni scolastiche, e consentiva di utilizzare minori dosi di farmaco.

METILFENIDATO

Tasso di risposta (%) 70-75 (50 in adulti)

Tasso di normalizzazione (%) 50-60

Miglioramento dei sintomi (%)

▪ Scale comportamentali 30-50

Effect size

▪ Comportamento 0.9 alto

▪ Attenzione 0.7 medio

▪ Prestazioni 0.3 basso

METILFENIDATO

Ben assorbito per via orale (meglio con alimenti).

Effetto farmacologico inizia dopo 30-60 minuti.

Picco dopo circa 2 ore.

Durata dell'azione 3-5 ore.

Singola dose completamente eliminata in 12-15 ore.

Necessità di somministrazioni multiple.

METILFENIDATO

Dose test

5 o 10 mg con colazione: visita medica generale, segni vitali, esami ematologici di routine, consenso informato scritto dei genitori, assenso del bambino.

Valutare ogni ora la comparsa di effetti indesiderati, in particolare effetti gastrointestinali, cefalea, eccitazione-disforia, tic ed altri movimenti involontari.

Valutare efficacia su funzioni attentive (test computerizzati, campanelle), su tenuta in attività scolastiche, su tenuta in un colloquio, su controllo della iperattività.

Valutazione soggettiva del bambino.

Dosi degli stimolanti a breve azione

Normalmente 10-50 mg/die

Dose media giornaliera ~20-35 mg

Massima dose giornaliera 60 mg

Normalmente 2-3 dosi/die

In pochi casi è sufficiente 1 dose/die

Titolazione attenta, monitoraggio costante

Controlli almeno mensili, rivalutazione annuale

È necessaria una titolazione graduale e individualizzata!

Esempio del regime di titolazione

- Selezionare i sintomi bersaglio
- Iniziare con 5 mg/die di MPH in dose singola
- Aumentare la dose settimanalmente finché efficacia e sicurezza non sono ben equilibrate
- Ottimizzare il trattamento nella giornata (per es. dosi multiple) e nel tempo (per es. mesi), incluse eventuali interruzioni (vacanze estive, vacanze natalizie, week-end)
- Possibilità di titolazione più rapida con adolescenti (iniziare con 10 mg al mattino, o 5+5 mg, o aumenti di dosaggio più frequenti).

Stimolanti a lunga azione

– Vantaggio di un'unica dose giornaliera

– Durata degli effetti 7-12 ore

– Efficacia paragonabile a quella dei farmaci a breve azione somministrati in dosi multiple

Concerta ® rilascio osmotico (Osmotic Release Oral System)

Ritalin-LA ® una somministrazione per due picchi ematici

Metadate-CD ® microsfele a doppio rilascio.

Psicostimolanti: Effetti indesiderati

- Diminuzione di appetito
- Perdita di peso
- Insonnia
- Mal di stomaco
- Mal di testa
- Irritabilità
- Dolori addominali
- Ritardo di accrescimento
- Movimenti involontari (tics)
- Idee ossessive
- Allucinazioni
- Variazione del tono d'umore
- Aumento o diminuzione dell'eloquio
- Ansia
- Eccessiva euforia
- Tristezza (disforia)
- Vertigini
- Modificazioni di frequenza cardiaca e pressione arteriosa

Psicostimolanti: Controversie

- ✓ Arresto / ritardo della crescita
- ✓ Rischio di abuso di sostanze
- ✓ Tic e sindrome di Tourette
- ✓ Sintomi maniacali

Growth in height during the 14 months of the MTA

Group	Mean Dose	Height Growth
Behav.	-	6.3 ± 1.9 cm/year
CC	23 mg/day	5.7 ± 1.4
Comb.	29 mg/day	4.9 ± 1.6
MedMgt	35 mg/day	4.8 ± 1.4

Behav.- Med=1.5 cm/year

Growth in weight during the 14 months of the MTA

Group	Mean Dose	Weight Growth
Behav.	-	4.3 ± 3.4 kg/year
CC	23 mg/day	3.2 ± 2.9
Comb.	29 mg/day	2.8 ± 2.9
MedMgt	35 mg/day	1.9 ± 3.1

Behav.- Med=2.4 kg/year

MTA study group: Changes in height (cm) after the end of treatment

•treatment	•n.	•Basal-14 months	•14- 24 months
•Med/ Med	•222	5.88 (1.80)	4.53 (1.61)
•Med/NoMed	•63	5.94 (1.84)	4.94 (2.06)
•NoMed/NoMed	•106	6.93 (2.21)	5.40 (2.18)
•No Med/Med	•42	6.64 (1.49)	4.79 (1.62)

MTA study group: Changes in weight (kg) after the end of treatment

•treatment	•n.	•Basal-14 months	•14- 24 months
•Med/ Med	•222	2.36 (3.00)	3.81 (2.84)
•Med/NoMed	•63	3.54 (3.84)	4.73 (3.42)
•NoMed/NoMed	•106	5.14 (3.53)	4.83 (3.10)
•NoMed/Med	•42	4.21 (3.43)	3.37 (2.87)

CONCLUSIONI

- Al termine dei primi 14 mesi i soggetti che ricevono il farmaco hanno un accrescimento staturale e ponderale inferiore a quello dei soggetti non in trattamento farmacologico (effetto dose-dipendente?)
- Tale differenza si mantiene nel secondo anno di trattamento, con un ritmo simile (1 cm all'anno ed 1.25 kg all'anno)

CONCLUSIONI

- Il cambiamento di trattamento si associa ad una modificazione dell'effetto sulla crescita (effetto di interruzione?)
- Tali dati si riferiscono alla fase (9-11 anni) precedente lo scatto puberale; effetto del farmaco sul ritmo, ma non sulla lunghezza della fase di crescita?
- Conseguenze pratiche: Dosi minori? Vacanze farmacologiche?

Psicostimolanti: Controversie

- ✓ Arresto / ritardo della crescita
- ✓ Rischio di abuso di sostanze
- ✓ Tic e sindrome di Tourette
- ✓ Sintomi maniacali

ADHD e disturbo da uso di sostanze

Rischio lifespan di sviluppare un disturbo da uso di sostanze è circa doppio nei soggetti con ADHD rispetto a soggetti non ADHD

- Esistono evidenze che un trattamento con stimolanti **aumenti il rischio** di dipendenza da sostanze?
- Esistono evidenze che un trattamento tempestivo ed efficace dell'ADHD possa **ridurre il rischio** di sviluppare un disturbo di dipendenza da sostanze?

Does stimulant treatment lead to substance abuse?

Wilens et al., Pediatrics 2003

METODO: Metanalisi di sei studi con > follow-up

CAMPIONE: 674 soggetti trattati con stimolanti, 360 senza farmaci, follow-up > 4 anni.

RISULTATI: La stima complessiva degli odds ratio indica una riduzione di 1.9 volte del rischio di disturbo da uso di sostanze nei soggetti trattati con stimolanti ($z = 2.1$; 95% CI for OR: 1.1-3.6).

Gli studi con follow-up in adolescenza indicano un effetto protettivo maggiore sullo sviluppo di disturbo da uso di sostanze (OR: 5.8) degli studi con follow-up in età adulta (OR: 1.4).

ADHD e disturbo da uso di sostanze

- Pur non esistendo conferme al rischio di indurre una dipendenza da sostanze, **l'uso di stimolanti implica un attento monitoraggio di tale rischio in singoli adolescenti o adulti**
- Possibilità di **uso incongruo** in adolescenza, che deve indurre a prudenza nell'iniziare un trattamento, se esistono fattori di rischio endogeni (psicopatologici) o ambientali.
- Ricerca di formulazioni o molecole prive di potenziale d'abuso

Psicostimolanti: Controversie

- ✓ Arresto / ritardo della crescita
- ✓ Rischio di abuso di sostanze
- ✓ Tic e sindrome di Tourette
- ✓ Sintomi maniacali

Stimolanti e tic/s. di Tourette

Tourette's Syndrome Study Group, Neurology, 2002

Campione: 136 bambini con ADHD e tic cronici
37 MPH, 34 Clon, 33 Clon+MPH, 32 placebo.
16 week multicenter, randomized, double-blind

Risultati: Percentuale di soggetti con peggioramento dei tic non è risultata diversa in trattamento con MPH (20%), Clonidina (26%) o placebo (22%).
Riduzione della gravità dei tic in tutti i trattamenti.
Farmaci sono stati ben tollerati (sedazione in Clon).

Conclusioni: I timori sull'uso di MPH in bambini con tic non sono confermati da questo studio.

Stimolanti e tic/s. di Tourette

Palumbo D, Spencer T, Lynch J, Co-Chien H, Faraone SV.
J Child Adolesc Psychopharmacol, 2003

- **Metodo:** Tre studi contro placebo (studi 1-3) di 1-4 settimane, e due open di 2 anni (st. 4) e 9 mesi (st. 5).
 - **Risultati:** Studi placebo-controlled: l'incidenza dei tic non è risultata diversa nei tre gruppi di trattamento (OROS MPH, 4.0%; MPH tid, 2.3%; placebo 3.7%).
Studio open n.4: Nel primo anno incidenza mensile dei tic costante (5%), senza correlazione tra dose di OROS MPH e frequenza dei tic. **Rischio > nei soggetti con tic progressivi (33% versus 7%).** Due bambini con tic progressivi hanno sospeso il trattamento per i tic.
- Conclusioni:** Un trattamento con MPH in bambini con tic e ADHD non induce/peggiora significativamente i tic.

Stimolanti e tic/s. di Tourette CONCLUSIONI

Anche se studi controllati non confermano che gli stimolanti aumentano in modo significativo il rischio di sviluppare o peggiorare i tic, **la pratica clinica indica che esistono soggetti sensibili (con tic progressivi o con familiarità per tic e/o DOC) che possono presentare comparsa o accentuazione della sintomatologia ticcosa.**

La decisione se continuare il trattamento in questi casi è legata alla entità della efficacia del trattamento con stimolanti ed alla intensità dei tic.

Psicostimolanti: Controversie

- ✓ Arresto / ritardo della crescita
- ✓ Rischio di abuso di sostanze
- ✓ Tic e sindrome di Tourette
- ✓ Sintomi maniacali

Stimolanti e mania prepuberale

(Galanter et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2003)

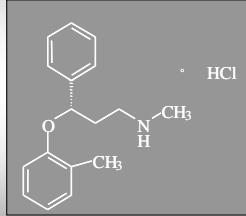
- **METODO:** Dati dello Studio MTA, analisi di differenze tra soggetti con o senza sintomi maniacali (DISC e CBCL). Confronto in base a risposta al MPH ed effetti indesiderati.
- **RISULTATI:** 32 (11%) e 29 (10%) partecipanti hanno soddisfatto il criterio secondo CBCL e DISC. La presenza di sintomi maniacali non ha predetto una maggiore o minore risposta e diversi effetti collaterali.
- **CONCLUSIONI:** Bambini con ADHD rispondono nel breve termine a MPH e non hanno più reazioni avverse.

Stimolanti e mania prepuberale

- Anche se i dati più recenti suggeriscono la possibilità di usare metilfenidato in soggetti con comorbidità ADHD-bipolare, una strategia prudente è quella di usare gli psicostimolanti solo dopo una adeguata stabilizzazione dell'umore.

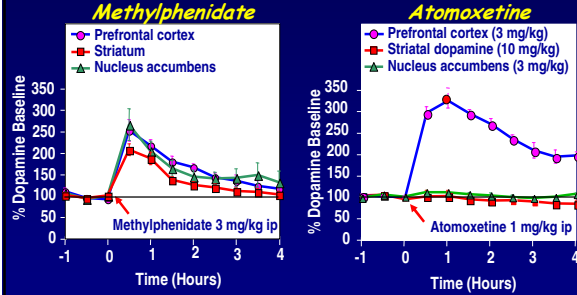
Non-Stimulants: Atomoxetine

- Atomoxetine
- is a highly specific norepinephrine reuptake inhibitor ($K_i=4 \text{ nM}$)
- It has low affinities for other neuronal transporters



Kratochvil CJ, et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:167-70; Michelson D, et al. *Pediatrics* 2001;108:E83; Spencer T, et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:251-65.

Atomoxetine and Methylphenidate: Effects on Extracellular Dopamine in Rat Prefrontal Cortex, Nucleus Accumbens, and Striatum

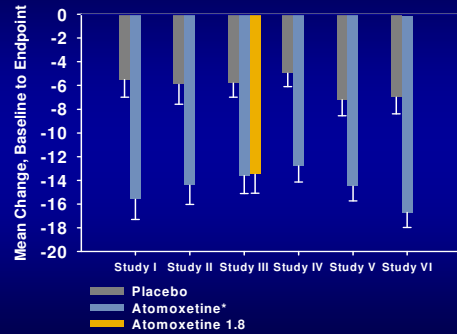


Bymaster FP, et al. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(5): 699-711.

ATOMOXETINA: Studi controllati Metodi : Pazienti e Strumenti

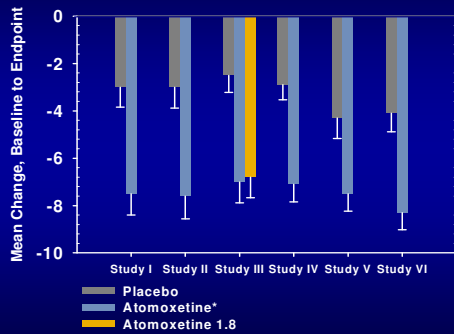
- Efficacia analizzata in 8 studi controllati contro placebo (bambini, adolescenti, adulti con ADHD definito secondo DSM-IV).
- Studi su bambini ed adolescenti (Studi I-VI) (1 o 2 somm./die)
Criterio primario di valutazione ADHD-RS-IV-Parent (Studi I-IV and VI) or ADHD-RS-IV-Teacher (Study V).
- Studi su adulti (Studi VII e VIII):
Criterio primario di valutazione CAARS-Inv:SV Total ADHD Symptom score.
- Tutti gli studi: sicurezza valutata attraverso la raccolta di eventi avversi, segni vitali, ECG e misure di laboratorio.

Efficacy: Pediatric ADHD RS Total Scores



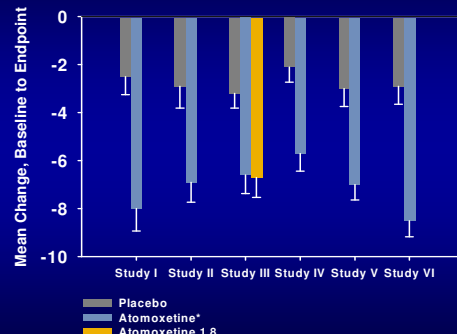
*Study III dose represents 1.2 mg/kg/day in the fixed-dose arm. In all other studies, this dose represents a titrated dose. All atomoxetine comparisons were significant at the $p \leq 0.01$ level.

Efficacy: Pediatric ADHD RS Inattentive Subscores



*Study III dose represents 1.2 mg/kg/day in the fixed-dose arm. In all other studies, this dose represents a titrated dose. All atomoxetine comparisons were significant at the $p \leq 0.01$ level except for Study V ($p=0.016$).

Efficacy: Pediatric ADHD RS Hyperactive/Impulsive Subscores



*Study III dose represents 1.2 mg/kg/day in the fixed-dose arm. In all other studies, this dose represents a titrated dose. All atomoxetine comparisons were significant at the $p \leq 0.01$ level except for Study II ($p=0.02$).

Safety: Pediatric Adverse Events (Incidence of at least 5% in Either Group)

•Event	••••• •N=655 •n (%)	••••• •N=406 •n (%)
•Headache	•139 (21.2)	•81 (20.0)
•Abdominal pain	•119 (18.2)*	•51 (12.6)
•Appetite decreased	•106 (16.2)*	•23 (5.7)
•Vomiting	•75 (11.5)*	•23 (5.7)
•Cough	•55 (8.4)	•33 (8.1)
•Pharyngitis	•47 (7.2)*	•48 (11.8)
•Nasopharyngitis	•38 (5.8)	•33 (8.1)

*p<.05 relative to placebo.

Safety: Pediatric Adverse Events (cont) (Incidence of at least 5% in Either Group)

•Event	••••• •N=655 •n (%)	••••• •N=406 •n (%)
•Nausea	•56 (8.5)	•24 (5.9)
•Irritability	•47 (7.2)*	•17 (4.2)
•Somnolence	•66 (10.1)*	•17 (4.2)
•Dizziness	•34 (5.2)*	•8 (2.0)
•Upper respiratory tract infection	•31 (4.7)	•21 (5.2)
•Pyrexia	•35 (5.3)	•23 (5.7)
•Fatigue	•45 (6.9)*	•14 (3.4)

*p<.05 relative to placebo.

Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: A randomized, double-blind, placebo controlled study.

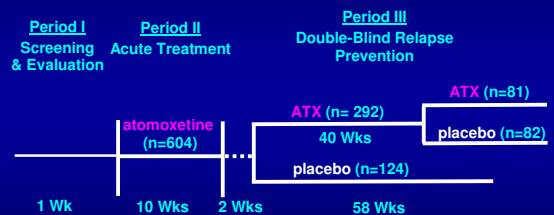
33 academic investigative centers in Europe (24 centers), Israel (2 centers), South Africa (4 centers) and Australia (3 centers).

604 patients aged 6 to 15 years.

DSM-IV criteria for ADHD assessed by clinical history and confirmed by a semi-structured interview (Kiddie -SADS-PL)

Michelson D et al: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:896-904.

Design

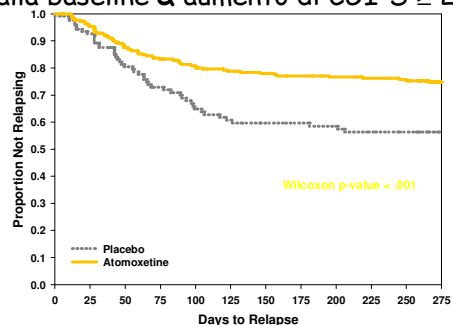


Fase in aperto

••••• •Responders	426 (70.5)
••••• •Interrotto	
• Eventi avversi	23 (3.8)
• Inefficacia	121 (20.0)
• Altri motivi	•34 (5.6)

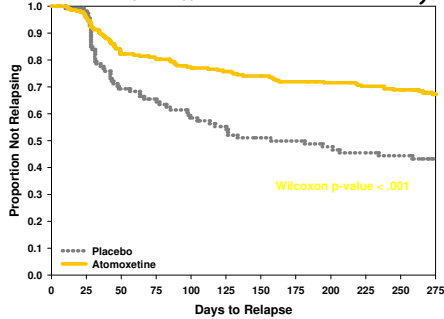
416 dei 604 arruolati sono entrati nella fase in doppio cieco

Tempo prima della ricaduta (aumento di ADHD-RS al 90% del valore alla baseline & aumento di CGI-S ≥ 2)



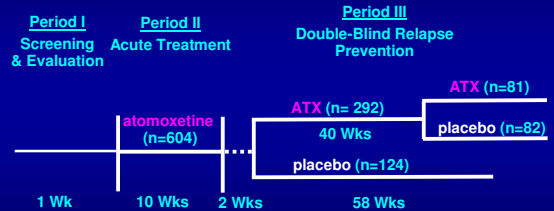
Based on Kaplan-Meier estimates; includes all randomized patients

Tempo prima della ricaduta (aumento di ADHD-RS al 50% del valore alla baseline & aumento di CGI-S ≥ 2)

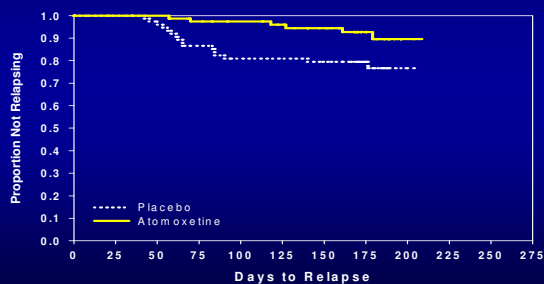


Based on Kaplan-Meier estimates; includes all randomized patients

Design



Ricaduta dopo 1 anno (peggioramento del 50% dopo la randomizzazione)



Eventi avversi (dopo la randomizzazione)

Event, n (%)	Atomoxetine N = 291	Placebo N = 124 (or 123)	p-value
•Headache	•37 (12.7)	•12 (9.8)	•.506
•Nasopharyngitis	•31 (10.7)	•15 (12.2)	•.732
•Influenza	•20 (6.9)	•8 (6.5)	•1.00
•Gastroenteritis	•23 (7.9)	•3 (2.4)	•.044
•Vomiting	•22 (7.6)	•4 (3.3)	•.122
•Irritability	•17 (5.8)	•4 (3.3)	•.334
•Pharyngitis	•18 (6.2)	•2 (1.6)	•.048
•Appetite increased	•4 (1.4)	•8 (6.5)	•.008
•Discontinuations due to AE	•9 (3.1)	•1 (0.8)	•.293

Common treatment-emergent adverse events defined as incidence of at least 5% in either treatment group

Conclusioni

- ✓ I risultati supportano l'utilità di mantenere il trattamento con atomoxetina in pazienti che rispondono ad un trial iniziale
- ✓ Il trattamento a lungo termine è risultato sicuro e ben tollerato
- ✓ Il miglioramento funzionale durante il trattamento acuto si è mantenuto nel trattamento a lungo termine

Atomoxetina e tossicità epatica

Febbraio 2004: adolescente di 14 anni con danno epatico (aumento di enzimi epatici e bilirubina totale) durante trattamento con Atomoxetina dall'Ottobre 2003, regredito dopo alcune settimane di interruzione del trattamento. La sofferenza epatica è ricomparsa dopo ripresa del trattamento, con successiva definitiva interruzione e recupero totale.

Dicembre 2004: Adulto di 31 anni, con aumento di enzimi epatici in corso di trattamento con Atomoxetina. Normalizzazione dopo sospensione del trattamento.

Atomoxetina e tossicità epatica

Frequenza: due casi su oltre due milioni di prescrizioni.

Nessuna indicazione di sofferenza epatica in 6000 soggetti arruolati in trials clinici.

Reazione idiosincrasica.

La sofferenza epatica può emergere anche dopo alcuni mesi di trattamento. La sospensione del farmaco deve essere definitiva.

Segnali di allarme: urine scure, ittero, prurito, dolori/tensione addominale, sintomi "influenzali".

↩ Atomoxetina

Dosi

0.5-1.5 mg/kg/die (1.2)

Durata dell'effetto

~12 ore

Esordio dell'efficacia clinica

dopo 1-2 settimane

Gli effetti sono paragonabili per età comprese tra i 6 e i 18 anni

Effetti di MPH e atomoxetina su comportamento e funzionamento

Sintomi	Stimolanti	Noradrenergici
Comportamento dirompente	+	+
Aggressività	+	+
Ansia	+/-	+
Depressione	+/-	+
Tic	+/-	+
Crisi epilettiche ¹	Ø	+/-
Basso IQ	Ø	?
Disgrafia	+	?

Risultati dello studio: + = positivo, - = negativo, +/- = contraddittorio, Ø = nessun effetto, ? = sconosciuto ¹ con un trattamento anticonvulsivante riuscito