

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

Commissione Regionale del Farmaco



INDIRIZZI CLINICO-ORGANIZZATIVI
PER LA DIAGNOSI IN ETÀ ADULTA E
IL TRATTAMENTO DEL DISTURBO
DA DEFICIT DELL'ATTENZIONE/
IPERATTIVITÀ (ADHD)

Documento di indirizzo regionale

Documento PTR n. 355

17 aprile 2025

INDIRIZZI CLINICO-ORGANIZZATIVI PER LA DIAGNOSI IN ETÀ ADULTA E IL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DA DEFICIT DELL'ATTENZIONE/IPERATTIVITÀ (ADHD)

SOMMARIO

COS'È L'ADHD	4
EPIDEMIOLOGIA	5
MANIFESTAZIONI DEL DISTURBO	6
MEDICINALI DISPONIBILI E MODALITÀ PRESCRITTIVE NEL PAZIENTE CHE INIZIA IL TRATTAMENTO IN ETA' ADULTA.....	8
CONSIDERAZIONI SULLA STRATEGIA TERAPEUTICA FARMACOLOGICA NEL PAZIENTE CHE INIZIA IL TRATTAMENTO IN ETA' ADULTA	9
FARMACOVIGILANZA E COME SEGNALARE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE.....	10
PERCORSO ORGANIZZATIVO	11
ULTERIORE BIBLIOGRAFIA CONSULTATA	11
ALLEGATO 1. PRINCIPALI REVISIONI SISTEMATICHE/METANALISI E LINEE GUIDA SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ADHD IN ETÀ ADULTA.....	14
ALLEGATO 2. STUDI REGISTRATIVI SUL METILFENIDATO A RILASCIO PROLUNGATO IN PAZIENTI ADULTI DI NUOVA DIAGNOSI	16

17 APRILE 2025

Gruppo di Lavoro regionale

Rita Di Sarro, AUSL Bologna, Coordinatore del Gruppo di lavoro

Marzia Perazzi, AUSL Piacenza

Esther Valla, AUSL Parma

Virginia Politi, AUSL Reggio Emilia

Rosaria Dilorenzo, AUSL Modena

Anna Di Santantonio, AUSL Bologna

Natali Alba, AUSL Imola

Renato Cardelli, AUSL Ferrara

Riccardo Sabatelli, AUSL Romagna

Gianpaolo Luppi, Regione Emilia-Romagna

Michela Cappai, Regione Emilia-Romagna

Maristella Salaris, Regione Emilia-Romagna

Roselena Nigro, Regione Emilia-Romagna

Anna Maria Potenza, Regione Emilia-Romagna

Ester Sapigni, Regione Emilia-Romagna

COS'È L'ADHD

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD, acronimo per l'inglese Attention Deficit Hyperactivity Disorder) è un Disturbo del Neurosviluppo eterotipico, le cui caratteristiche fenotipiche possono quindi modificarsi nelle varie età della vita. Si caratterizza storicamente per la presenza di due dimensioni sintomatologiche: deficit di attenzione e iperattività/impulsività, che possono interferire negli ambiti adattativi della vita quotidiana.

Le manifestazioni cliniche del disturbo variano nel tempo a seconda delle fasce d'età:

- in età prescolare si registra il massimo grado di discontrollo motorio;
- in età scolare si evidenziano i sintomi di discontrollo attentivo e degli impulsi e una possibile riduzione degli aspetti motori;
- in età adulta le caratteristiche cliniche prevalenti riguardano la sfera attentiva e le difficoltà organizzative, mentre gli altri aspetti possono risultare meno visibili con il crescere dell'età (Felt et al., 2014).

Il deficit di controllo degli impulsi, delle attività cognitive e motorie dell'ADHD favoriscono la compromissione di molte abilità sociali e di molte aree di funzionamento, che possono comportare:

- problemi educativi (abbandoni scolastici e/o insuccessi, problemi disciplinari, ecc.) (Kuriyan et al., 2013),
- comportamenti antisociali (Young et al., 2018),
- uso di sostanze (Gudjonsson et al., 2012; Estevez et al., 2016; Zamboni et al., 2021),
- incidenti, disoccupazione, instabilità occupazionale e relazionale/affettiva (Sayal et al., 2018).

Nell'infanzia e nell'adolescenza, l'ADHD è spesso associato ad altri disturbi psichiatrici, come il disturbo oppositivo provocatorio, il disturbo della condotta e i disturbi depressivi (Powell et al., 2020), che possono compromettere ulteriormente l'adattamento sociale, aumentando la complessità dei trattamenti (Erskine et al., 2016).

Inoltre, gli individui con ADHD presentano un tasso di mortalità più elevato rispetto al resto della popolazione, come evidenziato da uno studio di coorte a livello nazionale e da una recente revisione sistematica (Dalsgaard et al., 2015; Ruiz-Goikoetxea et al., 2018).

Esordio in età scolare (<12 anni) con un minimo di 5 sintomi per 6 mesi in due o più contesti di vita (American Psychiatric Association, DSM 5 TR, 2022).

Prevalenza nell'infanzia/adolescenza: 5-7% (Thomas et al., 2015); prevalenza nell'età adulta: 2,5% (American Psychiatric Association, 2013; Fayyad et al., 2017).

I principali elementi diagnostici e terapeutici sono derivati dalle Linee Guida nazionali ed internazionali (**Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management**, NICE guideline Published: 14 March 2018 Last updated: 13 September 2019; Kooij et al 2019).

Il Manuale Diagnostico di riferimento è il DSM 5 2013 (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali redatto dall'American Psychiatric Association).

EPIDEMIOLOGIA

Nella regione Emilia-Romagna, nel corso del 2024 sono risultati prevalenti 3.756 casi di ADHD (+15% verso l'anno 2023), di cui 3.161 persone minori di età e 595 persone di età ≥ 18 anni.

Rispetto alle nuove diagnosi, nei minori si passa dai 203 nuovi casi diagnosticati nel 2023 ai 225 del 2024 (+9,8%), mentre tra gli adulti la crescita risulta più consistente: 57 casi nel 2023 contro gli 86 casi del 2024 (+50,8%).

Al momento, i dati a disposizione per tutti gli assistiti maggiorenni non permettono di distinguere coloro che hanno ricevuto diagnosi in età pediatrica da quelli diagnosticati in età adulta.

Nella tabella 1 sono ripostati i dati di prevalenza ADHD per AUSL di assistenza sanitaria, sesso, fascia di età e diagnosi in età adulta.

Tab. 1 – Assistiti per AUSL di assistenza, sesso e fascia d'età. Anno 2024

AUSL di assistenza	età < 18 aa			età ≥ 18 aa		
	maschi	femmine	totale	maschi	femmine	totale
Piacenza	173	28	201	24	10	34
Parma	170	18	188	13	2	15
Reggio Emilia	369	74	443	24	16	40
Modena	445	98	543	45	21	66
Bologna	369	93	462	155	116	271
Imola	76	16	92	12	8	20
Ferrara	196	42	238	22	10	32
Romagna	806	188	994	72	45	117
Emilia-Romagna	2.604	557	3.161	367	228	595

Fonte: Flusso SINPIAER (Sistema informativo Neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza Regione Emilia-Romagna) e SISMRE (Sistema Informativo Salute Mentale Regione Emilia-Romagna), Emilia-Romagna 2024

Rispetto agli adulti con diagnosi ADHD, la tabella 2 mostra le prevalenze per AUSL e Centro di Assistenza

Tab. 2 – Assistiti maggiorenni per Centro di Assistenza e AUSL. Anno 2024

Centro assistenza e AUSL	età ≥ 18 aa - NPIA			età ≥ 18 aa - CSM		
	maschi	femmine	totale	maschi	femmine	totale
Piacenza	9	0	9	15	10	25
Parma	9	1	10	4	1	5
Reggio Emilia	9	8	17	15	8	23
Modena	28	14	42	17	7	24
Bologna	35	5	40	120	111	231
Imola	3	1	4	9	7	16
Ferrara	13	3	16	9	7	16
Romagna	39	15	54	33	30	63
Emilia-Romagna	145	47	192	222	181	403

Fonte: Flusso SINPIAER e SISMRE, Emilia-Romagna 2024

Dei 595 soggetti adulti con diagnosi ADHD, il 32,3% risulta seguito dai servizi di Neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza (NPIA) e la restante quota (67,7%) dai servizi della Salute Mentale Adulti (CSM- Centro Salute Mentale).

Il rapporto della prevalenza tra maschi e femmine (Tabella 3) nei minori nell'anno 2024 evidenzia un maggiore sbilanciamento verso i maschi, probabilmente a causa di una differente presentazione dell'ADHD e della maggiore capacità di mascheramento dei sintomi nelle donne¹; i dati nell'adulto² si allineano a quelli di letteratura^{3, 4}.

Tab. 3 – Assistiti per ADHD in Emilia-Romagna suddivisi tra minori e adulti, anno 2024

Nr assistiti <18 anni				Nr assistiti ≥ 18 anni			
Maschi	Femmine	Totale	Rapporto M: F	Maschi	Femmine	Totale	Rapporto M: F
82,3%	17,7%	3.161	4,6:1	63,0%	38,0%	595	1,6:1

Fonte: Flusso SINPIAER e SISMRE, Emilia-Romagna 2024

MANIFESTAZIONI DEL DISTURBO

L'eterotopia del disturbo si manifesta di solito con una prevalenza dei quadri iperattivi motori in età scolare, mentre nell'adulto sono spesso in primo piano la disattenzione, la difficoltà di pianificazione e di organizzazione, l'iperattività psichica.

La World Mental Health (WMH) Survey Initiative indica che in media il 50% dei pazienti con diagnosi di ADHD in età infantile sviluppa un ADHD in età adulta e ha identificato diversi predittori di questa persistenza:

- gravità, negli aspetti oppositivi-provocatori;
- comorbidità con disturbo depressivo maggiore;
- familiarità per disturbi d'ansia o dell'umore e disturbo di personalità antisociale nei genitori (Lara et al., 2009).

Solitamente 1/3 dei casi non ha manifestazioni psicopatologiche significative nella maggiore età, 1/3 rimane sostanzialmente stabile (fatta salva l'eterotopia), mentre in un 1/3 dei casi le manifestazioni possono essere aggravate dalle co-occorrenze psicopatologiche e dalle gravi ricadute funzionali, soprattutto in quelli che non hanno ricevuto una diagnosi e un trattamento in età infantile o adolescenziale. In particolare, **nell'età adulta** gli ambiti in cui i soggetti presentano fragilità sostanziali riguardano il mantenimento della posizione lavorativa, la qualità delle relazioni familiari e sociali, la conclusione dei percorsi scolastici e accademici.

Le persone con ADHD non diagnosticata e non adeguatamente trattata possono presentare un rischio maggiore di abuso di alcol o sostanze stupefacenti. Inoltre, una serie di tratti peculiari di ADHD, quali impulsività, ricerca di gratificazione immediata e costante, ansia e stress, difficoltà di concentrazione, disregolazione emotiva, può influenzare la dipendenza da sostanze.

¹ Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*. 2018 Feb;5(2):175-186. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30167-0. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29033005.

² Nell'analisi sono stati inclusi sia gli assistiti ≥ 18 anni seguiti dai servizi di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza sia quelli seguiti dai Centri di Salute Mentale.

³ [Sindrome da deficit di attenzione - aspetti epidemiologici](#)

⁴ Faheem M, Akram W, Akram H, Khan MA, Siddiqui FA, Majeed I. Gender-based differences in prevalence and effects of ADHD in adults: A systematic review. *Asian J Psychiatr*. 2022 Sep;75:103205. doi: 10.1016/j.ajp.2022.103205. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35878424.

Di seguito è riportata una breve sintesi su alcune evidenze di riferimento:

- Una metanalisi (Rohner et al. del 2023) ⁵, condotta allo scopo di stimare la prevalenza dell'ADHD tra i soggetti adulti con Disturbo da Uso di Sostanze (SUD), mostra che un paziente su cinque affetto da SUD potrebbe essere diagnosticato con una comorbidità di ADHD (prevalenza 21%).
- Una revisione sistematica con metodo misto/studi quantitativi e qualitativi (B. French, 2023) ⁶ che ha indagato i rischi associati all'ADHD o all'autismo non diagnosticati, conclude, in particolare, che l'ADHD non diagnosticata è collegata a molti rischi e comportamenti negativi - quali l'abuso di droghe- che si ripercuotono sugli individui stessi, le loro famiglie e la società in generale.

Gli studi di riferimento riportano i seguenti dati: 12% dei pazienti con disturbo da uso di sostanze aveva ADHD non diagnosticato; il 35% di tossicodipendenti adulti era risultato positivo allo screening per l'ADHD; il 20,5% di soggetti ricoverati per alcolismo soddisfaceva i criteri diagnostici per l'ADHD; il 62% di soggetti con alto consumo di alcol soddisfaceva i criteri diagnostici per l'ADHD.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

La diagnosi di ADHD è essenzialmente clinica, dato che non esistono markers specifici, sebbene alcune caratteristiche genetiche, biologiche, neuroradiologiche (Firouzabadi et al, 2021; Li et al, 2024; Maleknia et al, 2022) e neurofisiologiche (Rossi & Pollice, 2021) andrebbero esplorate anche nell'adulto.

L'ADHD presenta associazioni specifiche, oltre a quelle psicopatologiche, con i disturbi del sonno, i disturbi dell'alimentazione (maggiormente con l'obesità) e con le sindromi algiche (Pallanti et al, 2021).

La diagnosi di ADHD nell'adulto risulta quindi un percorso complesso poiché, oltre alla fotografia dello stato attuale, è indispensabile raccogliere le informazioni dalle fonti (famiglia, parenti, amici) e dai documenti relativi all'infanzia (esempio, pagelle scolastiche). Aspetto fondamentale è individuare i sintomi salienti ma anche il grado di ricaduta nella vita del soggetto per poter indicare i supporti necessari.

In aggiunta al colloquio e all'osservazione clinica sono indispensabili strumenti diagnostici testistici specifici, sia per la parte diagnostica sia per quella cognitiva; la valutazione neuropsicologica è utile anche nel follow-up per la valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici.

Strumenti diagnostici e di screening (Weibel et al., 2020)

The World HEALTH Organization Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS) (WHO)

- DIVA 5 (acronimo per Diagnostic Interview for ADHD in adults (Kooij et al, 2019)
- Valutazione neuropsicologica e funzionale, valutazione psicopatologica e delle co-occorrenze fisiche.

⁵ Rohner H, Gaspar N, Philipsen A, Schulze M. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among Substance Use Disorder (SUD) Populations: Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 10;20(2):1275. doi: 10.3390/ijerph20021275

⁶ French, B., Daley, D., Groom, M., & Cassidy, S. (2023). Risks Associated With Undiagnosed ADHD and/or Autism: A Mixed-Method Systematic Review. *Journal of Attention Disorders*, 27(12), 1393-1410.

<https://doi.org/10.1177/10870547231176862> (Original work published 2023)

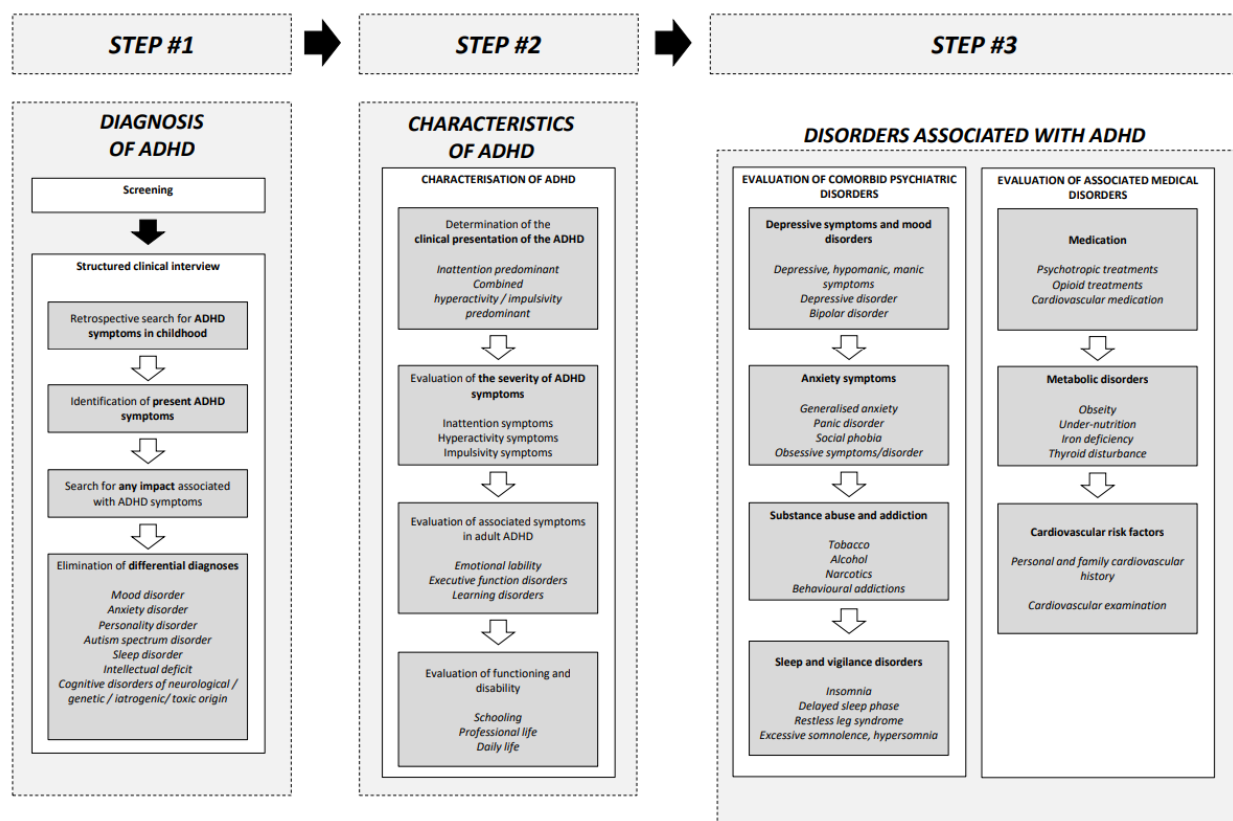


Figura tratta da Weibel et al., 2020

MEDICINALI DISPONIBILI E MODALITÀ PRESCRITTIVE NEL PAZIENTE CHE INIZIA IL TRATTAMENTO IN ETA' ADULTA

In Italia, per il trattamento dell'ADHD nel paziente adulto sono disponibili medicinali a base metilfenidato e atomoxetina. Tuttavia, a partire dall'anno 2023, i farmaci a base di atomoxetina sono stati oggetto di cessata commercializzazione (cfr. Nota informativa importante di AIFA⁷- Agenzia Italiana del Farmaco). Al fine di gestirne detto stato di carenza si è provveduto ad attivare un percorso di approvvigionamento centralizzato dall'estero.

Per tali medicinali sono disponibili le seguenti formulazioni:

- metilfenidato 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg e 40 mg capsule a rilascio modificato, aventi il 50% del dosaggio a rilascio immediato e il 50% del dosaggio a rilascio modificato (determina AIFA GU n. 244 del 18/10/2023);
- atomoxetina 5 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg capsule o compresse, in Italia a esaurimento scorte e da importazione estera previa autorizzazione di AIFA.

⁷ [Interruzione definitiva della commercializzazione di Strattera® \(atomoxetina\) capsule rigide](#)

Sia per metilfenidato sia per atomoxetina, le modalità prescrittive dei diversi confezionamenti richiedono, ai fini della rimborsabilità a carico SSN, la prescrizione su diagnosi e piano terapeutico (PT) di centro di riferimento.

Attualmente per il metilfenidato è attivo il piano terapeutico *web-based* su Piattaforma AIFA (link alla Piattaforma AIFA: [AIFA - Servizi Online](#)), mentre l'atomoxetina, considerando la chiusura del piano terapeutico *web-based* AIFA avvenuta nel mese di dicembre 2024, è prescrivibile su PT emesso da centro di riferimento. Anche per i confezionamenti esteri del medicinale si applicano le regole prescrittive appena descritte.

Inoltre, per il metilfenidato è prevista la ricetta ministeriale a ricalco, in quanto farmaco stupefacente appartenente alla Tabella dei medicinali sezione A di cui al DPR 309/90.

In fase di rivalutazione/follow-up del paziente, è di rilievo raccogliere informazioni relative a eventuali sospette reazioni avverse che il paziente può aver sviluppato a seguito dell'assunzione dei farmaci e provvedere, tenendone traccia nel PT, alla loro segnalazione tramite l'applicativo della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (cfr. sezione Farmacovigilanza del presente documento).

Nella regione Emilia-Romagna, i Centri di riferimento per la diagnosi e la prescrizione dei medicinali nel trattamento ADHD sono stati individuati con Determinazione Area Governo del farmaco e dei dispositivi medici n. 4760 del 07/03/2024 e ss.mm.ii.. Ogni Azienda sanitaria stabilisce al suo interno l'organizzazione e i rapporti tra Centro ADHD, Centri di Salute mentale e medici di medicina generale, anche rispetto alla gestione delle prescrizioni e alle modalità di erogazione del medicinale.

Altri farmaci ad azione sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) possono essere utilizzati nella terapia farmacologica di soggetti affetti da ADHD, in casi di comorbidità, secondo giudizio clinico.

CONSIDERAZIONI SULLA STRATEGIA TERAPEUTICA FARMACOLOGICA NEL PAZIENTE CHE INIZIA IL TRATTAMENTO IN ETÀ ADULTA

Il gruppo di lavoro regionale ADHD adulti, considerando le principali revisioni sistematiche/metanalisi pubblicate negli ultimi 5 anni e le principali Linee guida/linee guida pratiche ultimi 10 anni (cfr. Allegato 1), nonché gli studi registrativi sul metilfenidato a rilascio prolungato in pazienti adulti nuovi al trattamento (cfr. Allegato 2), esprime le seguenti raccomandazioni sul trattamento farmacologico e, in particolare, sull'uso del metilfenidato a rilascio prolungato nel paziente che inizia il trattamento in età adulta.

- La scelta dell'avvio del trattamento farmacologico - nell'ambito della valutazione clinica e del progetto globale assistenziale, nel rispetto del riassunto delle caratteristiche del prodotto anche in termini di dosaggio, durata e sospensioni del trattamento- potrebbe comprendere il metilfenidato a rilascio prolungato come farmaco di prima scelta e l'atomoxetina come alternativa terapeutica, tenuto conto delle considerazioni individuali del paziente, delle comorbidità (ad esempio, compromissione epatica o renale, gravi malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, metabolizzatori lenti, feocromocitoma), e delle controindicazioni al trattamento ai due farmaci disponibili nonché delle interazioni farmacologiche.

- In particolare, nell'approccio di cura con il metilfenidato a lento rilascio, occorrerà considerare l'opportunità che i pazienti che assumono sostanze - quali ad esempio cocaina, anfetamine e oppiacei- siano presi in carico in condivisione con il SERD e ricevano la prescrizione se considerati clinicamente in grado di aderire alla progettualità per la parte relative alle sostanze.
- Infine, durante il trattamento farmacologico prescritto, tenuto conto della necessaria titolazione, è fondamentale monitorare gli effetti avversi (vedi apposita sezione del documento "Farmacovigilanza") attraverso un contatto frequente con il paziente o i suoi caregiver, anche in relazione a valutazioni relative alla necessità di sospendere anticipatamente il trattamento.

FARMACOVIGILANZA E COME SEGNALARE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

La farmacovigilanza ha l'obiettivo di colmare le inevitabili lacune lasciate dalle sperimentazioni cliniche e consentire, alle autorità preposte, di rivalutare costantemente il rapporto benefico/rischio dei farmaci. In via generale, è importante indicare la gravità e l'esito della reazione, i farmaci e i fattori concomitanti, il lotto del medicinale somministrato/assunto, la distanza temporale fra la somministrazione e la comparsa della reazione, la sua evoluzione nel tempo e l'esito.

Come segnalare sospette reazioni avverse a farmaci

L'operatore sanitario può segnalare una sospetta reazione avversa a farmaci compilando on-line la scheda di segnalazione disponibile al seguente link:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>.

In alternativa, può compilare la scheda di segnalazione e inviarla tramite e-mail al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, utilizzando, la scheda di segnalazione per l'operatore sanitario disponibile al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/en/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>.

L'operatore sanitario dovrà avere cura di sensibilizzare il paziente/caregiver sull'importanza di comunicare al medico ogni sospetta reazione avversa, sottolineando, nel caso, gli elementi ai quali prestare attenzione. Si rappresenta che anche il paziente può, in propria autonomia, effettuare una segnalazione di farmacovigilanza.

Il Centro regionale di farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna ha reso disponibile un breve video regionale (di 1 minuto) su come segnalare, disponibile al seguente link:

[Farmacovigilanza: come segnalare le reazioni avverse a farmaci e a vaccini - YouTube](#)

PERCORSO ORGANIZZATIVO

Per i pazienti con diagnosi di ADHD, già in carico ai servizi di NPIA anche senza trattamento farmacologico, è necessario un percorso di continuità assistenziale secondo i protocolli aziendali, che includa tutti gli aspetti clinici individuali.

Sulla cartella CURE⁸, durante la presa in carico della NPIA o dei CSM /Servizi per le dipendenze patologiche (SERDP), dovranno essere riportati la diagnosi, il livello di funzionamento adattivo, il Progetto di CURE e gli interventi effettuati e in corso. Devono inoltre essere effettuati follow up periodici dell'intervento.

Gli adulti con sospetta ADHD possono giungere agli ambulatori dei Dipartimenti salute mentale e dipendenze patologiche/DSM DP (CSM, SERDP, Psichiatri di Comunità, etc), preferibilmente su invio dei medici di medicina generale (MMG), dai quali possono essere inviati ai Centri specialistici ADHD per la valutazione diagnostica.

ULTERIORE BIBLIOGRAFIA CONSULTATA

- American Psychiatric Association (APA): Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Testo Riveduto, Quarta Edizione. Washington DC, 2000.
- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.
- Diagnostic Interview for ADHD in Adults 2.0 (DIVA 2.0), in: Kooij, JJS. Adult ADHD. Diagnostic Assessment and treatment. Springer 2012.
- Kooij, JJS, Francken MH: Diagnostic Interview Voor ADHD (DIVA) bij volwassenen. Disponibile online al sito www.kenniscentrumadhd.bijvolwassenen.nl, 2007 e pubblicata in inglese alla referenza 2.
- Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D: Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36(9):1211-21
- Barkley RA, Biederman J: Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 136(9):1204-10
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Monuteaux MC: Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnosed valid? Am J Psychiatry 2006;163(10):1720-9
- Kooij JJS, Boonstra AM, Willemsen-Swinkels SHN, Bekker EM, Noord Id, Buitelaar JL: Reliability, validity, and utility of instrument for self-report and informant report regarding symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in adult patients. J Atten Disorders 2008; 11(4):445-458
- Kooij, J. J. S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Leppämäki, S., Casas, M., Bobes, J., McCarthy,

⁸ Nella regione Emilia-Romagna la cartella CURE - Cartella Socio-Sanitaria Informatizzata Unica Regionale dei Servizi del DSM-DP - consente la totale informatizzazione del processo prescrittivo.

- J. M., Richarte, V., Kjems Philipsen, A., Pehlivanidis, A., Niemela, A., ... Asherson, P. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 56, 14–34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
- Achenbach, T.M. (1990). *Conceptualization of developmental psychopathology. Handbook of developmental psychopathology. Perspectives in developmental psychology.*, New York, NY, US: Plenum Press.
 - Cicchetti, D. (1984). The emergence of developmental psychopathology. *Child Development*, 55, 1-7.
 - SINPIA (2003). *Indicazioni e strategie terapeutiche per bambini e gli adolescenti con ADHD - Conferenza Nazionale di Consenso - Cagliari, 6-7 Marzo 2003 (www.sinpia .eu)* (a cura di) G.A. Chiarenza, E. Bianchi, G.M. Marzocchi (2002). *Linee guida del trattamento cognitivo comportamentale dei disturbi da deficit dell'attenzione con iperattività (ADHD).* (www.sinpia .eu)
 - Vio et al (2002). *Il bambino con deficit di attenzione/iperattività. Diagnosi psicologica e formazione dei genitori.* Ed Erickson
 - Europe PMC Founders. *Functional magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic literature review* *Expert Rev Neurother.* 2007 Oct; 7(10): 1337–1356.
 - Yannis Paloyelis, MSc, PhD student, Dr Mitul A. Mehta, PhD, Lecturer, Dr Jonna Kuntsi, PhD, Senior Lecturer, and Philip Asherson, MRCPsych, PhD, Professor *Journal of Attention Disorders.* 2018 May;22(7):627-638 *Disorders. Regional Gray Matter Volume Differences Between Adolescents With ADHD and Typically Developing Controls: Further Evidence for Anterior Cingulate Involvement* Björn Bonath 1, Jana Tegelbeckers 1, Marko Wilke 2, Hans-Henning Flechtner 1, Kerstin Krauel 1
 - *Journal of Radiology* 2018 May;287(2):620-630 . *Psychoradiologic Utility of MR Imaging for Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Radiomics Analysis* Huaiqiang Sun 1, Ying Chen 1, Qiang Huang 1, Su Lui 1, Xiaoqi Huang 1, Yan Shi 1, Xin Xu 1, John A Sweeney 1, Qiyong Gong
 - *Radiology* 2019 Oct;293(1):186-192 . *White Matter by Diffusion MRI Following Methylphenidate Treatment: A Randomized Control Trial in Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* Cheima Bouziane 1, Olena G Filatova 1, Anouk Schrantee 1, Matthan W A Caan 1, Frans M Vos 1, Liesbeth Reneman
 - Weibel S, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, Micoulaud-Franchi JA, Bioulac S, Perroud N, Sauvaget A, Carton L, Gachet M, Lopez R. *Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults.* *Encephale.* 2020 Feb;46(1):30-40. doi: 10.1016/j.encep.2019.06.005. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31610922.
 - Jain R, Jain S, Montano CB. *Addressing Diagnosis and Treatment Gaps in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017 Sep 7;19(5):17nr02153. doi: 10.4088/PCC.17nr02153. PMID: 28906602.
 - Firouzabadi FD, Ramezanpour S, Firouzabadi MD, Yousem IJ, Puts NAJ, Yousem DM. *Neuroimaging in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Recent Advances.* *AJR Am J*

Roentgenol. 2022 Feb;218(2):321-332. doi: 10.2214/AJR.21.26316. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34406053.

- Zhang L, Li L, Andell P, Garcia-Argibay M, Quinn PD, D'Onofrio BM, Brikell I, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P, Johnell K, Larsson H, Chang Z. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases. JAMA Psychiatry. 2024 Feb 1;81(2):178-187. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.4294. PMID: 37991787; PMCID: PMC10851097.
- Maleknia P, Chalamalla AR, Arynchyna-Smith A, Dure L, Murdaugh D, Rocque BG. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability among children with hydrocephalus. J Neurosurg Pediatr. 2022 May 27:1-7. doi: 10.3171/2022.4.PEDS 2249. Epub ahead of print. PMID: 35623365.
- Pallanti S, Porta F, Salerno L. Adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with fibromyalgia syndrome: Assessment and disabilities. J Psychiatr Res. 2021 Apr; 136:537-542. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.027. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33127072.
- SIMBA study group. Association between relative age at school and persistence of ADHD in prospective studies: an individual participant data meta-analysis. Lancet Psychiatry, 2023

ALLEGATO 1. PRINCIPALI REVISIONI SISTEMATICHE/METANALISI E LINEE GUIDA SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ADHD IN ETÀ ADULTA

Dall'analisi della letteratura (principali revisioni sistematiche/metanalisi pubblicate negli ultimi 5 anni e principali Linee guida/linee guida pratiche ultimi 10 anni (criteri di ricerca: adult adhd pharmacological treatment), sono emerse, in sintesi, gli elementi di seguito riportati.

Fonte	Sintesi																																																																																
<p>Elliott J et al.. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2020 Oct 21;15(10):e0240584. doi: 10.1371/journal.pone.0240584. PMID: 33085721; PMCID: PMC7577505. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis PLOS ONE</p>	<p>Tra le farmacoterapie incluse nel lavoro vi erano metilfenidato, atomoxetina e altri medicinali non in commercio in Italia per la terapia ADHD.</p> <p>Inclusi 81 RCT; 64 studi nella metanalisi/network metanalisi. Tenuto conto che la maggior parte degli studi era a rischio di almeno un'importante fonte di bias, e la certezza delle prove era da molto bassa a bassa per tutti gli esiti, è riportato:</p> <p>Risposta clinica riferita dal paziente: la farmacoterapia (qualsiasi) ha migliorato la risposta clinica (MD -4,34, IC 95% da -6,34 a -2,23); l'atomoxetina è stata associata a una migliore risposta clinica (MD -5,9, 95% CI da -12,6 a -0,4); il metilfenidato a rilascio prolungato ad alte dosi e a dosi standard ha determinato un numero significativamente inferiore di responder rispetto all'atomoxetina a dose standard (RR 0,21 e 0,24, rispettivamente).</p> <p>Risposta clinica riferita dal medico applicando la scala CAARS-O-SV: l'uso di qualsiasi farmacoterapia ha rivelato un miglioramento della risposta moderato significativo rispetto al placebo (MD -3,89, IC 95% da -4,49 a -2,76; I^2 78%, quindi notevole eterogeneità tra gli studi rispetto al placebo), con differenze non significative tra i singoli farmaci.</p> <div><p>A) CONTINUOUS measure of response</p><table><tr><th></th><th colspan="7">Mean difference (95% credible interval)*</th></tr><tr><th></th><th>Placebo</th><th>MAS-XR-HD</th><th>ATX-STD</th><th>GUAN-STD</th><th>MPH-OROS-STD</th><th>MPH-ER-STD</th><th>MPH-SR-STD</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>—</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>MAS-XR-HD</td><td>-4.2 (-12.1, 3.5)</td><td>—</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ATX-STD</td><td>-3.7 (-6.7, -0.9)</td><td>0.6 (-7.8, 8.8)</td><td>—</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>GUAN-STD</td><td>-0.6 (-9.4, 8.3)</td><td>3.6 (-8.2, 15.5)</td><td>3.1 (-6.1, 12.6)</td><td>—</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>MPH-OROS-STD</td><td>-1.4 (-7.0, 4.4)</td><td>2.8 (-6.7, 12.6)</td><td>2.3 (-3.9, 8.9)</td><td>-0.8 (-11.4, 9.8)</td><td>—</td><td></td><td></td></tr><tr><td>MPH-ER-STD</td><td>-3.9 (-11.5, 3.7)</td><td>0.3 (-10.6, 11.3)</td><td>-0.2 (-8.3, 8.0)</td><td>-3.3 (-15.1, 8.4)</td><td>-2.5 (-12.2, 6.8)</td><td>—</td><td></td></tr><tr><td>MPH-SR-STD</td><td>-5.7 (-11.2, -0.3)</td><td>-1.5 (-11.1, 8.0)</td><td>-2 (-8.1, 4.2)</td><td>-5.1 (-15.5, 5.1)</td><td>-4.3 (-12.4, 3.5)</td><td>-1.8 (-11.1, 7.5)</td><td>—</td></tr><tr><td>MPH-LD</td><td>-10.4 (-19.0, -2.1)</td><td>-6.2 (-17.6, 5.2)</td><td>-6.8 (-15.7, 2.2)</td><td>-9.9 (-22.2, 2.4)</td><td>-9.1 (-19.5, 0.9)</td><td>-6.5 (-17.8, 4.8)</td><td>-4.7 (-14.8, 5.3)</td></tr></table><p>Note: ATX = atomoxetine, GUAN = guanfacine, HD = high dose, LD = low dose, MAS-XR = mixed amphetamine salts, MPH = methylphenidate, OROS = osmotic-release oral system, ER = extended release, SR = sustained release, STD = standard dose.</p><p>*Random-effects model. Pooled mean differences expressed on the Conners' ADULT ADHD Rating Scale-Self (CAARS-S), short form. A negative value indicates improvement in clinical response. Statistically significant changes are indicated by use of bold and colour (green indicates that the row treatment is significantly better than the column treatment). White indicates no significant difference between treatments.</p></div> <p>Nella risposta misurata dai medici non sono emerse differenze nel numero dei responder tra i due trattamenti.</p> <p>Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nel rischio di eventi avversi gravi o di interruzione del</p>		Mean difference (95% credible interval)*								Placebo	MAS-XR-HD	ATX-STD	GUAN-STD	MPH-OROS-STD	MPH-ER-STD	MPH-SR-STD	Placebo	—							MAS-XR-HD	-4.2 (-12.1, 3.5)	—						ATX-STD	-3.7 (-6.7, -0.9)	0.6 (-7.8, 8.8)	—					GUAN-STD	-0.6 (-9.4, 8.3)	3.6 (-8.2, 15.5)	3.1 (-6.1, 12.6)	—				MPH-OROS-STD	-1.4 (-7.0, 4.4)	2.8 (-6.7, 12.6)	2.3 (-3.9, 8.9)	-0.8 (-11.4, 9.8)	—			MPH-ER-STD	-3.9 (-11.5, 3.7)	0.3 (-10.6, 11.3)	-0.2 (-8.3, 8.0)	-3.3 (-15.1, 8.4)	-2.5 (-12.2, 6.8)	—		MPH-SR-STD	-5.7 (-11.2, -0.3)	-1.5 (-11.1, 8.0)	-2 (-8.1, 4.2)	-5.1 (-15.5, 5.1)	-4.3 (-12.4, 3.5)	-1.8 (-11.1, 7.5)	—	MPH-LD	-10.4 (-19.0, -2.1)	-6.2 (-17.6, 5.2)	-6.8 (-15.7, 2.2)	-9.9 (-22.2, 2.4)	-9.1 (-19.5, 0.9)	-6.5 (-17.8, 4.8)	-4.7 (-14.8, 5.3)
	Mean difference (95% credible interval)*																																																																																
	Placebo	MAS-XR-HD	ATX-STD	GUAN-STD	MPH-OROS-STD	MPH-ER-STD	MPH-SR-STD																																																																										
Placebo	—																																																																																
MAS-XR-HD	-4.2 (-12.1, 3.5)	—																																																																															
ATX-STD	-3.7 (-6.7, -0.9)	0.6 (-7.8, 8.8)	—																																																																														
GUAN-STD	-0.6 (-9.4, 8.3)	3.6 (-8.2, 15.5)	3.1 (-6.1, 12.6)	—																																																																													
MPH-OROS-STD	-1.4 (-7.0, 4.4)	2.8 (-6.7, 12.6)	2.3 (-3.9, 8.9)	-0.8 (-11.4, 9.8)	—																																																																												
MPH-ER-STD	-3.9 (-11.5, 3.7)	0.3 (-10.6, 11.3)	-0.2 (-8.3, 8.0)	-3.3 (-15.1, 8.4)	-2.5 (-12.2, 6.8)	—																																																																											
MPH-SR-STD	-5.7 (-11.2, -0.3)	-1.5 (-11.1, 8.0)	-2 (-8.1, 4.2)	-5.1 (-15.5, 5.1)	-4.3 (-12.4, 3.5)	-1.8 (-11.1, 7.5)	—																																																																										
MPH-LD	-10.4 (-19.0, -2.1)	-6.2 (-17.6, 5.2)	-6.8 (-15.7, 2.2)	-9.9 (-22.2, 2.4)	-9.1 (-19.5, 0.9)	-6.5 (-17.8, 4.8)	-4.7 (-14.8, 5.3)																																																																										

	<p>trattamento tra le farmacoterapie somministrate; le segnalazioni di eventi avversi a lungo termine erano limitate</p> <p>La scelta tra le farmacoterapie per l'ADHD può dipendere dalle considerazioni individuali del paziente e studi di maggiore qualità dovrebbero valutare gli effetti a lungo termine.</p>
<p>Boesen K et al.. Metilfenidato a rilascio prolungato per il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) negli adulti. Sistema di database Cochrane Rev. 24 febbraio 2022; 2(2):CD012857. DOI: 10.1002/14651858.CD012857.pub 2. PMID: 35201607; PMCID: PMC8869321. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults - Boesen, K - 2022 Cochrane Library</p>	<p>Tutte le prove considerate hanno mostrato almeno un bias. Esclusione dei partecipanti con comorbidità psichiatriche. Esiti primari considerati: esiti funzionali, sintomi auto-valutati dell'ADHD ed eventi avversi gravi. 24 studi selezionati condotti in ambiente ambulatoriale o nelle carceri, di cui 21 adeguati a metanalisi. Durata mediana dello studio: otto settimane, fino a 26 settimane, rispetto al placebo.</p> <p>Risultati.</p> <p>Prove di certezza molto basse per metilfenidato sui giorni persi al lavoro a 13 settimane di follow-up (MD -0,15 giorni, (CI) al 95% da -2,11 a 1,81).</p> <p>Effetto da piccolo a moderato sul miglioramento sintomi ADHD auto-valutati (SMD -0,37, IC 95% da -0,43 a -0,30).</p> <p>Non rilevato rischio di eventi avversi gravi (RR 1,43, CI 95% da 0,85 a 2,43); rischio di incorrere in qualsiasi evento avverso (RR 1,27, IC 95% da 1,19 a 1,37).</p> <p>I benefici e i rischi del metilfenidato a rilascio prolungato rimangono quindi incerti.</p>
<p>Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Sep. PMID: 29634174. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management - PubMed</p>	<p>Il metilfenidato è il farmaco di scelta per il trattamento dell'ADHD nell'adulto, mentre l'uso dell'atomoxetina è raccomandato nei pazienti che sviluppano intolleranza o mancata risposta agli psicostimolanti (metilfenidato).</p>

ALLEGATO 2. STUDI REGISTRATIVI SUL METILFENIDATO A RILASCIO PROLUNGATO IN PAZIENTI ADULTI DI NUOVA DIAGNOSI

Gli studi registrativi del metilfenidato a rilascio prolungato nel trattamento di pazienti adulti di nuova diagnosi riguardano due studi clinici controllati randomizzati:

- Studio 1 (studio EMMA): Rösler, M., Fischer, R., Ammer, R. *et al.* A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259, 120–129 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0845-4>
- Studio 2 (studio QUMEA): Retz, W., Rösler, M., Ose, C., Scherag, A., Alm, B., ... Philipsen, A. (2010). Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(1), 48–59. 2010 <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.540257>

In Tabella A si riporta una sintesi, secondo il modello PICOT (P/population; I/intervention; C/comparison; O/outcome; T/time), dei due studi registrativi sopra citati.

Tabella A. Medicinale Medikinet: PICOT studi registrativi EMMA e QUMEA a confronto.

CRITERI INCLUSIONE	Studio EMMA	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti ambulatoriale > 18 aa • Diagnosi da valutazione psichiatrica secondo DSM-IV
	Studio QUMEA	<ul style="list-style-type: none"> • paziente trattato come paziente ambulatoriale • punteggio di 85 o superiore nel test del QI (MWT-B) • diagnosi di ADHD secondo ADHS-CL (DSM IV) e WRAADDS > 35 punti • I sintomi dell'ADHD sono presenti fin dall'infanzia (WURS-k >= 30) • Indice di massa corporea >= 20 e peso corporeo < 130 kg • disposto a fare colazione e pranzo • il paziente è disposto e in grado di presentarsi agli appuntamenti di osservazione • consenso scritto del paziente a partecipare allo studio
CRITERI ESCLUSIONE	Studio EMMA	<ul style="list-style-type: none"> • bassa intelligenza (QI < 85) • schizofrenia, disturbo bipolare, episodio depressivo acuto, disturbi d'ansia acuti e altre condizioni psichiatriche instabili • soggetti con gravi patologie mediche • soggetti con evidenza di dipendenza da droghe o alcool nei 6 mesi precedenti (screening delle urine per le droghe di abuso eseguito alla visita di screening, alle settimane 8 e 24; poteva essere ripetuto in qualsiasi momento dello studio a discrezione dello sperimentatore). • donne in gravidanza o in allattamento • persone che avevano partecipato a una precedente sperimentazione farmacologica negli ultimi 30 giorni • soggetti trattati con qualsiasi farmaco psicofarmacologico in aggiunta ai farmaci dello studio (periodo di washout di almeno 2 settimane per qualsiasi farmaco)
	Studio QUMEA	<ul style="list-style-type: none"> • trattamento con psicostimolanti nelle ultime due settimane prima dello screening • lavoro a turni o lavoro notturno • dipendenza da alcol, farmaci o droghe negli ultimi sei mesi o abuso manifesto di droghe • diagnosi di psicosi (SKID-I) • attacchi epilettici in passato • Risultato EEG che suggerisce l'epilessia

		<ul style="list-style-type: none">• episodio depressivo acuto secondo ICD-10 F32.2 e ICD-10 F32.3 (Beck-Depression-Inventory > 18)• Malattia con sintomi schizofrenici (SKID-I)• episodio maniacale acuto, disturbo bipolare (SKID-I)• diagnosi di un disturbo da tic• anoressia acuta• disturbo di panico acuto prominente e ansia generalizzata (SKID-I)• disturbi renali clinicamente rilevanti• creatinina > 1,5 x limite superiore della norma• disturbo epatico clinicamente rilevante• SGOT e/o SGPT > 2 x limite superiore della norma• riscontro ECG patologico• QTc > 450 msec nel maschio, QTc > 470 msec nella femmina• pressione alta (anamnesi o pressione arteriosa > 140/90 mm Hg allo screening)• malattia arteriosa acclusa nota• angina pectoris (anamnesi o riscontro ECG)• aritmie cardiache (anamnesi o riscontro ECG)• KHK (anamnesi o riscontro ECG)• stato post infarto (anamnesi o riscontro ECG)• stato post ictus• pressione intraoculare elevata nota• prostate ingrossate note• ipertiroidismo latente e manifesto• TSH < intervallo di norma inferiore• paziente con una malattia terminale (ad esempio cancro)• partecipazione a uno studio clinico negli ultimi 30 giorni• partecipazione a questo studio in un momento precedente• partecipazione simultanea ad un altro studio clinico• donne in età fertile senza adeguata contraccezione (contraccettivi, dispositivo intrauterino, nessun rapporto sessuale)• gravidanza (test di gravidanza positivo) o periodo di allattamento																																																												
CARATTERISTI CHE POPOLAZION E AL BASALE	Studio EMMA	<table><tr><th></th><th>MPH ER (ITT) N = 241</th><th>Placebo (ITT) N = 118</th><th>P values</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td>35.2 ± 10.1</td><td>33.8 ± 10.6</td><td>Wilcoxon U test, p = 0.24</td></tr><tr><td>Sex*</td><td></td><td></td><td>Fisher's Exact Test, P = 0.9</td></tr><tr><td>Male</td><td>120 (50%)</td><td>58 (50%)</td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>119 (49%)</td><td>60 (51%)</td><td></td></tr><tr><td>Body weight (kg)</td><td>78.0 ± 17.2</td><td>77.3 ± 16.7</td><td>Wilcoxon U test, P = 0.76</td></tr><tr><td>IQ</td><td>110.4 ± 14.4</td><td>109.7 ± 14.4</td><td>Wilcoxon U test, P = 0.72</td></tr><tr><td>Age at ADHD onset (years)</td><td>5.8 ± 2.0</td><td>5.7 ± 2.2</td><td>Wilcoxon U test, P = 0.53</td></tr><tr><td>WURS-k (screening)</td><td>44.2 ± 11.9</td><td>43.1 ± 10.8</td><td>Wilcoxon U test, P = 0.42</td></tr><tr><td>ADHD-DC score** (screening)</td><td></td><td></td><td>Wilcoxon U test,</td></tr><tr><td>Inattention</td><td>7.6 ± 1.0</td><td>7.8 ± 1.1</td><td>P = 0.16,</td></tr><tr><td>Hyperactivity/impulsivity</td><td>7.1 ± 1.1</td><td>7.1 ± 1.1</td><td>P = 0.31</td></tr><tr><td>WRAADS score (baseline)</td><td>44.8 ± 7.2</td><td>45.5 ± 6.8</td><td>Wilcoxon U test, p = 0.45</td></tr><tr><td>CAARS-S:L DSM-IV ADHD total (baseline)</td><td>119.2 ± 29.6</td><td>117.9 ± 26.2</td><td>Wilcoxon U test, P = 0.70</td></tr><tr><td>CGI severity of illness (baseline)</td><td>5.0 ± 0.80</td><td>5.1 ± 0.70</td><td>Wilcoxon U test, P = 0.60</td></tr></table> <p>Data are presented as N (%) or mean ± SD</p> <p>*2 missings</p> <p>**The ADHD-DC is designed as a quantitative measure of ADHD symptoms according to DSM-IV items on a 0–2 scale. The maximum sum scores for inattention and hyperactivity/impulsivity, respectively, is 18 points</p>		MPH ER (ITT) N = 241	Placebo (ITT) N = 118	P values	Age (years)	35.2 ± 10.1	33.8 ± 10.6	Wilcoxon U test, p = 0.24	Sex*			Fisher's Exact Test, P = 0.9	Male	120 (50%)	58 (50%)		Female	119 (49%)	60 (51%)		Body weight (kg)	78.0 ± 17.2	77.3 ± 16.7	Wilcoxon U test, P = 0.76	IQ	110.4 ± 14.4	109.7 ± 14.4	Wilcoxon U test, P = 0.72	Age at ADHD onset (years)	5.8 ± 2.0	5.7 ± 2.2	Wilcoxon U test, P = 0.53	WURS-k (screening)	44.2 ± 11.9	43.1 ± 10.8	Wilcoxon U test, P = 0.42	ADHD-DC score** (screening)			Wilcoxon U test,	Inattention	7.6 ± 1.0	7.8 ± 1.1	P = 0.16,	Hyperactivity/impulsivity	7.1 ± 1.1	7.1 ± 1.1	P = 0.31	WRAADS score (baseline)	44.8 ± 7.2	45.5 ± 6.8	Wilcoxon U test, p = 0.45	CAARS-S:L DSM-IV ADHD total (baseline)	119.2 ± 29.6	117.9 ± 26.2	Wilcoxon U test, P = 0.70	CGI severity of illness (baseline)	5.0 ± 0.80	5.1 ± 0.70	Wilcoxon U test, P = 0.60
	MPH ER (ITT) N = 241	Placebo (ITT) N = 118	P values																																																											
Age (years)	35.2 ± 10.1	33.8 ± 10.6	Wilcoxon U test, p = 0.24																																																											
Sex*			Fisher's Exact Test, P = 0.9																																																											
Male	120 (50%)	58 (50%)																																																												
Female	119 (49%)	60 (51%)																																																												
Body weight (kg)	78.0 ± 17.2	77.3 ± 16.7	Wilcoxon U test, P = 0.76																																																											
IQ	110.4 ± 14.4	109.7 ± 14.4	Wilcoxon U test, P = 0.72																																																											
Age at ADHD onset (years)	5.8 ± 2.0	5.7 ± 2.2	Wilcoxon U test, P = 0.53																																																											
WURS-k (screening)	44.2 ± 11.9	43.1 ± 10.8	Wilcoxon U test, P = 0.42																																																											
ADHD-DC score** (screening)			Wilcoxon U test,																																																											
Inattention	7.6 ± 1.0	7.8 ± 1.1	P = 0.16,																																																											
Hyperactivity/impulsivity	7.1 ± 1.1	7.1 ± 1.1	P = 0.31																																																											
WRAADS score (baseline)	44.8 ± 7.2	45.5 ± 6.8	Wilcoxon U test, p = 0.45																																																											
CAARS-S:L DSM-IV ADHD total (baseline)	119.2 ± 29.6	117.9 ± 26.2	Wilcoxon U test, P = 0.70																																																											
CGI severity of illness (baseline)	5.0 ± 0.80	5.1 ± 0.70	Wilcoxon U test, P = 0.60																																																											

		<div>Table I. Demographic and clinical characteristics of the intent-to-treat study population at screening. Data are presented as N (%) or mean \pm SD.</div> <table><thead><tr><th></th><th>MPH ER N = 84</th><th>Placebo N = 78</th><th>Statistics P values</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (years)</td><td>36.6 \pm 10.4</td><td>38.2 \pm 9.9</td><td>Wilcoxon U-test P = 0.42</td></tr><tr><td>Sex</td><td></td><td></td><td>Fisher's exact test P = 0.0272</td></tr><tr><td>Male</td><td>32 (38%)</td><td>44 (56%)</td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>52 (61%)</td><td>34 (44%)</td><td></td></tr><tr><td>Body weight (kg)</td><td>73.8 \pm 13.7</td><td>82.9 \pm 17.1</td><td>Wilcoxon U-test P = 0.0005</td></tr><tr><td>Male</td><td>80.7 \pm 11.2</td><td>89.2 \pm 17.1</td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>69.6 \pm 13.4</td><td>74.7 \pm 13.5</td><td></td></tr><tr><td>IQ</td><td>112.2 \pm 13.4</td><td>113.3 \pm 14.3</td><td>Wilcoxon U-test P = 0.67</td></tr><tr><td>ADHD-DC score</td><td></td><td></td><td>Wilcoxon U-test P = 0.24</td></tr><tr><td>Inattention</td><td>7.8 \pm 1.0</td><td>7.6 \pm 1.0</td><td></td></tr><tr><td>Hyperactivity/Impulsivity</td><td>7.1 \pm 1.1</td><td>7.1 \pm 1.0</td><td>P = 0.99</td></tr><tr><td>WRAADDs score</td><td>46.3 \pm 5.0</td><td>45.4 \pm 5.3</td><td>Wilcoxon U-test P = 0.3471</td></tr><tr><td>CAARS-S:L score</td><td>126.1 \pm 31.7</td><td>114.4 \pm 30.4</td><td>Wilcoxon U-test P = 0.0230</td></tr><tr><td>CGI Severity of illness score</td><td>5.2 \pm 0.7</td><td>5.2 \pm 0.7</td><td>Wilcoxon U-test P = 0.81</td></tr><tr><td>SDS score</td><td>19.7 \pm 4.7</td><td>19.0 \pm 5.5</td><td>Wilcoxon U-test P = 0.55</td></tr></tbody></table>		MPH ER N = 84	Placebo N = 78	Statistics P values	Age (years)	36.6 \pm 10.4	38.2 \pm 9.9	Wilcoxon U-test P = 0.42	Sex			Fisher's exact test P = 0.0272	Male	32 (38%)	44 (56%)		Female	52 (61%)	34 (44%)		Body weight (kg)	73.8 \pm 13.7	82.9 \pm 17.1	Wilcoxon U-test P = 0.0005	Male	80.7 \pm 11.2	89.2 \pm 17.1		Female	69.6 \pm 13.4	74.7 \pm 13.5		IQ	112.2 \pm 13.4	113.3 \pm 14.3	Wilcoxon U-test P = 0.67	ADHD-DC score			Wilcoxon U-test P = 0.24	Inattention	7.8 \pm 1.0	7.6 \pm 1.0		Hyperactivity/Impulsivity	7.1 \pm 1.1	7.1 \pm 1.0	P = 0.99	WRAADDs score	46.3 \pm 5.0	45.4 \pm 5.3	Wilcoxon U-test P = 0.3471	CAARS-S:L score	126.1 \pm 31.7	114.4 \pm 30.4	Wilcoxon U-test P = 0.0230	CGI Severity of illness score	5.2 \pm 0.7	5.2 \pm 0.7	Wilcoxon U-test P = 0.81	SDS score	19.7 \pm 4.7	19.0 \pm 5.5	Wilcoxon U-test P = 0.55
	MPH ER N = 84	Placebo N = 78	Statistics P values																																																															
Age (years)	36.6 \pm 10.4	38.2 \pm 9.9	Wilcoxon U-test P = 0.42																																																															
Sex			Fisher's exact test P = 0.0272																																																															
Male	32 (38%)	44 (56%)																																																																
Female	52 (61%)	34 (44%)																																																																
Body weight (kg)	73.8 \pm 13.7	82.9 \pm 17.1	Wilcoxon U-test P = 0.0005																																																															
Male	80.7 \pm 11.2	89.2 \pm 17.1																																																																
Female	69.6 \pm 13.4	74.7 \pm 13.5																																																																
IQ	112.2 \pm 13.4	113.3 \pm 14.3	Wilcoxon U-test P = 0.67																																																															
ADHD-DC score			Wilcoxon U-test P = 0.24																																																															
Inattention	7.8 \pm 1.0	7.6 \pm 1.0																																																																
Hyperactivity/Impulsivity	7.1 \pm 1.1	7.1 \pm 1.0	P = 0.99																																																															
WRAADDs score	46.3 \pm 5.0	45.4 \pm 5.3	Wilcoxon U-test P = 0.3471																																																															
CAARS-S:L score	126.1 \pm 31.7	114.4 \pm 30.4	Wilcoxon U-test P = 0.0230																																																															
CGI Severity of illness score	5.2 \pm 0.7	5.2 \pm 0.7	Wilcoxon U-test P = 0.81																																																															
SDS score	19.7 \pm 4.7	19.0 \pm 5.5	Wilcoxon U-test P = 0.55																																																															
Intervento	Studio EMMA	Metilfenidato a rilascio prolungato (MPH SR) 10 mg/die fino a 60 mg/die; dose media giornaliera di MPH SR 0,55 mg/kg.																																																																
	Studio QUMEA	Metilfenidato cloridrato titolato volte due al giorno individualmente dopo colazione e pranzo durante le prime 2 settimane a una dose ottimale sulla base della tollerabilità e in base al peso corporeo con una dose massima giornaliera di circa 1 mg/kg di peso corporeo, iniziando con 10-30 mg/die. (I pazienti sono stati assegnati a una delle quattro classi di peso (meno di 55 kg, 55-69 kg, 70-104 kg e 105-130 kg) con dosi di 40, 60, 80 e 120 mg al giorno, rispettivamente). L'intervallo tra le due dosi è stato di 6-8 ore.																																																																
Controllo	Studio EMMA	Placebo																																																																
	Studio QUMEA	Placebo																																																																
Osservazione (end point)	Studio EMMA	Esiti 1°: <ul style="list-style-type: none">riduzioni sintomi ADHD valutati con la scala Wender-Reimherr del disturbo da deficit di attenzione degli adulti (WRAADDs)riduzione sintomi di disattenzione e iperattività/impulsività secondo scala CAARS-DATS del DSM-IV																																																																
	Studio QUMEA	Esito 1°: <ul style="list-style-type: none">riduzioni sintomi ADHD valutati con la scala Wender-Reimherr del disturbo da deficit di attenzione degli adulti (WRAADDs) Esito 2° <ul style="list-style-type: none">riduzione punteggio scala CAARS-S:L (long version)																																																																
Durata trattamento	Studio EMMA	24 settimane																																																																
	Studio QUMEA	8 settimane																																																																

Risultati

Nello studio EMMA, randomizzato, in doppio cieco contro placebo, della durata di 24 settimane, sono stati coinvolti 359 individui adulti con ADHD (secondo il DSM-IV). Nel gruppo dei trattati (241), il trattamento iniziale con dosi di metilfenidato a rilascio prolungato di 10 mg/giorno è stato titolato fino a 60 mg/giorno dose media giornaliera alla 24° settimana: 41.2 \pm 18.2 mg (equivalenti a 0.55 mg \pm 0,27 mg/kg di peso corporeo), in funzione di efficacia e tollerabilità individuale.

I risultati hanno evidenziato riduzioni cliniche significative dei sintomi dell'ADHD quali inattenzione, iperattività, impulsività e disregolazione emotiva (Scala WRAADDs) e dei sintomi di disattenzione e

iperattività/impulsività (Scala CAARS-DATS). A 24 settimane, il 61% dei soggetti trattati con metilfenidato a rilascio prolungato è stato classificato come rispondente (riduzione > 30% del punteggio WRAADDs) (fig. 1). La stabilità degli effetti terapeutici durante la fase di mantenimento è stata valutata confrontando i punteggi WRAADDs alla settimana 24 con la settimana 8. Un totale di 30% dei pazienti ha interrotto prematuramente lo studio, con impossibilità di raccogliere relativi dati completi; tuttavia, i risultati emersi dal confronto tra gli scenari hanno evidenziato risultati paragonabili all'analisi *Intention To Treat Last Observation Carried Forward*. Il punteggio CAARS-DATS (fig. 2) è diminuito in entrambi i gruppi durante le prime 8 settimane con una riduzione più marcata nel gruppo metilfenidato. Dopo la settimana 8 e alla settimana 24 gli effetti del trattamento erano significativamente superiori nel gruppo trattato.

Fig.1. Change of WRAADDs scores in the MPH ER and the placebo group by time.

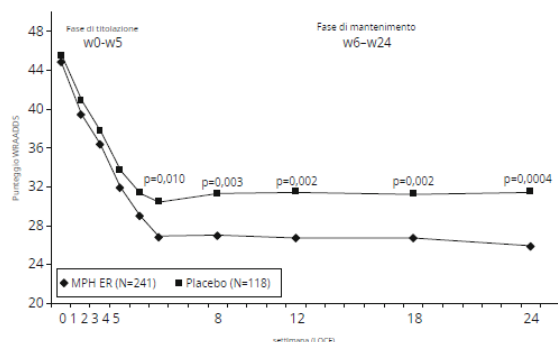
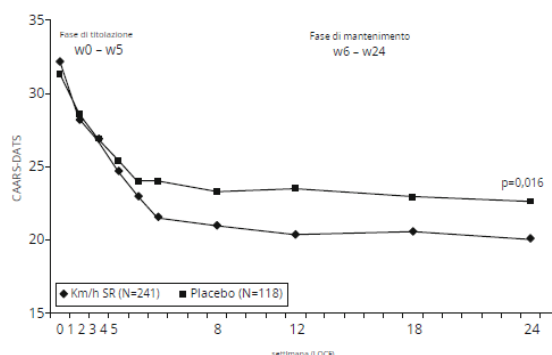


Fig. 2. Change of CAARS-S:L DSM-IV ADHD Total item scores (CAARSDATS) in the MPH ER and the placebo group by time.



Nello studio QUMEA, sono stati coinvolti 162 adulti con ADHD (secondo il DSM-IV). I pazienti del gruppo dei trattati (84) hanno ricevuto per 8 settimane due dosi giornaliere di metilfenidato a rilascio prolungato, aggiustate individualmente in base al peso corporeo fino a 1 mg/kg al giorno. Alla settimana 8 le dosi giornaliere medie erano 66 mg \pm 20 mg (maschi 80,0 mg \pm 8 mg; femmine 66,9 mg \pm 15,8 mg), equivalenti a 0,9 \pm 0,2 mg/kg di peso corporeo.

L'esito primario di efficacia (scala WRAADDs) (fig. 3) alla settimana 8 ha evidenziato un calo significativo del punteggio nel gruppo trattato: -13,8 punti nel gruppo trattato verso -6,2 punti nel gruppo placebo. I tassi di risposta sono stati del 50% nel gruppo trattato con metilfenidato a rilascio prolungato e del 18% nel gruppo placebo.

Effetti simili sono stati osservati applicando il punteggio CAARS-S:L (fig. 4): nel gruppo trattato la diminuzione significativa del punteggio CAARS-S:L è stata di 41,5 punti a 8 settimane; nel gruppo placebo di 13,1 punti.

Sette soggetti hanno interrotto prematuramente lo studio (quattro del gruppo placebo e tre nel gruppo trattato).

Fig. 3. Mean reduction of the WRAADDs total score at week 8 by treatment group (ITT population)

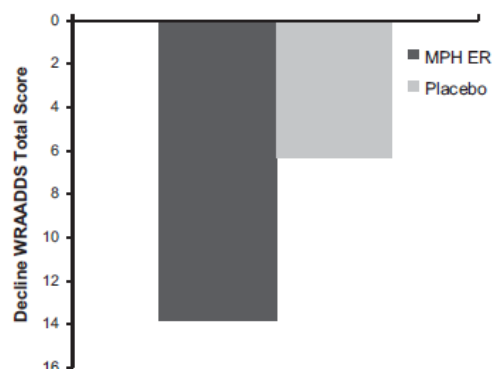
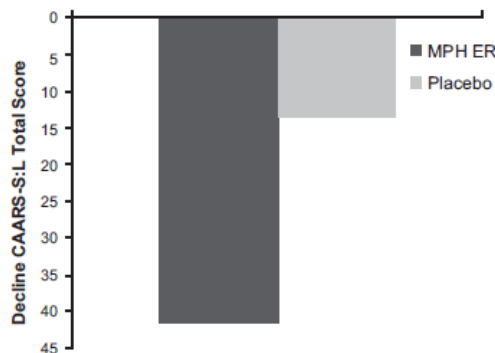


Fig. 4. Mean reduction of the CAARRS-S:L total score at week 8 by treatment group (ITT population)



Sicurezza

Nello studio EMMA, nel gruppo trattato con metilfenidato sono risultati più frequenti riduzione dell'appetito, secchezza delle fauci, disturbi del sonno, palpitazioni, aumento della sete, disturbi delle mestruazioni, calo della libido

Non sono state riscontrate differenze nelle anomalie neurologiche. La maggior parte degli eventi avversi è stata registrata durante la fase di titolazione alla settimana 4. Si è verificato un aumento non significativo della pressione arteriosa sistolica nel gruppo di trattamento. La frequenza cardiaca media nel gruppo trattato ha mostrato un aumento statisticamente significativo rispetto al placebo alle settimane 4, 5, 8 e 18. La differenza massima rispetto al placebo è stata di 5 bpm alle settimane 4 e 5.

Nello studio QUMEA, nel gruppo trattato con metilfenidato a rilascio prolungato la frequenza cardiaca media era significativamente più alta. Non sono state osservate differenze tra i gruppi per quanto riguarda la pressione arteriosa.

Complessivamente sono stati segnalati 151 eventi avversi in 55 pazienti del gruppo trattato e 77 in 32 pazienti del gruppo placebo. Il 63% di tutti gli eventi avversi è stato classificato come "moderato".

Riduzione dell'appetito, secchezza delle fauci e aumento della sete sono stati gli effetti collaterali più frequentemente segnalati. La maggior parte degli eventi avversi è stata registrata alla fine della fase di titolazione alla settimana 2.

Criticità

La principale criticità rilevata in entrambi gli studi registrativi riguarda l'esclusione – dalla popolazione studiata - dei soggetti con evidenza di dipendenza da droghe o alcool nei 6 mesi precedenti, diversamente da quanto avvenuto negli studi registrativi relativi all'atomoxetina. Ciò non consente di valutare in modo puntuale i risultati degli studi in questa popolazione.

Le linee guida europee consultate di cui sopra, non entrano nel dettaglio dell'aspetto appena esposto e riportano che le evidenze sulla scelta dei farmaci per le persone con ADHD e condizioni coesistenti sono molto scarse.

Al contempo, il PT web AIFA per la prescrizione del metilfenidato, incluso il metilfenidato a rilascio prolungato nella popolazione adulta di nuova diagnosi, non limita la prescrizione rispetto al tema dell'uso di alcol e droghe nei soggetti da avviare al trattamento.