

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XX

Ottobre 2017

numero 8

APPUNTI DI TERAPIA

L'EFFICACIA DELLA MELATONINA NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DEL SONNO NEI PAZIENTI CON DISABILITÀ INTELLETTIVA

Carlotta Farneti, Paolo Ricciardelli, Federico Marchetti

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedali di Ravenna e Faenza, AUSL della Romagna

Indirizzo per corrispondenza: carlotta.farneti@auslromagna.it

La melatonina è un neuro-ormone prodotto dalla epifisi (ghiandola pineale), responsabile del ritmo circadiano sonno-veglia nei mammiferi. Viene sintetizzata in assenza di luce: le sue concentrazioni nel sangue aumentano progressivamente nelle ore serali e raggiungono il picco tra le 2 e le 4 di notte per poi gradualmente decrescere.

I disturbi del sonno sono comuni nei bambini, soprattutto nei bambini con disabilità intellettiva, con tassi di prevalenza fino all'86%. I disturbi del sonno in questa categoria di bambini sono multifattoriali e risultano più difficili da trattare rispetto ai bambini sani.

Il disturbo del sonno più comune nei bambini con disabilità intellettiva è il disturbo del ritmo circadiano e si caratterizza per l'interruzione del ciclo sonno-sveglia.

L'obiettivo specifico dello studio analizzato, pubblicato nella rubrica *Archimedes* di *Archives of Disease in Childhood*, è quello di verificare se, nei pazienti con disabilità intellettiva, l'uso della melatonina possa avere un effetto positivo misurabile sui parametri del sonno¹.

L'efficacia di questo farmaco nel trattamento dei disturbi del sonno era già stata analizzata nel 2003 in un lavoro pubblicato su *Medico e Bambino*². Era stata inoltre eseguita una ricerca bibliografica tramite banche dati *Medline* ed *Embase* per il periodo 1966-2003; tale ricerca aveva evidenziato l'efficacia della melatonina per il trattamento delle alterazioni del ritmo sonno-veglia nella fase di induzione del sonno nel bambino con disturbi neurologici. Non era stata invece evidenziata la sua efficacia nel trattamento delle problematiche da sonno frammentato o da risvegli multipli notturni.

METODI

È stata eseguita una ricerca su *Medline* usando i termini "(intellectual disability OR learning disability) AND (melatonin) AND (child OR teenager)" fino a novembre 2016. Altri studi potenzialmente rilevanti sono stati iden-

tificati attraverso una revisione manuale dei riferimenti bibliografici. Sono state escluse le revisioni non sistematiche e gli articoli che non hanno fornito dati quantitativi sui parametri del sonno o quelli non in lingua inglese.

Sono stati considerati 12 *trial* in doppio cieco, randomizzati controllati (RCT: *Randomized Controlled Trial*), sull'uso della melatonina verso placebo in individui con disabilità intellettiva e disturbi del sonno e 3 studi prospettici di coorte.

In particolare sono stati analizzati i risultati di una metanalisi del 2009³ che aveva già analizzato 9 dei 12 *trial* in questione; a questa metanalisi sono stati aggiunti i risultati dei 3 lavori pubblicati successivamente.

RISULTATI

La metanalisi comprendeva 183 pazienti e ha evidenziato che la melatonina era in grado di ridurre la latenza del sonno di 34 minuti ($p < 0,001$) e di aumentare la durata del sonno di 50 minuti ($p < 0,001$). Per quanto riguarda i risvegli notturni, la loro diminuzione è risultata statisticamente significativa ma clinicamente poco rilevante. Non è stata invece trovata alcuna associazione dose-risposta: con dosi maggiori di melatonina non si sono infatti verificati ulteriori miglioramenti dei parametri del sonno.

I restanti 3 *trial* pubblicati tra il 2009 e il 2012 hanno mostrato riduzioni statisticamente significative (di 38-45 minuti) nella latenza del sonno. Anche in questi studi non è stata evidenziata una significativa relazione dose-risposta e i benefici sono stati visti anche alla dose di 0,5 mg.

Diversi studi tra quelli considerati nella revisione hanno evidenziato una maggiore efficacia della melatonina nei pazienti con disturbi del sonno più importanti.

I 3 studi prospettici di coorte hanno documentato risultati simili a quelli degli RCT considerati nella revisione.

Gli effetti avversi sono stati rari e lievi; quelli più frequentemente riportati sono stati la sonnolenza diurna, i

cambiamenti dell'umore e il mal di testa.

Non è stato individuato alcun aumento del rischio di crisi epilettiche in nessuno degli RCT analizzati.

CONCLUSIONI

Nei messaggi chiave del lavoro gli Autori evidenziano che:

- L'uso della melatonina nei bambini con disabilità intellettive e disturbi del sonno è efficace per migliorare la latenza del sonno, senza una significativa relazione dose-risposta (grado A).
- Pur osservandosi un miglioramento minore nella quantità totale del sonno e nei risvegli notturni, il beneficio complessivo osservato (sulla latenza di addormentamento e la durata del sonno) può avere un vantaggio cumulativo in questo tipo di bambini, che potrebbero quindi trarne un beneficio per la salute generale, lo sviluppo e la qualità della vita (grado B).
- La melatonina appare priva di eventi avversi rilevanti alle dosi prescritte (dose minima 0,5 mg, dose massima 12 mg), anche se non è stata valutata la sua sicurezza ed efficacia a lungo termine (grado B).

COMMENTO

Questo lavoro, pur sottolineando in positivo la rilevanza dei risultati degli studi analizzati, mette in evidenza alcuni limiti degli stessi:

- La popolazione studiata è molto eterogenea (per età e per tipologia di disturbo intellettivo) e questo limita in parte la generalizzazione dei risultati.
- I metodi utilizzati non sono risultati omogenei tra gli studi: solo due RCT hanno usato l'actigrafia (strumento per la valutazione del sonno notturno tramite un monitoraggio del movimento), 5 RCT hanno usato l'actigrafia + i diari del sonno, mentre 8 hanno utilizzato solo i diari.
- La maggior parte degli studi è caratterizzata da una perdita significativa di pazienti al follow-up.
- Le dosi utilizzate sono state molto ampie (range da 0,5 mg a 12 mg) e anche le tempistiche di somministrazione e il tipo di preparati di melatonina.
- Nell'ultima edizione del *BNF for children*⁴ le dosi raccomandate di melatonina, da assumere prima di addormentarsi, sono di 2-3 mg al giorno per 1-2 settimane, da aumentare successivamente secondo necessità a 4-6 mg al giorno, fino a un massimo di 10 mg al giorno. Non è indicata una specifica dose per chilo di peso del bambino.
- Dai risultati della revisione emerge chiaramente che non sembra esserci una efficacia dose-dipendente sicura e quindi il trattamento deve essere individualizzato partendo ragionevolmente con bassi dosi, aumentandole se necessario. In caso di una efficacia del tratta-

to giudicata "parziale", un aumento della dose non sembra comportare un allungamento clinicamente rilevante della durata complessiva del sonno.

Gli studi analizzati non hanno valutato il rischio di possibili effetti negativi legati all'uso cronico della melatonina poiché il periodo di trattamento più lungo è stato di 12 settimane in un *trial* e 6 settimane o meno in tutti gli altri; quindi l'efficacia e il profilo di sicurezza a lungo termine della melatonina non sono tutt'ora chiari. Nei bambini e adolescenti con epilessia non è stato evidenziato un aumentato rischio di crisi convulsive. Recentemente, al contrario, una metanalisi della *Cochrane* ha valutato l'efficacia "aggiuntiva" della melatonina al trattamento anticonvulsivante sul controllo delle crisi che non è stata tuttavia dimostrata per la mancanza di studi di buona qualità metodologica⁵.

Nonostante questi limiti, di fronte a un bambino-adolescente con disabilità intellettiva e disturbi del sonno, un tentativo terapeutico con melatonina può essere considerato ragionevole e consigliato, anche alla luce della maneggevolezza (e relativa sicurezza) del farmaco e in assenza di valide alternative farmacologiche⁶. Non dimentichiamoci inoltre che il peso assistenziale per le famiglie di questi bambini è notevole e un miglioramento anche modesto della qualità del sonno (in merito ai tempi di addormentamento e alla durata complessiva delle ore di sonno) può essere rilevante anche per la stessa famiglia.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gill I, McBrien J. Question 1: Effectiveness of melatonin in treating sleep problems in children with intellectual disability. *Archives of Disease in Childhood* 2017;102:870-3.
- [2] Verucci E, Gerarduzzi T, Marchetti F. La melatonina: quale ruolo in pediatria? *Medico e Bambino* 2003;22(6):389-92.
- [3] Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LM. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(5):340-9.
- [4] British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society. *BNF for Children (BNFC) 2016-2017* Paperback. Pharmaceutical Press, 21 settembre 2016, pag. 276.
- [5] Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD006967.
- [6] Bruni O, Angriman M, Calisti F, et al. Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry* 2017 [Epub ahead of print].