



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 181
24 marzo 2017
Anno XVII

IN QUESTO NUMERO:

1. Le LINEEE GUIDA CLINICHE dell'ACCADEMIA AMERICANA della MEDICINA del SONNO per il TRATTAMENTO FARMACOLOGICO dell'INSONNIA CRONICA negli ADULTI
2. COME INSEGNARE ai NEURONI a RISPONDERE ai PLACEBO
3. NUOVA REVISIONE dell'USO dell'ACIDO VALPROICO in GRAVIDANZA e nelle DONNE in ETÀ FERTILE da PARTE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI
4. STUDI CLINICI: i DATABASE PUBBLICI-I PARTE

1. Le LINEEE GUIDA CLINICHE dell'ACCADEMIA AMERICANA della MEDICINA del SONNO per il TRATTAMENTO FARMACOLOGICO dell'INSONNIA CRONICA negli ADULTI

Ci occupiamo questo mese delle **linee guida per il trattamento farmacologico dell'insonnia cronica negli adulti** di recente divulgate dalla Accademia Americana di Medicina del Sonno (*J Clin Sleep Med* 2017;13:307-49). Come ricordato dagli autori, per insonnia si intende la difficoltà ad iniziare e/o mantenere il sonno, associata a conseguenze nelle ore diurne, non riconducibile a circostanze ambientali o ad inadeguate opportunità di dormire. Tale disturbo viene definito cronico quando persiste per almeno tre mesi, ad una frequenza minima di tre episodi alla settimana. La prevalenza dell'insonnia cronica nella popolazione generale dei paesi industrializzati è stimata intorno al 5-10% (*Sleep Med Clin* 2009;4:87-92). Nonostante il trattamento cognitivo-comportamentale dell'insonnia cronica sia considerato il *gold standard*, la terapia farmacologica, pur inappropriata, è di fatto largamente utilizzata. A differenza delle precedenti meta-analisi, incentrate su classi di farmaci, queste linee guida si focalizzano su singoli prodotti usati per l'insonnia, medicinali sia approvati dalla Food and Drug Administration statunitense (FDA), sia utilizzati fuori indicazione (*off label*), così come prodotti da banco, spesso a base di erbe. Dal punto di vista metodologico, il quesito che ha guidato l'analisi dei quattro esperti incaricati di redigere le linee guida è stato quello di determinare quanto ciascun agente preso in esame fosse "efficace", rispetto al placebo, nel trattamento dell'insonnia cronica dell'adulto. A questo proposito, è stata innanzi tutto redatta una lista di variabili di esito ritenute critiche nella valutazione di un intervento **clinicamente efficace**: tempo di addormentamento, tempo totale di sonno, tempo di veglia dopo l'inizio del sonno, qualità ed efficienza del sonno, numero di risvegli. Infine, per ciascuna variabile, sono stati definiti dei valori soglia di modifica utilizzati per stabilire se il cambiamento indotto dal trattamento potesse essere definito clinicamente significativo. Dagli esiti dell'analisi sono state stilate delle raccomandazioni di diversa forza, quest'ultima risultante dalla valutazione bilanciata della qualità dell'evidenza disponibile, del rischio/beneficio del

trattamento e della preferenza espressa dai pazienti. Nel complesso, la forza delle raccomandazioni è risultata debole, tanto nel suggerire, quanto nel non suggerire l'impiego di gran parte degli agenti esaminati in relazione alle variabili di esito sopra menzionate. Emerge in particolare la qualità relativamente bassa di gran parte degli studi disponibili, specie dal punto di vista metodologico e per lo più finanziati dalle case farmaceutiche, con il rischio di *bias* nella pubblicazione, specie in merito ai possibili esiti negativi degli studi clinici. Entrando nel dettaglio degli agenti più utilizzati nella pratica clinica, allo **zolpidem**, ipnotico non benzodiazepinico a breve durata d'azione, è stata attribuita una **raccomandazione debole d'utilizzo**, alla dose di 10 mg, nel trattamento del ritardo nel tempo di addormentamento e del ridotto tempo di mantenimento del sonno. Ricordiamo fra l'altro che questo farmaco era già stato oggetto di importanti informazioni di sicurezza della FDA, che avevano portato nel 2013 ad una riduzione della dose consigliata prima di coricarsi, da 10 a 5 mg, specie nelle donne (vedi n° 136 di *neuro...Pillole*). Fra i composti benzodiazepinici, **debole la raccomandazione di utilizzo** anche per il **triazolam**, alla dose di 0,25 mg, nel trattamento del ritardo nel tempo di addormentamento. Fra gli agenti *off label* gli autori sottolineano l'esteso utilizzo del **trazodone**, antidepressivo di cui si sfruttano gli effetti sedativi, che ha soppiantato negli ultimi anni, specie negli anziani, l'impiego delle benzodiazepine, associate al rischio di fenomeni di tolleranza e dipendenza (*Sleep* 2014;37:343-9). Per questo farmaco, alla dose di 50 mg, è stata formulata una **raccomandazione debole di non utilizzo** nel trattamento del ritardato tempo di addormentamento e del ridotto tempo di mantenimento del sonno. Raccomandazione analoga è stata attribuita alla **melatonina** (2 mg) e a preparati a base di **valeriana**, a vari dosaggi, agenti entrambi disponibili come prodotti da banco. Come puntualizzato nell'articolo, queste raccomandazioni di non utilizzo non significano che tali prodotti non funzionino, ma derivano dalla mancanza di evidenze d'efficacia validate scientificamente. Nella scelta del farmaco rimane quindi fondamentale il giudizio clinico, "ritagliato" sul profilo del paziente, sulle sue preferenze, e sulla valutazione della risposta ad eventuali trattamenti precedenti, ivi comprese le possibili reazioni indesiderate. **A cura di Manuela Contin**

2. COME INSEGNARE ai NEURONI a RISPONDERE ai PLACEBO

Ritorniamo sul tema affascinante dell'effetto placebo (EP) (vedi n°159 di *neuro... Pillole*), segnalando un interessante studio pubblicato dal gruppo di ricercatori guidati da Fabrizio Benedetti, del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino (*J Physiol* 2016;594:5647-60). La Malattia di Parkinson (MP) è emersa negli ultimi anni come un modello per studiare i meccanismi sottesi agli EP. Tali meccanismi sono stati supportati sia da evidenze cliniche, sia da misure oggettive del rilascio del neurotrasmettitore dopamina nelle regioni cerebrali deputate al controllo dei movimenti, quali lo striato (*Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:857-65), sia da modifiche dell'attività neuronale dei nuclei del talamo e subtalamo. Lo studio ha interessato 42 pazienti con MP, sottoposti ad intervento d'impianto di elettrodi per la stimolazione profonda del nucleo subtalamico. I pazienti, suddivisi in 6 gruppi a seconda delle diverse modalità di trattamento sperimentale, erano stati informati che sarebbe stata loro somministrata apomorfina (APO), un farmaco dopaminergico utilizzato nella MP, in fase sia pre-operatoria, sia operatoria, e che un placebo sarebbe stato somministrato nell'ambito della intera procedura, senza però che ne venisse comunicato il momento. Nei pazienti cui veniva somministrata per prima una dose di placebo, non è stata osservata alcuna variazione della sintomatologia, né dell'attività dei neuroni talamici. Viceversa, nei gruppi di pazienti sottoposti a somministrazioni di placebo dopo iniezioni ripetute di APO, si è osservato un miglioramento clinico ed una risposta neuronale tanto maggiori in intensità e durata quanto più numerose erano state le precedenti somministrazioni del farmaco. In particolare, nel gruppo trattato con quattro somministrazioni ripetute di APO, la risposta associata all'assunzione di placebo è risultata della stessa entità di quella esercitata da una dose di 2 mg sottocute del farmaco. In questo gruppo, la riassunzione di una seconda dose di placebo a distanza di 24 ore dalla prima ha determinato nuovamente una risposta clinica della medesima entità. L'ipotesi degli autori è che l'apprendimento giochi un ruolo fondamentale negli EP: i neuroni potrebbero essere opportunamente "allenati" a rispondere al placebo, fino ad indurre delle risposte sempre più robuste e durature. La somministrazione alternata di farmaci attivi e placebo potrebbe così essere utilizzata in protocolli terapeutici finalizzati a contenere e/o ridurre le dosi dei medicinali.

A cura di *Manuela Contin*

3. NUOVA REVISIONE dell'USO dell'ACIDO VALPROICO in GRAVIDANZA e nelle DONNE in ETÀ FERTILE da PARTE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Con un comunicato dell'11 marzo scorso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha reso noto l'avvio di una nuova revisione relativa all'uso dell'acido valproico (VPA) nel trattamento di donne e ragazze in età fertile o in gravidanza. Il VPA è approvato a livello nazionale negli stati dell'Unione Europea per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e in alcuni paesi per l'emicrania. Come si

ricorderà (vedi n°136 di *neuro... Pillole*), la precedente revisione dell'EMA, conclusasi nel 2014, aveva già introdotto avvertenze e limitazioni all'uso del VPA in donne in età fertile, a causa del rischio di malformazioni e di problemi legati allo sviluppo nei bambini esposti al farmaco nel primo trimestre di gravidanza. Questa ulteriore revisione è stata sollecitata dall'Agenzia Francese per i Medicinali, che dal 1° marzo di quest'anno ha stabilito comunque l'obbligo di applicare sulle confezioni dei medicinali contenenti VPA un pittogramma per segnalare il pericolo di assunzione durante la gravidanza. Per saperne di più:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproate_IT_10.03.2017.pdf Copyright © AIFA *A cura di Manuela Contin*

4. STUDI CLINICI: i DATABASE PUBBLICI-I PARTE

I registri pubblici di studi clinici, di cui il più noto ed utilizzato è sicuramente **ClinicalTrials.gov**, sono nati in seguito all'evidenza che i risultati di molti di questi studi sull'uomo, specie se negativi, non venivano mai pubblicati, portando al cosiddetto "bias di pubblicazione". A distanza di anni dalla loro costituzione, alcune inchieste giornalistiche e lavori scientifici hanno cercato di verificare l'efficacia di questi registri, e se abbiano soddisfatto le aspettative di maggiore trasparenza e correttezza. I risultati sono deludenti. **STAT** (<https://www.statnews.com>), sito statunitense dedicato a notizie in ambito sanitario, ha pubblicato un'inchiesta che mostra come un gran numero di centri di ricerca statunitensi, inclusi grandi ospedali, aziende farmaceutiche e alcune tra le più importanti università, non inseriscono nel database ClinicalTrials.gov i dati finali degli studi, nonostante questo sia, negli Stati Uniti, richiesto da una legge federale. A risultati simili era giunto uno studio, pubblicato sul *British Medical Journal* (*BMJ* 2013;347:f6104), che analizzando sia le pubblicazioni scientifiche, sia i dati effettivamente inseriti in ClinicalTrials.gov concludeva che "la non pubblicazione dei risultati era comune" e che quindi "molti pazienti erano stati esposti ai rischi intrinseci di uno studio clinico senza che la società avesse potuto giovare della disseminazione dei risultati". Torneremo su questo tema nel prossimo numero.

A cura di *Fiorenzo Albani*

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile *Manuela Contin*

Redazione *Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; Segreteria di redazione Antonella Ferretti*

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06