

Rassegne

La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottosoglia

Managing insomnia in the elderly patient: from pharmacology to subthreshold depression

FRANCESCO SCAGLIONE¹, CLAUDIO VAMPINI², LIBORIO PARRINO^{3*}, ORAZIO ZANETTI⁴

*E-mail: liborio.parrino@unipr.it

¹Dipartimento di Oncologia e Oncoematologia, Università di Milano

²Servizio di Psichiatria e Psicogeriatrics, Clinica San Francesco, Verona; Università di Verona

³Neurologia, Università di Parma

⁴UO Alzheimer-Centro per la Memoria e Servizio Clinical Trials, IRCCS - Centro S. Giovanni di Dio-Fatebenefratelli, Brescia

RIASSUNTO. L'insonnia è la patologia del sonno più comune e diffusa. La gestione dell'insonnia nel paziente anziano diventa una sfida particolarmente difficoltosa per la presenza di polipatologie e di politerapie. Un terreno organico e funzionale che diventa ancora più fragile quando il quadro è complicato dall'agitazione psicomotoria e dal deterioramento cognitivo. Dal contributo di quattro esperti di competenze e discipline diverse nasce l'esigenza di condividere una visione integrata che parte dalle basi farmacologiche dei farmaci ipnotici, passa a delineare le caratteristiche della depressione sottosoglia nell'anziano, per affrontare il delicato tema dell'uso cronico/abuso di benzodiazepine e approdare infine al controllo dei disturbi della sfera comportamentale. Durante il percorso vengono illustrati studi clinici di svezamento farmacologico e le potenziali applicazioni di trazodone, farmaco multifunzionale, capace di agire su diverse vie biochimiche e neurotrasmettitoriali.

PAROLE CHIAVE: sonno, insonnia, depressione, trazodone, benzodiazepine, neurolettici, disturbi comportamentali.

SUMMARY. Insomnia is the most common and widespread sleep disorder. Managing insomnia in the elderly patient becomes a difficult challenge for the presence of a multi-disease and multi-drug condition. An organic and functional background that becomes even more fragile when the picture is complicated by psychomotor agitation and cognitive impairment. From the contribution of four experts of different fields and disciplines, stems the need to share an integrated vision that starts from the pharmacological basis of hypnotic drugs, delineates the features of depression in the elderly, addressed the delicate issue of chronic use/abuse of benzodiazepines and ultimately arrives to the management of behavioral disturbances. The pathway includes studies of clinical pharmacology and investigates the potential properties of trazodone, a multifunctional drug capable of acting on different biochemical and neurotransmitter pathways.

KEY WORDS: sleep, insomnia, depression, trazodone, benzodiazepines, antipsychotic drugs, behavioral disorders.

LA FARMACOLOGIA

La comprensione dei meccanismi e la scoperta di percorsi specifici coinvolti nel governo del sonno ha notevolmente migliorato la nostra comprensione di questa funzione. Un certo numero di nuclei chiave nel sistema nervoso centrale e le loro interconnessioni sono stati proposti come il "circuitto del sonno".

I centri del sonno e della veglia nel cervello umano sono complessi e non del tutto delucidati. Lo stato di veglia è caratterizzato dall'attivazione di alcuni circuiti¹. Dal nucleo tegmentale laterodorsale (LDT) e peduncolopontino (PPT) partono input colinergici che proiettano sul talamo e facilitano la trasmissione talamo-corticale di segnali di veglia e attenzione. Un secondo percorso si proietta attraverso l'ipotalamo nei centri corticali e facilita l'elaborazione di input ta-

lamo-corticali derivanti da centri del mesencefalo come il locus coeruleus (LC) (noradrenergico), il rafe dorsale (serotoninergico), il nucleo tuberomammillare (TMN) (istaminergico) e la sostanza grigia ventrale periacqueduttale (VPAG) (dopaminergica). Questo percorso riceve anche impulsi regolatori dai neuroni colinergici basali, dai neuroni peptidergici dell'ipotalamo laterale (LH) e dei neuroni periferici (PeF), che contengono orexina. Infine, il sistema neuronale melatonergico influenza il ciclo sonno-veglia attraverso la regolazione dei ritmi circadiani. Questo orologio biologico interno origina nel nucleo suprachiasmatico (SCN) e attraverso l'ipotalamo dorsomediale (DMH) invia i segnali inibitori al nucleo GABA-ergico ventrolaterale dell'ipotalamo (VLPO). L'induzione dello stato di sonno utilizza gli stessi circuiti di neurotrasmissione. Il VLPO dell'ipotalamo invia segnali inibitori GABAergici ai centri di eccitazione mesen-

cefalici (PeF, TMN, VPAG, Raphe, LDT e PPT e LC). Durante le prime ore di buio la ghiandola pineale rilascia la melatonina, che ha effetti inibitori sul SCN e sul DMH.

Anche se i circuiti neuronali coinvolti nel ritmo sonno-veglia sono molto complessi, i mediatori sono essenzialmente l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), la serotonina, l'istamina e la noradrenalina. È sulla regolazione di questi mediatori che si è concentrata la ricerca farmacologica per alleviare i disturbi del sonno.

I farmaci attualmente utilizzati e i loro limiti

Benzodiazepine

Le benzodiazepine (BDZ) modulano i recettori GABA, aumentando l'effetto inibitorio di tale neurotrasmettitore; hanno avuto un notevole successo, tuttavia, anche se questi farmaci sono efficaci per il trattamento dell'insonnia, spesso producono sedazione, atassia, disturbo di memoria e deficit cognitivo². Questi fenomeni sono più marcati nel soggetto anziano, soprattutto in politerapia. Gli effetti avversi sono ancora più pronunciati se vengono adoperate BDZ a lunga durata d'azione, che dovrebbero essere impiegate nei fenomeni di ansia piuttosto che nel trattamento dell'insonnia. Di conseguenza, l'uso di questi farmaci è meno raccomandato attualmente, malgrado essi siano efficaci e rapidi per uso a breve termine. Negli ultimi anni sono stati sviluppati farmaci come lo zolpidem, definiti "agonisti del recettore delle BDZ" i quali, legando preferenzialmente la sub-unità $\alpha 1$ del recettore del GABA, sembrano essere più ipnotici che ansiolitici. Tuttavia non è chiaro se questo target recettoriale si traduca in reali vantaggi clinici³.

Melatonina

Ormone liberato dalla ghiandola pineale durante la notte, la melatonina è coinvolta nel controllo del ritmo circadiano nel cervello. Le proprietà ipnotiche della melatonina sono modeste, tuttavia, è molto diffuso in alcuni paesi, compresa l'Italia, come "integratore naturale" per l'insonnia⁴, nonostante le prove dell'efficacia della melatonina nell'insonnia siano basate su dati clinici limitati. Inoltre, la breve emivita e l'elevato metabolismo di primo passaggio della melatonina tendono a limitare la sua utilità come agente orale. Il ramelteon, agonista recettoriale della melatonina, è stato approvato per l'insonnia, anche se non è stato pubblicato nessuno studio di confronto con altri ipnotici. Tuttavia, i dati clinici a disposizione suggeriscono che la sua efficacia potrebbe essere relativamente modesta rispetto a quella di altre terapie per l'insonnia⁵.

Antistaminici

Questi farmaci, inibendo il recettore H1 a livello centrale, causano sonnolenza, pertanto si è pensato che potrebbero essere usati nel trattamento dell'insonnia. Bisogna rilevare che gli antistaminici tendono a determinare sedazione e sonnolenza diurna, soprattutto nel soggetto anziano. Per questi effetti non sono raccomandati per l'uso continuo; inoltre, spesso mostrano anche tolleranza⁶.

Antidepressivi

È noto che gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI), inibitori della ricaptazione del-

la noradrenalina (NRI), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e antidepressivi triciclici (TCA) hanno effetti negativi sulla qualità del sonno, principalmente a causa dell'attivazione del recettore serotoninergico 5-HT2 e anche per l'aumentata trasmissione noradrenergica e dopaminergica. Al contrario, antidepressivi con azione antistaminergica, come mirtazapina, mianserina, o forte azione antagonista sui recettori 5-HT2 serotoninergici, come il trazodone, migliorano rapidamente il sonno.

Tra i farmaci antidepressivi che migliorano la qualità del sonno, trazodone è sicuramente il più interessante per il suo particolare meccanismo d'azione dose-dipendente. Anche se non approvato specificatamente per questa indicazione, da molti anni vengono impiegate basse dosi di trazodone per migliorare i disturbi del sonno in pazienti con depressione⁷.

Uno dei vantaggi di questo farmaco è la modulazione della dose. Mentre per l'effetto antidepressivo ne occorrono dosi di 150-300 mg, a dosaggi di 25-75 mg questo farmaco esercita una efficace attività ipnoinducente. Questo è legato al particolare meccanismo d'azione multifunzionale di questo farmaco che lo rende abbastanza unico tra gli antidepressivi. Il profilo di legame recettoriale del trazodone dimostra che già a dosi molto basse determina una potente inibizione dei recettori serotoninergici 5-HT2A; aumentando relativamente poco la dose si reclutano ulteriori azioni farmacologiche, in particolare il blocco dei recettori adrenergici $\alpha 1$ e dei recettori istaminergici H1⁸. Questo rende il trazodone, a basso dosaggio, un farmaco utile per il trattamento dell'insonnia per la sua azione multifunzionale con proprietà antagoniste su 5-HT2A, $\alpha 1$ e H1 (Figura 1). Questa azione multifunzionale si esercita su tutte le fasi del sonno. Infatti, si ottiene un rapido "onset" per l'azione antistaminergica e antiadrenergica e un mantenimento del sonno per l'effetto antagonista su 5-HT2A.

Se si fa riferimento ai circuiti del ritmo sonno-veglia citati prima, il profilo farmacologico di trazodone si inserisce in modo multifunzionale regolatorio in quasi tutto il sistema. Infatti, trazodone agisce in senso inibitorio sui circuiti di eccitazione serotoninergici del rafe, noradrenergici del LC, e istaminergici del TMN, attivatori dello stato di veglia. Il meccanismo ipnotico multifunzionale non GABA-dipendente

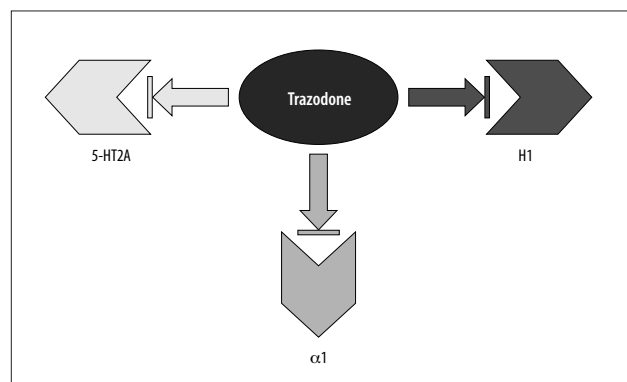


Figura 1. Meccanismo d'azione di trazodone sul sonno. Aumentando la dose di trazodone al di là di saturazione di recettori 5-HT2A si reclutano altre azioni farmacologiche, blocco dei recettori $\alpha 1$ adrenergici e recettori istaminici H1.

La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottosoglia

ottenuto a basse dosi è particolarmente utile nell'anziano dove la sedazione eccessiva e la sonnolenza diurna sono effetti che compromettono la qualità della vita.

LA DEPRESSIONE SOTTOSOGLIA NELL'ANZIANO

Nosografia e clinica della depressione nell'anziano

Sebbene l'approccio categoriale del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders dell'American Psychiatric Association, giunto alla quinta edizione (DSM-5), mal si presti a "etichettare" l'ampio ventaglio delle espressioni sintomatologiche della depressione senile, esso rappresenta comunque un punto di riferimento culturalmente imprescindibile, peraltro in sintonia con il modello medico dominante⁹. A rendere complessa la diagnosi di depressione nell'anziano contribuiscono molti fattori psicologici, relazionali e socio-ambientali: la rarefazione delle reti sociali, i lutti, la solitudine non voluta dei luoghi di cura, la deafferentazione sensoriale (quella dovuta a malattie degli organi di senso, in particolare vista e udito), l'embricarsi di sintomi fisici con quelli psicologici, la tendenza a mascherare questi ultimi con problemi somatici, la compresenza di patologie croniche, la disabilità, il combinarsi di deficit cognitivi con le fragilità che nell'età avanzata tendono ad accumularsi¹⁰. Gli stressor a significato depressogeno più frequenti in età avanzata sono rappresentati dai problemi coniugali o familiari, che includono separazioni o difficoltà relazionali con i figli, dal pensionamento e dalla perdita di ruolo sociale, nonché dal cambio di residenza. La condizione più frequente in assoluto è la comparsa di una malattia fisica con conseguente disabilità, perdita dell'autonomia e dell'indipendenza¹¹. Secondo il DSM-5 i disturbi depressivi dell'anziano includono il disturbo depressivo maggiore (depressione maggiore - DM), il disturbo depressivo persistente (distimia), il disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci, il disturbo depressivo dovuto a un'altra condizione medica, il disturbo depressivo altrimenti specificato, il disturbo depressivo senza specificazione. Da notare che la cosiddetta "depressione minore", definita operativamente nell'appendice del DSM-IV dalla presenza di 2-4 sintomi, anziché dei 5 o più richiesti per la diagnosi di DM, è stata depennata nel DSM-5 e non è più pertanto identificabile come una diagnosi formale. La caratteristica comune a tutti questi disturbi è la presenza di umore triste o di perdita d'interesse e piacere, accompagnato da modificazioni somatiche e cognitive che incidono in modo significativo sulla capacità di funzionamento dell'individuo. Le differenze tra essi consistono nella durata, nella distribuzione temporale o nella presunta etiologia. Il disturbo depressivo maggiore è caratterizzato da episodi distinti della durata di almeno due settimane, che comportano nette modificazioni affettive, cognitive e nelle funzioni neurovegetative, e remissioni inter-episodiche. È possibile effettuare la diagnosi sulla base di un singolo episodio, nonostante nella maggior parte dei casi il disturbo sia ricorrente (Tabella 1).

Il quadro clinico della DM varia in modo considerevole lungo l'arco della vita, in particolare tra coloro che hanno avuto una depressione a esordio precoce (early-onset depression - EOD) o a esordio tardivo, cioè dopo i 50 anni (late-onset depression - LOD). In quest'ultima, i quadri cli-

nici sono variabili e si caratterizzano più spesso per la presenza di apatia, di deficit neuropsicologici, inclusa la disfunzione esecutiva, nonché di modificazioni psicomotorie^{12,13}. Negli ultimi vent'anni sono stati fatti significativi progressi nella comprensione della neurobiologia della depressione, sia EOD che LOD, evidenziando il ruolo patogenetico di anomalie funzionali o strutturali nell'ambito di circuiti chiave cortico-sottocorticali. Inoltre, nuovi modelli biomedici hanno incluso, oltre alle alterazioni dei tradizionali sistemi monoaminergici, disfunzioni dei sistemi endocrinologici e immunologici, dei processi infiammatori, dei sistemi delle neurotrofine e alterazioni nell'espressione genica. In particolare, si ritiene che nella LOD una serie di fattori specifici di tipo vascolare e neurodegenerativo contribuiscano alla varietà delle manifestazioni fenotipiche in merito alla patogenesi della depressione¹⁴. Nell'anziano depresso senza evidente compromissione cognitiva (comunque non affetto da demenza), sono spesso presenti lievi deficit cognitivi quali difficoltà di concentrazione e deficit delle funzioni esecutive, nonché rallentamento ideomotorio¹⁵. Questi sintomi possono migliorare, anche se non del tutto, dopo la remissione dell'episodio depressivo e possono essere il sintomo sentinella di una successiva evoluzione in demenza. La depressione con sintomi psicotici s'identifica per la presenza di deliri e/o allucinazioni le cui tematiche riguardano classicamente la rovina e la colpa (contenuti congrui all'umore) ma anche temi di ipocondria, gelosia e talora persecuzione (contenuti incongrui all'umore). Da una meta-analisi che ha posto a confronto i sintomi della DM tra la popolazione dei giovani adulti e quella degli anziani, è emerso come i soggetti in età più avanzata presentino in modo significativo maggiore ansia e agitazione, disturbi del sonno più accentuati, maggiore ipocondria e più frequenti sintomi somatici, minori vissuti di colpa e minore perdita di interesse sessuale¹⁶.

Tabella 1. Criteri diagnostici del disturbo depressivo maggiore.

- A. Cinque o più dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.
1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
 2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per le attività quotidiane.
 3. Significativa perdita di peso o aumento di peso (un cambiamento superiore al 5% in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito.
 4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
 5. Agitazione o rallentamento psicomotori.
 6. Faticabilità o mancanza di energia.
 7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti).
 8. Ridotta capacità di concentrarsi, o indecisione.
 9. Pensieri ricorrenti di morte (o suicidari) o un tentativo di suicidio.
- B. I sintomi causano disagio significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale o lavorativo.
- C. L'episodio non è attribuibile a effetti di sostanze o a un'altra condizione medica.

Le forme sottosoglia

Definizioni

Il termine “depressione sottosoglia” (DSS) comprende, in genere, tutte quelle forme depressive che si caratterizzano per un numero o una durata di sintomi insufficienti a raggiungere il livello di una delle diagnosi formali del DSM-5, come sopra elencate, e che, d’altra parte, si accompagnano a una sofferenza soggettiva e a una significativa compromissione nel funzionamento sociale. Una considerevole fonte di complicazione diagnostica è rappresentata dal fatto che diversi autori applicano, nell’ambito della ricerca, differenti scale di valutazione¹⁷⁻¹⁹ (Tabella 2) e la comparazione tra i quadri clinici è pertanto possibile solo in via indiretta. Nella pratica clinica si suggerisce pertanto di porre attenzione all’insorgenza di alcune modificazioni funzionali, relazionali e psicologiche che possono costituire indizi dello sviluppo di un quadro depressivo sottosoglia (Tabella 3).

Epidemiologia

Negli studi effettuati sulla popolazione anziana la DSS, includendo con questo termine sia la cosiddetta “depressione minore” secondo il DSM-IV, sia le forme subsindromiche, ha una prevalenza 2-3 volte più elevata rispetto alla DM²⁰. Il decorso della DSS risulta più favorevole rispetto a quello della DM, ma è lontano dall’essere benigno, con un tasso annuale mediano di remissione sintomatologica completa pari solamente al 27%. Circa l’8-10% delle persone anziane con DSS sviluppano una DM nell’arco di un anno. La DSS è risultata associata alle stesse conseguenze negative della DM, inclusi un ridotto benessere e una ridotta qualità della vita, un peggioramento dello stato di salute generale, una maggiore disabilità e un incremento di morbilità e mortalità (Tabella 4).

Tabella 2. Soglia depressiva negli studi clinici: cosa c’è dietro a un nome?

HAM-D-24	punteggio ≤10	Non incontra i criteri del DSM-IV-TR per il EDM ¹⁷
CES-D	punteggio ≤16	Non incontra i criteri del DSM-IV-TR per il EDM ¹⁸
PHQ-9	punteggio <10	Non incontra i criteri del DSM-IV-TR per il EDM ¹⁹

HAM-D-24: Hamilton Depression Rating Scale 24-item; CES-D: Centre for Epidemiological Studies Depression Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; EDM: episodio depressivo maggiore.

Tabella 3. Definizione “funzionale” di soglia depressiva.

- Alterazioni nel funzionamento
- Interferenza nell’adattamento sociale
- Frattura rispetto alle caratteristiche premorbose

Tabella 4. Epidemiologia e implicazioni sulla salute pubblica della depressione sottosoglia negli adulti più anziani²⁰.

• Prevalenza del punto mediano	9,8% (2-3 X vs DDM)
• Conversione a DDM	8-10% per anno
• RR di sviluppo MDD	4,73
• Fattore di rischio	genere femminile, medical burden, disabilità, basso supporto sociale
• Conseguenza	disabilità, morbilità medica/mortalità, assistenza sanitaria, suicidarietà

Modificato da Meeks et al.²⁰

Quadri clinici

Le presentazioni cliniche della DSS appaiono eterogenee e scarsamente standardizzabili, variando a seconda dei campioni e degli strumenti di valutazione utilizzati e nelle quali, di volta in volta, l’anedonia, la tristezza, l’apatia, l’insonnia e l’ansia/agitazione possono rivestire il ruolo chiave. In un’analisi secondaria di un ampio studio epidemiologico condotto negli USA, Judd et al.²¹ hanno identificato una coorte di oltre 9000 pazienti che presentavano quadri simili a una sindrome depressiva, ma che non avevano un umore depresso, bensì una serie di sintomi, dei quali il più frequente era l’insonnia (Figura 2). Tali quadri, definiti nel loro insieme “depressione sindromica sintomatica” rappresentano un buon esempio di eterogeneità fenomenologica e suggeriscono ai clinici di porre attenzione a forme depressive “attenuate” a espressività non convenzionale.

Diversi studi epidemiologici documentano che oltre la metà degli anziani depressi presentano concomitanti sintomi d’ansia e nella pratica clinica ciò appare largamente confermato²². La concomitanza di ansia e depressione comporta livelli più elevati di disabilità e una peggiore prognosi delle malattie somatiche rispetto alla presenza di una sola delle due condizioni psicopatologiche²³. In uno studio recente condotto in sette Stati europei su 14.200 soggetti, di età compresa tra i 65 e i 104 anni valutati con uno strumento standardizzato (GSM-AGECAT), la prevalenza di sintomi depressivi è risultata del 32% in coloro che non presentavano depressione, del 67% in coloro che presentavano DSS e dell’87% nei casi di depressione²⁴. La sintomatologia ansiosa appare quindi aggravare il quadro clinico anche nella DSS.

Trattamenti

a) La letteratura: i bisogni insoddisfatti

I dati relativi al trattamento della depressione senile riguardano quasi esclusivamente la DM, mentre la DSS, nonostante sia relativamente frequente e risulti associata a esiti negativi, risulta ampiamente sottostudiata²⁵. Pertanto, i pazienti anziani con DSS o non vengono per nulla trattati o vengono trattati con gli stessi interventi non farmacologici e farmacologici della DM, in assenza di prove scientifiche adeguate. È ipotizzabile, da un lato, che le peculiari manifestazioni cliniche della DS non vengano adeguatamente intercettate dai criteri di selezione dei pochi studi sinora condot-

La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottosoglia

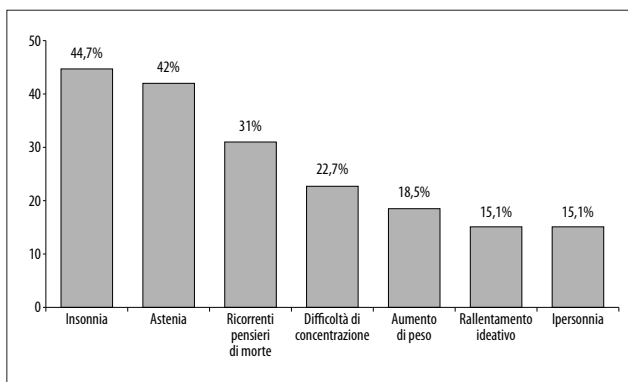


Figura 2. Depressione subsindromica sintomatica* senza deflessione dell'umore.

*19,6%: ≥ 1 sintomi depressivi nel mese precedente, con disfunzione sociale, non corrispondenti a diagnosi formali.

Modificato da Judd et al.²¹.

ti, dall'altro che le comuni scale di valutazione adottate negli stessi non siano adeguate a cogliere un effettivo miglioramento clinico, laddove questo si verifici. Sono necessari ulteriori studi nella DSS dell'anziano, condotti con una metodica idonea alla specifica popolazione. Nel frattempo l'operatività dei clinici deve essere basata: a) sull'individuazione della DSS nell'osservazione di aspetti clinici e relazionali (Figura 2); b) sulla messa in atto di interventi terapeutici non farmacologici; c) su una scelta farmacoterapeutica che privilegi composti con efficacia sulle dimensioni sintomatologiche prevalenti nel singolo soggetto. In generale, si consiglia inizialmente un atteggiamento di "attesa vigile", con interventi psicosociali che includano un supporto psicologico costante e attività psico-educazionali rivolte sia ai pazienti, sia ai caregiver²⁶. In caso di mancato miglioramento dopo 4-6 settimane, è buona pratica iniziare un trattamento con antidepressivi.

b) La pratica clinica: l'approccio dimensionale

Nella pratica clinica la scelta dell'antidepressivo non può non tener conto del dato che ansia e insonnia appaiono tra le dimensioni psicopatologiche più frequenti della DSS nell'anziano²¹⁻²⁴. Tra i vari composti antidepressivi presenti sul mercato, trazodone presenta alcune peculiarità farmacodinamiche che ben si adattano a un approccio terapeutico dimensionale e graduale, quale quello richiesto nella DSS²⁷. Il peculiare profilo farmacodinamico di trazodone, così come in precedenza delineato, lo rende vantaggioso rispetto ad altri antidepressivi per una rapida efficacia, anche a basso dosaggio, sullo spettro dei sintomi depressivi. Anche in caso di DSS può essere impiegato, nelle sue varie formulazioni, per trattare i sintomi d'ansia e nell'insonnia a dosaggi di 25-150 mg/die, con la possibilità di passaggio a dosaggi superiori (sino a 300 mg/die con la formulazione contramid) laddove si opti per un intervento antidepressivo (Tabella 5). Non va sottovalutato come l'impiego di trazodone a livello sintomatico si traduca spesso, nella pratica, in un'efficace alternativa alle BDZ, delle quali sono noti gli svantaggi, particolarmente in ambito psicogeriatrico. Il composto è ben tollerato e determina raramente sintomi quali disfunzione sessuale, aumento

Tabella 5. Trazodone nel trattamento dell'ansia e dell'insonnia nell'anziano con depressione sottosoglia.

• Ambito di dosaggi	• 25-150 mg/die
• Titolazione graduale	
• Trazodone a rilascio immediato	• ansia: tre somministrazioni giornaliere • insonnia: una somministrazione serale
• Trazodone a rilascio prolungato (trittico AC)	• ansia/insonnia: una somministrazione serale

di peso, attivazione e/o viraggi maniacali; non causa, in genere, effetti extrapiramidali o anticolinergici di rilievo e non è controindicato nel glaucoma e nei disturbi minzionali.

USO IMPROPRIO E SVEZZAMENTO DA BDZ: RUOLO DI SUPPORTO DI TRAZODONE

L'insonnia è l'esperienza di un sonno insufficiente o di scarsa qualità descritta da uno o più indicatori: difficoltà a iniziare, difficoltà a mantenere il sonno, risveglio precoce mattutino, sonno poco ristoratore. Questi sintomi si accompagnano a manifestazioni diurne, come astenia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e irritabilità, che compromettono notevolmente la qualità della vita e possono avere importanti ripercussioni sullo stato di salute dei soggetti che ne soffrono, influenzando anche l'andamento di malattie concomitanti. L'insonnia diventa così non più un disturbo del sonno quanto una patologia che investe tutte le 24 ore²⁸.

L'insonnia è definita:

- *cronica*: quando persiste da almeno tre mesi a una frequenza di almeno tre volte alla settimana;
- *episodica*: quando dura da almeno 1 mese, ma meno di 3 mesi;
- *ricorrente*: quando due o più episodi si verificano nell'arco di 1 anno.

Secondo il DSM-5⁹, il disturbo di insonnia si manifesta come una condizione indipendente o in comorbilità con un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore), una condizione medica (per es., dolore) o un altro disturbo del sonno (per es., un disturbo correlato alla respirazione).

Il disturbo di insonnia è la malattia del sonno più comune. L'insonnia a breve termine (episodica) colpisce dal 30% al 50% della popolazione. Nei paesi industrializzati la prevalenza del disturbo cronico di insonnia è stimata intorno al 5%-10%. In pazienti con patologie internistiche e psichiatriche, così come nei soggetti anziani, la prevalenza è notevolmente superiore.

L'insonnia si associa a numerosi effetti negativi sulla salute, sulla qualità della vita e sullo stato funzionale dell'individuo. Con l'insonnia cronica aumentano i tassi di assenteismo dal lavoro e gli incidenti professionali e sugli autoveicoli. Molti studi confermano che un'insonnia persistente rappresenta un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di patologie psichiatriche, in particolare disturbi dell'umore.

Questa condizione è anche associata a un aumentato rischio di alcolismo, di ricaduta depressiva e di rischio cardiovascolare²⁹.

Sonno compatto vs sonno segmentato

Dormire per 8 ore filate viene considerato l'espressione di un sonno perfetto³⁰.

Ricerche condotte su popoli di cacciatori dell'Africa (Namibia) e dell'America del Sud (Bolivia) mostrano un sonno continuo di 6,4 ore/giorno in estate e di quasi 8 ore in inverno, a sostegno di un'ipotesi di sonno compatto ma modulato dalle stagioni³¹.

Altri studi suggeriscono invece che, nelle società preindustriali, il sonno era segmentato e scarsamente influenzato dal calendario. Dopo alcune ore di sonno profondo (chiamato primo sonno), gli individui si svegliavano per aggiungere legna al fuoco domestico, mangiare qualcosa, sorvegliare i bambini, ascoltare i rumori provenienti dai cespugli o tenere d'occhio qualche animale pericoloso. Quindi si tornava a letto per completare il riposo notturno (noto come secondo sonno). Con la progressiva affermazione della luce artificiale e dei vincoli imposti dalla società industrializzata (orari rigidi per scuola e lavoro), il sonno segmentato è stato forzato a compattarsi in un unico blocco di 7-8 ore³². In altre parole quello che intendiamo e viviamo attualmente come esperienza notturna quotidiana è il risultato di una graduale fusione fra primo e secondo sonno.

Il sonno moderno assomiglia a un treno composto da 5 carrozze³³. Ogni vagone dura circa un'ora e mezza ed è composto dall'alternanza di sonno non REM e sonno REM. Le prime tre carrozze, che costituiscono il primo sonno e contengono elevate quantità di sonno profondo a onde lente, agiscono prevalentemente sotto il controllo dal GABA, neurotrasmettitore ad azione sedativa. I due vagoni finali costituiscono il secondo sonno e sono influenzati dall'acetilcolina, un neuromediatore attivante che promuove il sonno REM e prepara il cervello al risveglio mattutino³⁴. Il punto di passaggio tra la terza e la quarta carrozza coincide verosimilmente con l'aggancio del primo sonno al secondo sonno, una fase delicata di transizione che rappresenta il momento del risveglio per molti insonni.

Le BDZ, che facilitano e potenziano la trasmissione neuronale mediata dal GABA, rappresentano i farmaci di elezione per chi lamenta difficoltà di addormentamento o risvegli precoci nella prima parte della notte.

Farmacocinetica ed effetti sul sonno delle BDZ

Le vie di somministrazione principali per le BDZ sono quella orale e quella parenterale.

Le caratteristiche cinetiche che rivestono una rilevanza dal punto di vista clinico sono soprattutto l'emivita plasmatica (espressa come $T_{1/2}$) e la formazione o meno di metabolici attivi³⁵.

In base all'emivita plasmatica è possibile classificare le BDZ in 3 gruppi (Tabella 6): a emivita lunga; a emivita intermedia; a emivita breve.

Sull'EEG del sonno, le BDZ determinano^{36,37}:

- riduzione della latenza di sonno;
- riduzione dei risvegli notturni;
- aumento del tempo totale di sonno;
- aumento dello stadio N2 (sonno leggero);
- riduzione dello stadio N3 (sonno profondo);

- riduzione del sonno REM;
- diminuzione dei movimenti oculari rapidi (REM);
- diminuzione dei microrisvegli e del sonno instabile(CAP).

In sintesi, le BDZ promuovono l'addormentamento e allungano la durata del sonno, che risulta tuttavia meno profondo e quindi meno fisiologico. Le BDZ riducono anche il numero dei microrisvegli e l'instabilità del sonno, effetto positivo nella somministrazione a breve termine del farmaco. Tuttavia, una quota fisiologica di microrisvegli è necessaria per garantire una buona qualità del sonno attraverso meccanismi di adattamento. L'eccessiva riduzione di CAP, indotta dall'uso cronico di BDZ, rende il sonno rigido e fragile anche alle perturbazioni ambientali o endogene poco intense.

La durata del trattamento con BDZ

Uno dei problemi principali legati all'utilizzo di una BDZ è rappresentato dal rischio di dipendenza dal farmaco: è per questo che sono consigliate terapie a breve termine³⁸. In alcune situazioni è necessario prolungare il periodo di trattamento così come ci sono studi che hanno dimostrato che nel 50% dei casi la sospensione delle BDZ può avvenire senza difficoltà³⁹. Un utilizzo prolungato può essere giustificato solo se viene garantita una continua valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento per il paziente. Sebbene auspicabile, questa condizione spesso non si realizza e molti pazienti fanno un uso prolungato del farmaco, senza alcun controllo. In particolare, l'auto-medicazione è una pratica diffusa tra gli insonni cronici che scelgono dosi e orari di somministrazione senza consultarsi con il proprio medico⁴⁰.

L'uso cronico di BDZ o il loro abuso può provocare la progressiva perdita di efficacia dell'azione ipnotica con la conseguente necessità di aumentare la dose per preservare l'effetto (tolleranza farmacologica). Il risultato può essere l'insorgenza di un'insonnia cronica nonostante il trattamento in atto o di un'insonnia rebound quando il farmaco viene sospeso.

Opzioni alternative

Il rischio di dipendenza, tolleranza e abuso legati a una gestione protratta e non controllata delle BDZ impone di esplorare soluzioni alternative nella gestione dell'insonnia cronica. Oltre alla terapia cognitivo-comportamentale, i farmaci antidepressivi hanno cominciato ad assumere un ruolo crescente soprattutto nella gestione delle insonnie che richiedono un trattamento prolungato.

Tra gli antidepressivi ad azione sedativa, il trazodone occupa una posizione di rilievo collocandosi come il farmaco maggiormente prescritto negli Stati Uniti (1% della popolazione adulta) a scopo ipnotico⁴¹. In uno studio condotto su pazienti con disturbi dell'umore e insonnia cronica per due mesi (trattamento con placebo per 7 giorni seguito da una fase di 6 settimane con dosi crescenti di trazodone fino a un massimo di 150 g/die), l'efficacia del farmaco in pazienti è stata dimostrata anche con il supporto della PSG e delle scale di valutazione della depressione.

Rispetto al placebo, il trazodone ha determinato un aumento significativo del sonno profondo ($p < 0,0001$) e una riduzione significativa ($p < 0,0001$) dei microrisvegli e del CAP. Le variazioni polisomnografiche erano associate al migliora-

La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottoglia

Tabella 6. Cinetica dei farmaci benzodiazepinici e non benzodiazepinici più comunemente utilizzati in Italia a scopo ipnotico.

Principio attivo	Modalità d'azione	Emivita (ore)	Metaboliti attivi
Ansiolitici benzodiazepinici			
Alprazolam	Da rapida a media	12-15	No
Clorazepato dipotassico	Rapida	48	Si
Diazepam	Rapida	20-50	Si
Lorazepam	Media	10-20	No
Prazepam	Lenta	70	Si
Ipnocici benzodiazepinici			
Brotizolam	Rapida	5	Si
Flunitrazepam	Rapida	19-22	Si
Flurazepam	Rapida	40-114	Si
Lormetazepam	Rapida	12-20	No
Midazolam	Rapida	1-4	No
Temazepam	Da media a lenta	9,5-12	No
Triazolam	Rapida	1,7-5	No
Ipnocici non benzodiazepinici			
Zolpidem	Rapida	1,5-4,5	No
Zopiclone	Rapida	3-6	Si
Zaleplon	Rapida	1	No

mento significativo quantificate mediante la Scala di Hamilton per la depressione⁴².

Perché trazodone migliora la struttura e la qualità del sonno

Trazodone presenta un'alta affinità per i recettori serotoninergici. In particolare, come antagonista selettivo del recettore 5HT-2, il farmaco promuove la produzione di sonno profondo a onde lente⁴³. Questa azione neurofisiologica appare potenzialmente assai vantaggiosa per il primo sonno dove l'uso cronico di BDZ può invece determinare un impoverimento dello stadio N3. L'azione antidepressiva di trazodone è in parte mediata anche dal suo effetto sulla struttura del sonno. I pazienti depressi riferiscono un netto sebbene transitorio miglioramento del tono dell'umore dopo deprivazione di sonno. Questo perché la veglia prolungata è seguita da un incremento di sonno profondo a onde lente durante il riposo di recupero.

Oltre all'incremento di onde lente sull'EEG (condizione che peraltro contrasta la produzione di sonno REM), l'azione recettoriale induce rilassamento comportamentale e sedazione con conseguente diminuzione dei microrisvegli e del CAP.

Gli effetti di trazodone sul sonno si estendono anche sulla componente vegetativa. Le proprietà alfa-litiche del farmaco attenuano infatti le reazioni autonome che accompagnano i risvegli notturni⁴². Questo freno sul sistema ortosimpatico favorisce l'addormentamento rapido dopo un risveglio notturno rendendo il riposo (soprattutto il secondo sonno) più solido e continuo (Tabella 7).

Tabella 7. Principali caratteristiche del trazodone.

• Aumenta il sonno profondo a onde lente (N3)
• Riduce il sonno REM
• Diminuisce i microrisvegli e il sonno instabile (CAP)
• Attenua l'attivazione vegetativa (effetto alfa-litico)
• Migliora il tono dell'umore
• Scarsa tolleranza farmacologica

Uso di trazodone nello svezzamento da BDZ

Nella gestione di patologie croniche, come la depressione e l'insonnia persistente, diventa fondamentale poter disporre di farmaci con una blanda tendenza a fenomeni di tolleranza. L'abuso di BDZ è infatti spesso l'esito di un progressivo incremento posologico atto a compensare l'efficacia calante del farmaco dopo assunzione prolungata. Trazodone può pertanto rappresentare un supporto prezioso nelle fasi di svezzamento da BDZ in pazienti insonni.

L'esperienza del Centro di Medicina del Sonno a Parma

In uno studio condotto presso il Centro di Medicina del Sonno a Parma sono stati valutati due gruppi di pazienti i quali, nonostante i trattamenti a lungo termine con BDZ (almeno 1 anno), continuavano a lamentare i sintomi dell'insonnia. Nel primo gruppo (uso cronico), sono stati inseriti pazienti che assumevano BDZ a dosi terapeutiche. Nel se-

condo gruppo (abuso) i pazienti insonni assumevano BDZ a dosaggi sovraterapeutici (somministrazione di un'unica BDZ in un'unica somministrazione serale a una dose almeno doppia rispetto a quella terapeutica oppure di 2 o più BDZ al più alto dosaggio terapeutico), per un totale di 50 pazienti affetti da insonnia cronica associata a disturbi correlati a sostanze e disturbi di addiction di grado moderato-severo. Il gruppo uso cronico era composto da 26 pazienti (10 femmine e 16 maschi), mentre erano 24 (12 femmine e 12 maschi) i pazienti del gruppo abuso.

L'età media era di 49,8 anni \pm 12 (range: 32-65 anni) nel gruppo in uso cronico e di 41,3 anni \pm 4 (range: 33-47 anni) nel gruppo in abuso.

Per ogni paziente reclutato è stato estratto dal data-base del Centro di Medicina del Sonno dell'Università di Parma la PSG di un soggetto controllo sano di pari età e genere.

I pazienti reclutati per lo studio hanno firmato il consenso informato ed erano liberi di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento e per qualunque ragione. I pazienti reclutati sono stati sottoposti a un'anamnesi completa e a indagini cliniche, compresi esami del sangue, delle urine e altri test specifici per escludere patologie di rilievo. Disturbi psichiatrici maggiori come malattie psicotiche con DM o un grave disturbo d'ansia rappresentavano criteri di esclusione. Molti soggetti avevano sperimentato numerosi episodi d'astinenza, durante tentativi spontanei di sospensione del farmaco e sintomi di tolleranza.

Dopo un screening accurato, tutti i pazienti sono stati sottoposti a un protocollo di sospensione graduale del farmaco. Non tutti sono stati in grado di sospendere la terapia, per la comparsa di sintomi d'astinenza o per l'insorgenza di ansia anticipatoria. Il campione si è così ridotto del 44% e al termine sono stati analizzati 28 pazienti. Tutti i pazienti sono stati monitorati attraverso PSG notturne programmate nelle varie fasi dello svezzamento farmacologico.

I pazienti ritenuti eleggibili per lo studio dovevano rispettare i seguenti criteri: almeno 18 anni d'età; disturbo d'insonnia da più di un anno; uso ininterrotto e immodificato solo di BDZ da oltre 1 anno.

I pazienti candidati allo studio hanno seguito un programma articolato in 4 fasi.

FASE 1 (CONVERSIONE). Per rendere omogeneo il setting farmacologico, tutti i pazienti dovevano avviare lo svezzamento in cura con diazepam. I pazienti in uso cronico o abuso con altre BDZ dovevano convertire la posologia giornaliera assunta nella dose equivalente di diazepam attraverso una apposita tabella di conversione (10 mg di diazepam corrispondono a: 0,50 mg di alprazolam, 5 mg di bromazepam, 30 mg di flurazepam, 1,3 mg di lorazepam, 1 mg di lormetazepam, 20 g di temazepam, 0,50 mg di triazolam).

FASE 2 (VALUTAZIONE DELLA PRE-ASTINENZA). Dopo la conversione al diazepam, tutti i pazienti hanno iniziato ad assumerlo prima di andare a letto e sono stati sottoposti a PSG basale (N1).

FASE 3 (TAPERING DELLA BDZ). Dopo la PSG di N1, i pazienti dovevano ridurre la dose giornaliera di diazepam di 1 goccia (uso cronico) o di gocce (abuso). I pazienti in abuso hanno ripetuto un'altra PSG a metà dosaggio definita N½ (per es., chi assumeva all'inizio 100 gocce di diazepam eseguiva la PSG quando aveva raggiunto la dose di 50 gocce).

Durante la fase di sospensione, che poteva durare mesi, tutti i pazienti sono stati seguiti settimanalmente dal punto di vista clinico e incoraggiati a continuare la sospensione secondo il programma. Potevano inoltre contattare per telefono il medico supervisore in qualunque momento avessero la necessità di ricevere un supporto. Lo svezzamento da BDZ è stato accompagnato dalla somministrazione di trazodone a dosaggi variabili tra 75 e 150 mg/die.

FASE 4 (SOSPENSIONE DELLA BDZ). Quindici giorni dopo la sospensione completa di diazepam, ogni paziente in uso cronico o abuso si è sottoposto a valutazione clinica e a PSG (N2).

I pazienti dovevano evitare riposini pomeridiani e non assumere alcolici. Anche la caffeina è stata limitata a un massimo di 3 caffè al giorno.

RISULTATI. La durata media dell'uso continuo di BDZ era di 6 anni (2-18 anni) nel gruppo uso cronico e di 6,7 anni (1,2-21 anni) nel gruppo in abuso. Sebbene il programma di sospensione includesse una riduzione graduale dell'apporto serale di diazepam in un tempo variabile dalle 4 settimane ai 6 mesi, pur associando un importante supporto psicologico e medico, il 44% dei pazienti ha sospeso lo studio, 10 appartenenti al gruppo uso cronico (8 femmine e 2 maschi) e 12 gruppo in abuso (6 femmine e 6 maschi). In particolare, 2 pazienti hanno sospeso lo studio durante il passaggio al diazepam, 10 dopo la N1, e i 12 in abuso prima della fine della sospensione completa. Di conseguenza anche i relativi controlli normali sono stati eliminati dalla valutazione finale.

Rispetto ai controlli, nei sonni N1 l'efficienza del sonno e il tempo totale trascorso in non REM erano ridotti in entrambi i gruppi. Le alterazioni più significative erano espresse da una marcata riduzione del sonno profondo a onde lente. I microrisvegli e l'instabilità del sonno risultavano nettamente al di sotto dei valori normali.

Nella registrazione N½, rispetto alla notte N1 il sonno leggero era diminuito, il sonno a onde lente era aumentato e il CAP si riavvicinava ai valori medi normali per l'età. Rimangono invece numerosi i risvegli infrasonno.

La sospensione della terapia con BDZ ha riportato alla normalità la maggior parte dei parametri PSG (solo i risvegli infrasonno sono ancora superiori alla norma), senza differenze significative tra i due gruppi. Anche i valori del CAP si sono normalizzati, sebbene alcuni tipi di microrisvegli siano ancora carenti. La Figura 3 mostra il quasi completo recupero delle attività lente dell'EEG alla sospensione della BDZ.

CONCLUSIONI. L'uso prolungato di BDZ, indipendentemente dalle dosi assunte, causa una riduzione di tutti quei meccanismi che il nostro cervello attua per costruire un sonno profondo e plastico. Si spiegherebbe in questo modo il paradosso per cui pazienti trattati con farmaci ipnotici per un disturbo d'insonnia incominciano a lamentare gli stessi sintomi per cui da anni assumono una terapia. Questi risultati sottolineano l'importanza di un'attenta valutazione degli effetti a medio e lungo termine dell'uso di BDZ da parte del medico nel momento in cui decide di intraprendere una terapia con questi farmaci⁴⁴.

Uso cronico e abuso di BDZ si accompagnano a segni evidenti di alterazione della struttura del sonno in tutte le sue componenti³⁷. Nonostante i pazienti assumano da anni quan-

La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottoglia

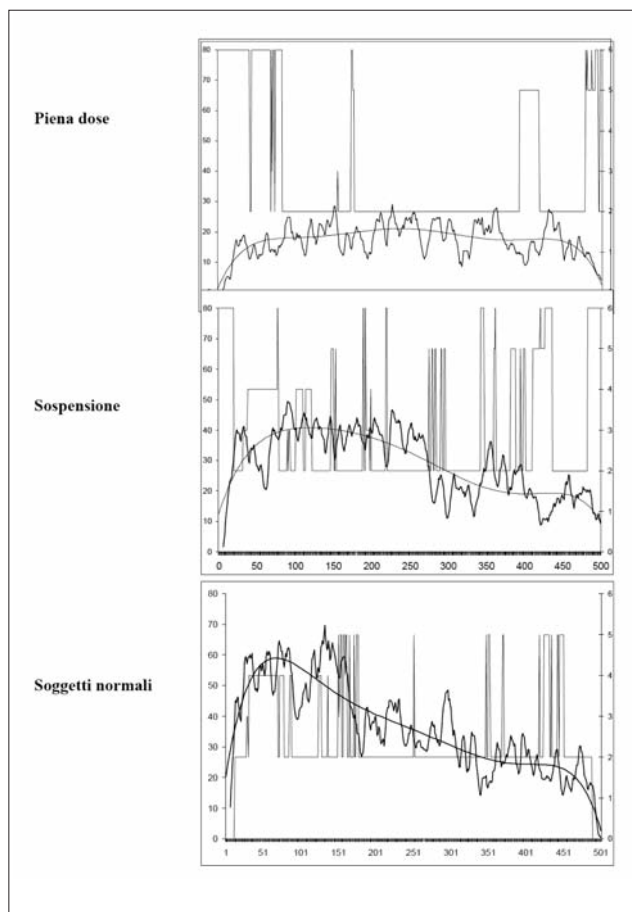


Figura 3. Attività dell'EEG alla sospensione della BDZ.

tità terapeutiche o eccessive di BDZ, il sonno è chiaramente di pessima qualità sia a livello soggettivo (insonnia), sia a livello oggettivo (PSG). Quando il gruppo di pazienti in abuso riesce a dimezzare la quantità di diazepam ($N^{1/2}$), la struttura del sonno si presenta ancora alterata, ma appare migliorata rispetto alla fase che precede il tapering. Occorre completare la sospensione completa per rinormalizzare la maggior parte dei parametri del sonno. È interessante notare che non emergono differenze PSG-significative tra uso cronico e abuso dopo lo svezzamento completo: questo suggerisce che a impattare sul sonno non è la quantità di BDZ ma piuttosto la durata di assunzione. A 15 giorni di distanza dalla sospensione persistono comunque alcune modificazioni strutturali del sonno a carico di risvegli e microrisvegli che verosimilmente indicano un deficit adattativo a carico dei neurotrasmettitori cerebrali e in particolare dei recettori GABA. Resta da verificare se si tratta di ferite transitorie o di cicatrici permanenti. Nell'attesa di chiarire il quesito resta in ogni caso fondamentale il ruolo di trazodone nel sostenere il tono dell'umore, promuovere un sonno fisiologico e contenere le reazioni di astinenza nella lunga e faticosa impresa di disintossicazione.

GESTIONE FARMACOLOGICA DELL'INSONNIA, DELL'AGITAZIONE E DELLA DEPRESSIONE NELLE PERSONE AFFETTE DA DETERIORAMENTO COGNITIVO

I disturbi della sfera comportamentale sono oggi riconosciuti, come parte integrante del quadro clinico delle condizioni associate al deterioramento cognitivo dell'anziano⁴⁵. È ampiamente noto, infatti, che invariabilmente nel decorso della malattia le persone con deterioramento delle facoltà cognitive presentano disturbi del comportamento che spesso anticipano anche di alcuni anni quelli più noti che caratterizzano la sfera cognitiva, deficit di memoria in primis. I nuovi criteri diagnostici proposti dal National Institute of Aging e dall'Alzheimer Association identificano la demenza con la presenza di sintomi cognitivi e/o neuropsichiatrici (BPSD) che interferiscono con l'abilità di svolgere le comuni attività della vita quotidiana e rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento.

Altrettanto noto da tempo è il fatto che i disturbi della sfera comportamentale rappresentino il principale determinante indipendente del carico psicologico e fisico sostenuto dai cosiddetti *caregiver informali*, ovvero i parenti stretti – figlie, mogli e nuore in primis – che nell'80% dei casi assistono i propri cari al domicilio.

Malgrado la loro centralità ampiamente riconosciuta, i BPSD rappresentano la “cenerentola” nel campo della ricerca sulle demenze. La Tabella 8 descrive in modo sintetico il quadro clinico di una persona anziana affetta da importante comorbilità che assume un elevato numero di farmaci per il controllo dei disturbi comportamentali dei quali è affetta: aloperidolo, promazina, biberidene, diazepam tritico e sertralina. Si tratta di una “cacofonia” farmacologica (ricca di errori terapeutici gros-

Tabella 8. Caso clinico.

Paziente: A.B., età 78 anni affetto da demenza mista con disturbi comportamentali (insonnia-agitazione-irritabilità-allucinazioni-depressione), ipertensione arteriosa, CIC, FA cronica, gastrite cronica, ernia jatale, poliartrosi, stipsi, inappetenza, recente calo ponderale (di n.d.d.), frequenti cadute.

Serenase gtt	10 gtt/sera
Talofen gtt	10+10+20/die
Akineton R	1+1/die
Valium	10 gtt/sera
Trazodone 75 cpr	2/3 alla sera
Sertralina cpr	1 /die
Amlodipina 10	1/die
Lanoxin 0,125	1/die
Cardioaspirina 100	1 dopo pranzo
Lasix cpr	1/die
Nitrodur cer. 10 mg	1/die
Losec cpr	1/die
Laevolac scir.	2 cucch/sera

solani), le cui interazioni e i cui effetti collaterali sono solo in parte intelleggibili. Ma dimostrano essenzialmente che:

- molto poco conosciamo dei disturbi comportamentali nelle persone affette da deterioramento cognitivo (dei sottostanti meccanismi neuropatologici); non siamo in grado, per esempio, di distinguere l'apatia dalla depressione (che verosimilmente sottendono distinte alterazioni neuropatologiche), oppure i deliri di latrocinio dai deficit cognitivi;
- elevata e pressante è la richiesta da parte dei familiari di un controllo farmacologico dei BPSD.

Ciò non può però giustificare alcuni "errori" macroscopici che emergono dalla prescrizione:

- l'impiego di BDZ a lunga emivita (diazepam) deve essere sempre evitato (preferibili, quando necessario, quelle a emivita intermedia: lorazepam o oxazepam; oppure zolpidem e triazolam)⁴³;
- i farmaci ad azione anticolinergica (biperidene) devono essere sempre evitati;
- l'associazione di neurolettici deve essere sempre evitata.

Alla luce dell'arretratezza conoscitiva in questo ambito non deve meravigliare pertanto il fatto che attualmente non esistano farmaci approvati per il controllo dei disturbi comportamentali (fatta salva l'accezione del risperidone per gravi disturbi e per un breve periodo di poche settimane). L'approccio farmacologico ai disturbi del comportamento nella persona con deterioramento cognitivo è pressoché invariabilmente off-label, e richiede pertanto la sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente e dei familiari.

Nel maggio del 2016 l'American Journal of Psychiatry pubblica un editoriale che sintetizza un ciclopico lavoro di revisione di tutta la letteratura sull'efficacia dei farmaci antipsicotici nel controllo dell'agitazione e dei sintomi psicotici nelle persone con demenza⁴⁶. Sebbene l'analisi riguardi la classe di farmaci dei neurolettici (dall'aloperidolo all'olanzapina), le linee-guida che ne scaturiscono possono essere applicate anche all'impiego di altri farmaci – antidepressivi, BDZ, antistaminici, anti-epilettici – comunemente impiegati nel controllo dei BPSD. L'editoriale afferma che l'impiego di antipsicotici può essere appropriato in persone con agitazione pericolosa o sintomi psicotici, e può ridurre il rischio di violenze, il disagio del paziente, migliorarne la qualità di vita e nel contempo ridurre lo stress dei caregiver. Tuttavia, nei clinical trial il beneficio degli antipsicotici è, nel migliore dei casi, modesto. Pertanto il loro impiego deve essere il frutto di una scelta condivisa tra medici e paziente/caregiver rispetto agli obiettivi realistici che si vogliono perseguire. L'alleanza fruttuosa degli operatori sanitari con i pazienti/caregiver rappresenta la premessa fondamentale per raggiungere obiettivi realistici e condivisi, allorché si impiegano farmaci dal risultato incerto, gravato da possibili effetti collaterali che possono essere superiori ai benefici. Tanto maggiore è la sintonia tra esperti e familiari sugli obiettivi da raggiungere, tanto più forte diventerà l'alleanza terapeutica. Studi di elevata qualità metodologica suggeriscono che uno dei pilastri fondamentali nella gestione delle persone affette da demenza è rappresentato dall'educazione e dal counseling dei familiari⁴⁷; oltre a ridurre lo stress del caregiving riducono anche i disturbi del comportamento delle persone care che assistono (con efficacia superiore ai farmaci antipsicotici!)⁴⁸.

Le linee-guida dell'APA suggeriscono:

- assessment dei BPSD (importanza della valutazione oggettiva tramite scale riconosciute);
- assessment del dolore o di altre condizioni potenzialmente modificabili che possono contribuire ai BPSD;
- la risposta al trattamento va valutata in modo quantitativo;
- deve essere documentato un piano di trattamento person-centered (farmacologico e non) (in Italia il cosiddetto "PAI": piano assistenziale individualizzato);
- i farmaci antipsicotici dovrebbero essere impiegati solamente per il trattamento di agitazione/psicosi quando i sintomi sono severi, pericolosi, e possono provocare sofferenza significativa al paziente.

Per quanto attiene alla posologia, alla durata e al monitoraggio viene suggerito quanto segue:

- bassa posologia iniziale titolata fino alla minima dose efficace (se tollerata);
- se non si osserva una risposta significativa dopo 4 settimane il farmaco dovrebbe essere sospeso;
- se invece la risposta è significativa la decisione di proseguire il trattamento deve essere il frutto di una scelta condivisa;
- se la risposta è stata positiva il tentativo di ridurre o sospendere il trattamento dovrebbe essere effettuato entro 4 mesi dall'inizio della terapia;
- dopo l'eventuale riduzione/sospensione della terapia la valutazione dell'eventuale ricomparsa dei sintomi dovrebbe essere effettuata almeno mensilmente, per almeno 4 mesi.

Nell'ambito dei BPSD la depressione/apatia, l'ansia, l'agitazione e l'insonnia rappresentano i sintomi più frequenti e più stressanti. Sebbene i BPSD mostrino fluttuazioni nel lungo corso della demenza – alcuni si acuiscono, altri si attenuano o si "spengono" – depressione e ansia hanno una persistenza prolungata, dell'80% in due anni di osservazione longitudinale, soprattutto nelle fasi iniziali-intermedie della malattia.

Le Tabelle 9-11 rappresentano il frutto dell'esperienza maturata presso l'IRCCS Fatebenefratelli di Brescia che dal 1991 si prende cura di persone affette da disturbi della sfera cognitiva legati all'invecchiamento. Dal dicembre 2016 questi suggerimenti terapeutici sono stati incorporati nel PDTA (piano diagnostico terapeutico assistenziale) dell'ATS di Brescia⁴⁹.

Mentre per i sintomi quali la depressione, il *sundowning* (sindrome del tramonto) e l'agitazione i suggerimenti terapeutici sono solo frutto di esperienza maturata sul campo (e sull'opinione di esperti o sulle indicazioni di associazioni scientifiche), per l'insonnia si dispone di evidenze scientifiche suffragate da studi metodologicamente ben condotti^{43,50}.

Il controllo dei disturbi della sfera comportamentale nelle persone con deterioramento cognitivo deve rappresentare un obiettivo primario della "care" da parte degli operatori sanitari; accanto agli interventi non farmacologici (formazione dei familiari e interventi rivolti al paziente) l'impiego corretto dei farmaci può essere di aiuto. Purché inserito in un progetto di "care" multidisciplinare e diacronico.

CONCLUSIONI

Il sonno è protetto da numerosi guardiani (omeostatici, circadiani, ultradiani, biochimici, ormonali, neurofisiologici, comportamentali, psicologici, ambientali) che consentono al cer-

La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottosoglia

Tabella 9. Trattamento dei disturbi della sfera comportamentale (depressione).

Demenza	BPSD	Farmaco di prima scelta	Alternative (SE... ALLORA...)
Qualsiasi	Depressione	SSRI	<ul style="list-style-type: none"> • SE agitazione da SSRI o SSRI inefficace e demenza di grado lieve, ALLORA provare SNRI e/o trazodone. • SE SSRI inefficaci e decadimento cognitivo severo, ALLORA utile trazodone. • SE SSRI inefficaci e decadimento cognitivo severo, ALLORA utile trazodone. • SE presenti anche altri BPSD che non rispondono a SSRI, ALLORA scegliere trazodone. Evitare sempre triciclici

Agosto 2013 Cristina Geroldi, MD, PhD
Orazio Zanetti, MD

Tratto dalle linee-guida dell'UO Alzheimer-Centro per la Memoria dell'IRCCS Centro S. Giovanni di Dio-Fatebenefratelli di Brescia, incorporate nel PDTA dell'ATS di Brescia nel dicembre 2016.

Nota: nei pazienti con demenza i neurolettici tipici e atipici non sono prescrivibili a carico del SSN.

Legenda: AD=Alzheimer's Disease; BPSD=Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; LBD=demenza a corpi di Lewy; VaD=demenza vascolare ischemica.

Tabella. 10. Trattamento dei disturbi della sfera comportamentale (agitazione, affaccendamento, sundowning).

Demenza	BPSD	Farmaco di prima scelta	Alternative (SE... ALLORA...)
AD – VaD – Altre demenze a parte LBD	agitazione, affaccendamento, sundowning	Trazodone e/o SSRI	<ul style="list-style-type: none"> • SE trazodone inefficace o effetto paradosso, ALLORA sospendere e iniziare neurolettico tradizionale o atipico per il minor tempo necessario. • SE possibile senza ricomparsa del disturbo, ALLORA riduzione graduale del neurolettico fino a sospensione, se necessario con associazione di trazodone (se non effetto paradosso) o stabilizzante (es. valproato o pregabalin).

Agosto 2013 Cristina Geroldi, MD, PhD
Orazio Zanetti, MD

Tratto dalle linee-guida dell'UO Alzheimer-Centro per la Memoria dell'IRCCS Centro S. Giovanni di Dio-Fatebenefratelli di Brescia, incorporate nel PDTA dell'ATS di Brescia nel dicembre 2016.

Legenda: AD=Alzheimer's Disease; BPSD=Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; LBD=demenza a corpi di Lewy; VaD=demenza vascolare ischemica.

vello che dorme di seguire un software notturno che armonizza l'opportunità di assentarsi dal mondo con la necessità di sopravvivere in una condizione di coma fisiologico. Nel sonno, il tempo si ferma o si trasfigura lasciando spazio a sogni e fantasie che accompagnano la nostra sospensione dalla realtà.

La condizione spontanea del nostro encefalo è il sonno. Viviamo per dormire e riposare. Agire o lavorare sono condizioni imposte dalla necessità di procurarci acqua, cibo e coperte per proteggerci dal freddo. Sopravvivere richiede l'azione, mentre il sonno è lo stato di default naturale del nostro essere. Tutto questo perché il ciclo sonno-veglia è modulato da una propensione adattativa in cui sistema nervoso, organismo e ambiente dialogano reciprocamente e concorrono in vario grado alla sua scansione. Quando questo equilibrio dinamico si guasta o si spezza, i confini tra sonno e veglia diventano labili e discontinui, aprendo le porte alla patologia.

I farmaci, se usati con intelligenza e ponderazione, possono diventare uno strumento utile per riallineare i ritmi alterati, sistemare le soglie di eccitabilità o inibizione, ripristinare una struttura del sonno flessibile e porosa alle perturbazioni. La ge-

stione farmacologica dell'insonnia, dell'agitazione e della depressione conclamata o sottosoglia rappresenta una sfida clinica che oscilla fra la ridondanza prescrittiva e il pudore terapeutico. E le difficoltà diventano ancora più complesse nei pazienti più fragili come gli anziani e le persone affette da deterioramento cognitivo. Per anni abbiamo pensato che sedare fosse l'imperativo categorico, scotomizzando le conseguenze di un'azione calmante troppo aggressiva. Per contrastare l'insonnia abbiamo prescritto ansiolitici e GABA-ergici per sfruttarne anche l'effetto soporifero, senza rispettare tutte le proprietà positive ma anche i limiti di queste sostanze. Farmaci che, in regime di uso cronico o abuso, possono addirittura alimentare l'insonnia che intendono contrastare. Poter disporre di agenti, come il trazodone, dotati di effetti multifunzionali su diverse vie biochimiche e neurotrasmettitoriali, consente di limitare la bulimia farmacologica e favorire un approccio più ecologico all'insonnia e ai disturbi della sfera comportamentale.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Scaglione F et al.

Tabella. 11. Trattamento dei disturbi della sfera comportamentale (insonnia).

Demenza	BPSD	Farmaco di prima scelta	Alternative (SE... ALLORA...)
AD – VaD – Altre demenze a parte LBD	Insonnia	Trazodone	<ul style="list-style-type: none"> • SE trazodone parzialmente efficace (migliora ma non controlla del tutto l'insonnia) e non sono presenti altri BPSD, ALLORA associare benzodiazepina emivita media a basse dosi e/o antistaminico (meglio prometazina, meno idrossizina). • SE trazodone inefficace o effetto paradossale e non sono presenti altri BPSD, ALLORA sospendere e iniziare benzodiazepina emivita media a basse dosi e/o antistaminico (meglio prometazina, meno idrossizina). • SE trazodone parzialmente efficace (migliora ma non controlla del tutto l'insonnia) e sono presenti altri BPSD (es. psicosi e/o agitazione e/o affaccendamento) ALLORA associare neurolettico tradizionale o atipico per il minor tempo necessario, anche in associazione con antistaminico (meglio prometazina, meno idrossizina). • SE trazodone inefficace o effetto paradossale e sono presenti altri BPSD (es. psicosi e/o agitazione e/o affaccendamento) ALLORA sospendere e iniziare neurolettico tradizionale o atipico per il minor tempo necessario, anche in associazione con antistaminico (meglio prometazina, meno idrossizina). • SE possibile senza ricomparsa del disturbo, ALLORA riduzione graduale del neurolettico fino alla minima dose efficace o fino a sospensione; se necessario, proseguire il resto della terapia.
LBD	Insonnia	Trazodone	<ul style="list-style-type: none"> • SE trazodone parzialmente efficace (migliora ma non controlla del tutto l'insonnia) e non sono presenti altri BPSD, ALLORA associare benzodiazepina emivita media a basse dosi. • SE trazodone inefficace o effetto paradossale e non sono presenti altri BPSD, ALLORA sospendere e iniziare benzodiazepina emivita media a basse dosi. • SE presenti anche disturbo del sonno REM o allucinazioni notturne non ben controllati da trazodone, ALLORA associare clonazepam. • SE trazodone inefficace o effetto paradossale e presente anche disturbo del sonno REM o allucinazioni notturne, ALLORA sospendere e iniziare clonazepam. • SE trazodone parzialmente efficace (migliora ma non controlla del tutto l'insonnia) e sono presenti altri BPSD (es. psicosi e/o agitazione e/o affaccendamento), ALLORA associare neurolettico atipico per il minor tempo necessario, anche in associazione con antistaminico (meglio prometazina, meno idrossizina). • SE trazodone inefficace o effetto paradossale e sono presenti altri BPSD (es. psicosi e/o agitazione e/o affaccendamento), ALLORA sospendere e iniziare neurolettico atipico per il minor tempo necessario, anche in associazione con antistaminico (meglio prometazina, meno idrossizina). • SE possibile senza ricomparsa del disturbo, ALLORA riduzione graduale del neurolettico fino alla minima dose efficace o fino a sospensione; se necessario, proseguire il resto della terapia.

Tratto dalle linee-guida dell'UO Alzheimer-Centro per la Memoria dell'IRCCS Centro S. Giovanni di Dio-Fatebenefratelli di Brescia, incorporate nel PDTA dell'ATS di Brescia nel dicembre 2016.

Nota: nei pazienti con demenza i neurolettici tipici e atipici non sono prescrivibili a carico del SSN.

Legenda: AD=Alzheimer's Disease; BPSD=Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; LBD=demenza a corpi di Lewy; VaD=demenza vascolare ischemica.

BIBLIOGRAFIA

1. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437: 1257-63.
2. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18: 37-48.
3. Ebert B, Wafford KA. Benzodiazepine receptor agonists and insomnia: is subtype selectivity lost in translation? *Drug Discov Today Ther Strateg* 2006; 3: 547-54.
4. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 2004; 5: 523-32.
5. Borja NL, Daniel KL. Ramelteon for the treatment of insomnia. *Clin Ther* 2006; 28: 1540-55.
6. Koshorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 511-5.
7. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 469-76.
8. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536-46.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition (DSM-5)*, Washington, DC: APA Publications, 2013.
10. Rozzini R, Vampini C, Ferrannini L, Nahon L, Bianchetti A, Tar-

La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottosoglia

- bucchi M. La depressione nella persona che invecchia. *Psicogeriatrics* 2015; 10 (suppl 2).
11. Ludvigsson M, Marcusson J, Wressle E, Milberg A. Markers of subsyndromal depression in very old persons. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 619-28.
 12. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Prog Neurobiol* 2012; 98: 99-143.
 13. Weisenbach SL, Kumar A. Current understanding of the neurobiology and longitudinal course of geriatric depression. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 463.
 14. Sachdev PS, Mohan A, Taylor L, Jeste DV. DSM-5 and mental disorders in older individuals: an overview. *Harv Rev Psychiatry* 2015; 23: 320-8.
 15. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: Mild Cognitive Impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
 16. Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, Giltay EJ. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 275-81. Interview: Reliability and Validity According to the CIDI. *European Psychiatry* 1997; 12: 224-31.
 17. Lyness JM. Naturalistic outcomes of minor and subsyndromal depression in older primary care patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 773-81.
 18. Buntrock C, Ebert DD, Lehr D, et al. Effect of a web-based guided self-help intervention for prevention of major depression in adults with subthreshold depression: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1854-63.
 19. van Dijk SE, Pols AD, Adriaanse MC et al. Cost-effectiveness of a stepped-care intervention to prevent major depression in patients with type 2 diabetes mellitus and/or coronary heart disease and subthreshold depression: design of a cluster-randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 128.
 20. Meeks TW, Vahia IV, Lavretsky H, et al. A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J Affect Disord* 2011; 129: 126-42.
 21. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl: 18-28.
 22. Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 489-96.
 23. Prina AM, Ferri CP, Guerra M, Brayne C, Prince M. Co-occurrence of anxiety and depression amongst older adults in low- and middle-income countries: findings from the 10/66 study. *Psychol Med* 2011; 41: 2047-56.
 24. Braam AW, Copeland JR, Delespaul PA, et al. Depression, subthreshold depression and comorbid anxiety symptoms in older Europeans: results from the EURODEP concerted action. *J Affect Disord* 2014; 155: 266-72.
 25. Cherubini A, Nisticò G, Rozzini R. Subthreshold depression in older subjects: an unmet therapeutic need. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 909-13.
 26. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961-70.
 27. Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1707-17.
 28. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
 29. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017 Sep 5. doi: 10.1111/jsr.12594.
 30. Hirshkowitz M, Whitton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health* 2015; 1: 40-3.
 31. Yetish G, Kaplan H, Gurven M, et al. Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies. *Curr Biol* 2015; 25: 2862-8.
 32. Ekirch R. Segmented sleep in preindustrial societies. *Sleep* 2016; 39: 715-6.
 33. Parrino L, Milioli G, Melpignano A, Trippi I. The cyclic alternating pattern and the brain-body-coupling during sleep. *Epileptologie* 2016; 33: 150-60.
 34. Vanini G, Lydic R, Baghdoyan HA. GABA-to-ACh ratio in basal forebrain and cerebral cortex varies significantly during sleep. *Sleep* 2012; 35: 1325-34.
 35. Terzano MG, Parrino L, Bonanni E, et al.; Members of the Advisory Board. Insomnia in general practice. A consensus report produced by sleep specialists and primary-care physicians in Italy. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 745-64.
 36. Mazza M, Losurdo A, Testani E, et al. Polysomnographic findings in a cohort of chronic insomnia patients with benzodiazepine abuse. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 35-42.
 37. Manconi M, Ferri R, Miano S, et al. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 875-81.
 38. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacological treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307-49.
 39. Tyrer P. Withdrawal from hypnotic drugs. *BMJ* 1993; 305: 706-8.
 40. Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F, et al.; Studio Morfeo Committee. Studio Morfeo: insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 2004; 5: 67-75.
 41. Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep* 2014; 37: 343-9.
 42. Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, Di Giovanni G, Terzano MG. Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia. *Psychopharmacology* 1994; 116: 389-95.
 43. Winkelman JW. Clinical Practice. Insomnia disorder. *N Engl J Med* 2015; 373: 1437-44.
 44. Terzano MG, Cirignotta F, Mondini S, Ferini-Strambi L, Parrino L; Progetto Morfeo Committee. Studio Morfeo 2: survey on the management of insomnia by Italian general practitioners. *Sleep Med* 2006; 7: 599-606.
 45. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.
 46. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American Psychiatric Association Practice Guidelines on the use of antipsychotics to treat agitation and psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 543-6.
 47. Olazaran J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 161-78.
 48. Kale HC, Gitlin NL, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015; 350: h369.
 49. <https://www.ats-brescia.it/>
 50. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD009178.