

Valutazione e trattamento dell'insonnia nella pratica clinica e ai tempi di CoViD-19 in Italia: raccomandazioni del panel di esperti e della task-force integrata di cinque società scientifiche

Evaluation and management of insomnia in clinical practice and in the time of CoViD-19 in Italy: expert consensus and task-force recommendations from five scientific societies

LAURA PALAGINI^{1*}, RAFFAELE MANNI², EUGENIO AGUGLIA³, MARIO AMORE⁴, ROBERTO BRUGNOLI⁵, PAOLO GIRARDI⁵, LUIGI GRASSI⁶, CLAUDIO MENCACCI⁷, GIUSEPPE PLAZZI⁸, ANTONINO MINERVINO⁹, LINO NOBILI¹⁰, GIOVANNI BIGGIO¹¹

*E-mail: lpalagini@tiscali.it; l.palagini@ao-pisa.toscana.it

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO Psichiatria 2 Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana AUOP; Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)

²Unità di Medicina del Sonno ed Epilessia, IRCCS Fondazione Mondino Pavia; Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)

³Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Clinica Psichiatrica, Università di Catania; Presidente Società Italiana di Psicopatologia (SOPSI)

⁴Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINF)

⁵Dipartimento di Neuroscienze Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma; Presidente Alta Scuola Italiana per la Lotta allo Stigma (ASILS)

⁶Istituto di Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università di Ferrara; Presidente Società Italiana di Psichiatria di Liaison e Consultazione (SIPC)

⁷Dipartimento di Neuroscienze, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; Presidente Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINF)

⁸Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Bologna; IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna; Presidente Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)

⁹Presidente Società Italiana di Medicina Psicomatica (SIMP)

¹⁰Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI) Università di Genova; IRCCS, Unità di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini, Genova; Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)

¹¹Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università di Cagliari; Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINF)

RIASSUNTO. L'insonnia può colpire fino al 60% della popolazione italiana. È una sindrome delle "24 ore" e un fattore di rischio per disturbi psichiatrici e medici e dovrebbe essere sempre valutata e trattata nella pratica clinica. La terapia cognitivo-comportamentale è il trattamento di prima scelta ma poco accessibile in Italia. L'opzione farmacologica comprende: la melatonina 2 mg a rilascio prolungato di prima scelta nei pazienti di età ≥ 55 anni, fino a 13 settimane di trattamento; per un uso a breve termine (≤ 4 settimane), un farmaco Z-drug o una benzodiazepina a emivita breve (in soggetti < 65 anni) o un antidepressivo sedativo.

PAROLE CHIAVE: insonnia, valutazione, trattamento, raccomandazioni degli esperti, pratica clinica, sonno e CoViD-19.

SUMMARY. Insomnia symptoms might affect about 60% of the Italian population. Insomnia is a "24 hours syndrome" and a risk factor for medical and mental disorders. It should always be assessed and treated in the clinical practice. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia is the first line treatment but its availability in Italy is scarce. Pharmacological options in Italy are: melatonin 2 mg prolonged release that should be the first choice in subjects ≥ 55 years old and used until 13 weeks; and for a short term use (≤ 4 weeks) Z-drugs or short-acting benzodiazepines (in subjects < 65 years old) or a sedating antidepressant.

PAROLE CHIAVE: insonnia, valutazione, trattamento, raccomandazioni degli esperti, pratica clinica, sonno e CoViD-19.

INTRODUZIONE

L'insonnia rappresenta il 90% dei disturbi del sonno ed è il più frequente tra i disturbi psichiatrici, interessando nella

forma cronica dal 10 al 13% della popolazione italiana e nelle forme acute e transitorie fino al 60%¹⁻⁶. Ai tempi della CoViD-19 i sintomi di insonnia sembrano aver superato la frequenza dei sintomi d'ansia o depressivi in Italia⁷.

Oltre ai disturbi legati alla notte, la maggior parte dei pazienti presenta anche problematiche diurne, più o meno marcate, delle funzionalità cognitive, di regolazione emotiva e di funzionamento generale, con scadimento globale della qualità della vita^{8,9}. L'insonnia è inoltre un fattore di rischio sia per psicopatologia sia per patologie somatiche/mediche, anche di natura infettiva e infiammatoria, di cui peggiora le traiettorie di decorso interferendo con la risposta al trattamento^{6,10-13}. Poiché l'insonnia sembra interessare più della metà della popolazione italiana di età superiore ai 50 anni, nel contesto dell'assistenza sanitaria di base la valutazione/trattamento dell'insonnia è di fondamentale importanza per la salute pubblica⁶. Tuttavia, le prescrizioni in Italia spesso risultano scarsamente aderenti alle indicazioni delle linee guida, con una tendenza all'uso di farmaci ipnotici-sedativi con forte potenzialità di abuso e dipendenza con cui i pazienti rimangono poi in trattamento per mesi o anni¹⁴. Al tempo della CoViD-19, si è registrato un incremento preoccupante della prescrizione di ipnotici/sedativi con potenzialità di abuso di circa il 17-19%^{15,16}.

Fare chiarezza sulla modalità di valutazione e trattamento dell'insonnia nella pratica clinica in Italia è diventata un'emergenza ed è fondamentale riassumere le principali raccomandazioni internazionali adattandole alla realtà italiana. Questo dovrebbe facilitare il lavoro del clinico rispondendo alle esigenze che emergono dal "real world", in modo che le prescrizioni terapeutiche per l'insonnia contribuiscano al miglioramento della salute in generale.

Le raccomandazioni sono state elaborate da un pool di esperti¹⁷. La Società Italiana di Medicina Psicosomatica (SIMP) ha promosso la formazione di un panel di esperti sull'insonnia e di una task-force integrata sull'emergenza dell'insonnia ai tempi della CoViD-19, coinvolgendo altre quattro società scientifiche italiane quali l'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS), l'Alta Scuola Italiana per la Lotta allo Stigma (ASILS), la Società Italiana di Psichiatria di Consultazione (SIPC) e la Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINF). Sono state elaborate raccomandazioni specifiche dalla task-force integrata sul trattamento dell'insonnia durante il periodo CoViD-19.

METODI

Per la selezione dei lavori è stato utilizzato il metodo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis)¹⁸; per la stima di appropriatezza delle raccomandazioni formulate¹⁷ e per il trattamento dell'insonnia ai tempi della CoViD-19 (n. 2 articoli) è stato utilizzato il metodo RAND/UCLA¹⁹.

RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE E IL TRATTAMENTO DELL'INSONNIA NELLA PRATICA CLINICA

L'insonnia è una condizione di sonno insoddisfacente, con disturbi dell'addormentamento o del mantenimento del sonno o di risveglio precoce e sintomi diurni come fatica, sonnolenza, disturbi dell'umore, con compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo e scolastico^{8,9}. L'insonnia è considerata a oggi una sindrome "delle 24 ore" e un'entità nosografica a sé stante, essendo ormai superati i

concetti di insonnia "primaria" e "secondaria"^{8,9}. Il modello di riferimento è quello diatesi-stress, o delle "3 P", che descrive fattori "predisponenti", "precipitanti" e "perpetuanti", in relazione allo sviluppo e al mantenimento dell'insonnia²⁰. Tra i fattori predisponenti, oltre a quelli familiari e personali, temperamentali/psicologici, possono predisporre all'insonnia le alterazioni dei ritmi circadiani dovute alla fisiologica riduzione di melatonina che avviene dopo i 50 anni²⁰. I fattori precipitanti sono essenzialmente fattori stressanti cui segue l'insorgenza di una forma acuta. I fattori perpetuanti, in special modo comportamentali, cognitivi e ambientali, intervengono poi nella perpetuazione della forma cronica (durata >3 mesi)²⁰. L'epoca CoViD-19 ha contribuito all'insonnia sia come fattore predisponente per confinamento sia come fattore precipitante come evento traumatico collettivo, sia come fattore perpetuante⁷. L'"hyperarousal", e cioè l'iperattivazione del sistema dello stress a livello centrale e periferico, è il meccanismo neurofisiologico che sostiene l'insonnia²⁰.

Le linee guida internazionali consigliano di valutare i sintomi dell'insonnia principalmente attraverso il colloquio clinico¹⁷, di approfondire il quadro utilizzando alcuni questionari *ad hoc*¹⁷ o di inviare il paziente per una visita presso un esperto in medicina del sonno quando si sospettano altri disturbi del sonno (sul sito dell'AIMS www.sonnomed.it alla sezione "Albo Specialisti Medicina del Sonno" è possibile individuare gli specialisti per ognuna delle regioni italiane). La compilazione del diario del sonno per almeno una/due settimane consente di misurare la variabilità dell'insonnia, l'Insomnia Severity Index (ISI) di misurare la sua gravità, lo Sleep Condition Indicator (SCI) di fare diagnosi in accordo al DSM-5 e l'Epworth Sleepiness Scale (ESS) di misurare il grado di sonnolenza¹⁷ (è disponibile la versione italiana dei questionari)²¹.

In accordo con le linee guida internazionali il trattamento dell'insonnia andrebbe iniziato non appena i sintomi compaiono, con l'obiettivo di migliorare la qualità e la quantità del sonno, ma anche i sintomi diurni e la qualità della vita del paziente.

Mentre per le forme acute transitorie il trattamento farmacologico rimane l'approccio di prima linea^{22,23}, per l'insonnia cronica la terapia cognitivo-comportamentale dell'insonnia (CBT-I) è considerata il trattamento di prima scelta^{22,23}. Tuttavia, la disponibilità della CBT-I è finora scarsa in tutto il territorio italiano e per tale ragione, l'AIMS, la SIMP e la SIPC stanno promuovendo corsi di CBT-I nell'intero Paese. L'opzione farmacologica rimane a oggi quella principale per il trattamento dell'insonnia in Italia¹⁷.

I farmaci di prima scelta secondo le linee guida internazionali sono: agonisti del recettore acido gamma-amminobutirrico (GABA), agonisti dei recettori della melatonina e gli antagonisti dell'orexina, che però non sono disponibili in Italia¹⁷.

Gli agonisti del recettore GABA sono le benzodiazepine ad azione breve/intermedia (brotizolam, lormetazepam, temazepam, triazolam) e i composti non benzodiazepinici, le cosiddette "Z-drugs", zolpidem, zaleplon, zopiclone ed eszopiclone (non disponibile in Italia)¹⁷. Tali composti hanno dimostrato nel corso del tempo un'efficacia paragonabile sui parametri di sonno e una tendenza a incrementare il sonno non-REM^{21,22,23}. L'uso di questi farmaci è stato correlato con una serie di effetti collaterali, che vanno sempre consi-

Valutazione e trattamento dell'insonnia nella pratica clinica e ai tempi di CoViD-19 in Italia

derati quando si prescrive un farmaco, inclusi hangover, episodi confusionali, instabilità posturale, effetti negativi sulle prestazioni cognitive e mnestiche, insonnia di rimbalzo, tolleranza e dipendenza^{17,22,23}. La somministrazione di Z-drugs inoltre sembra essere correlata con la comparsa di parasonnie caratterizzate da comportamenti complessi durante il sonno, inclusi sonnambulismo e comportamenti violenti, come sottolineato nel “Warning Z-drugs” dell’aprile 2019 della Federal and Drug Administration-FDA^{17,22,23}. In ogni caso l’uso di questi farmaci è sconsigliato nei pazienti di età superiore ai 65 anni, nei pazienti con declino cognitivo o disturbi respiratori e soprattutto ne viene sconsigliato l’uso per un periodo superiore alle 4 settimane al fine di ridurre al minimo i fenomeni di dipendenza e abuso^{17,22,23}. In realtà, la letteratura evidenzia come l’insonnia sia un disturbo spesso di lunga durata e come nella pratica clinica questi farmaci vengano utilizzati per periodi più prolungati^{17,22,23}. Tuttavia questa pratica è fortemente sconsigliata e anzi si raccomanda la sospensione graduale o intermittente del composto (concomitante alla somministrazione di CBT-insonnia o melatonina 2 mg PR) al fine di ridurre al minimo i fenomeni da sospensione^{17,22,23}. In conclusione, benzodiazepine ad azione breve-media e Z-drugs sono sconsigliati solamente nei trattamenti a breve termine (≤4 settimane) con particolari cautele circa la popolazione cui prescriberle^{17,22,23}.

Gli agonisti dei recettori della melatonina sono il ramelteon, un composto non disponibile in Italia, e la melatonina 2 mg a rilascio prolungato (RP), che dal 2013 in Italia è stata approvata per il trattamento dell’insonnia cronica in persone di età ≥55^{17,23}. Questa formulazione di melatonina ha dato vita a una nuova classe di ipnotici, mentre gli integratori alimentari a base di melatonina disponibili in Italia non ne contengono più di 1 mg, e spesso in queste formulazioni la si trova combinata con altri composti di cui non conosciamo l’efficacia clinica^{17,23}. La produzione di melatonina subisce una riduzione fisiologica dopo i 50 anni per cui la supplementazione orale con melatonina 2 mg RP, che mima la produzione fisiologica notturna di melatonina, va ad agire sui meccanismi fisiologici che regolano il sonno stesso con un’azione cronobiotica. I dati hanno sottolineato i benefici clinicamente rilevanti della melatonina 2 mg RP in relazione alla qualità del sonno e alla latenza di addormentamento, allo stato di vigilanza del mattino successivo^{17,23}. Gli autori hanno dimostrato che il trattamento con melatonina 2 mg RP fino a 3 mesi è ben tollerato e non determina effetti negativi su attività cognitive, memoria, stabilità posturale e struttura del sonno o effetti rebound, sintomi di astinenza o hangover, dipendenza, tolleranza, non creando problemi per la sicurezza in caso di terapia concomitante con antipertensivi, antidiabetici, ipolipemizzanti o antinfiammatori^{17,23}. Prescritta come farmaco di prima scelta nei pazienti con età superiore ai 55 anni, può essere somministrata fino a 13 settimane^{17,23}.

Bassi dosaggi di antidepressivi, in particolare amitriptilina e doxepina, sono stati utilizzati per decenni per il trattamento dell’insonnia in Italia e in tutta Europa. Tuttavia solo la doxepina, che non è disponibile in Italia, è consigliata per il trattamento dell’insonnia^{17,22,23}. Di recente il trazodone a bassi dosaggi (25-100 mg), che sfrutta il blocco dei recettori 5-HT_{2A}, dei recettori H₁ dell’istamina e dei recettori alfa₁, ha iniziato a essere consigliato nel trattamento dell’insonnia dell’anziano; tuttavia la durata del trattamento non dovrebbe superare le 4 settimane. Gli altri composti antidepressivi,

antistaminici, antipsicotici o regolatori dell’umore non hanno ricevuto al momento un supporto scientifico nel trattamento dell’insonnia^{17,22,23}. Anche i composti da banco non sono consigliati nel trattamento dell’insonnia poiché non vi sono studi a supporto o riguardanti il profilo degli effetti collaterali^{17,22,23} (Tabella 1 e Figura 1).

Tabella 1. Raccomandazioni per la valutazione e il trattamento dell’insonnia.

Valutazione
<ol style="list-style-type: none"> 1. I sintomi d’insonnia andrebbero sempre valutati nella pratica clinica, ponendo attivamente almeno una domanda: “soffri di disturbi del sonno?”. 2. Nel caso di sintomi, la valutazione dovrebbe comprendere non solo sintomi notturni (tipo, frequenza, durata), ma anche diurni (sonnolenza/stanchezza), le condizioni comorbide (psichiatriche/mediche) e lo stile di vita del paziente (ritmi lavorativi, scolastici, vita sociale, esposizione alla luce, alimentazione, esercizio fisico). 3. Qualora si sospettino altri disturbi del sonno, è consigliabile approfondire la valutazione tramite questionari <i>ad hoc</i> o inviando il paziente presso uno specialista di medicina del sonno (Albo AIMS, www.sonnomed.it).
Trattamento
<ol style="list-style-type: none"> 4. Se il paziente è affetto da insonnia cronica, con e senza comorbidità, il trattamento dovrebbe essere sempre impostato. 5. La terapia CBT-I dovrebbe essere il trattamento di prima scelta se disponibile, tuttavia scarsamente accessibile in Italia. 6. L’approccio farmacologico, tra le opzioni a disposizione in Italia, comprende gli agonisti dei recettori gabaergici-benzodiazepine breve/media emivita e Z-drugs, e agonisti dei recettori della melatonina, melatonina 2 mg rilascio prolungato (RP). 7. La scelta del farmaco dovrebbe basarsi su fattori diversi: il tipo di insonnia, l’età, le comorbidità, i potenziali effetti collaterali e la durata del trattamento. 8. La melatonina 2 mg RP dovrebbe essere di prima scelta nei pazienti di età ≥55 anni (durata di trattamento fino a 13 settimane). 9. L’uso di benzodiazepine, Z-drugs (in soggetti <65 anni) o antidepressivi sedativi è consigliato solo nel breve termine (≤4 settimane), previa valutazione di comorbidità e potenziali effetti collaterali, ed è consigliata una riduzione graduale monitorata. 10. L’uso di altri composti o di farmaci da banco non è consigliata perché non vi sono al momento dati sufficienti a sostegno della efficacia e il profilo degli effetti collaterali o è ampio o non è ancora ben conosciuto.

TRATTAMENTO DELL’INSONNIA AI TEMPI DELLA CoViD-19

Riguardo al trattamento dell’insonnia ai tempi della CoViD-19, le linee guida raccomandano alcune norme comportamentali per regolarizzare i ritmi circadiani e CBT-I ove possibile^{24,25}; il manuale per la somministrazione “self-help” del trattamento CBT-I è disponibile in italiano e comunque efficace^{17,22,23} e può essere consigliato al paziente. Per quanto riguarda i farmaci, le cautele nell’uso di ipnotici benzodiazepinici o Z-drugs riguardano una maggiore attenzione alle comorbidità mediche del paziente e alla durata del trattamento; se il trattamento non sembra essere di breve durata (≤4 settimane) è sconsigliato iniziare la terapia con questi farmaci^{24,25}. La terapia con melatonina 2 mg è da preferire

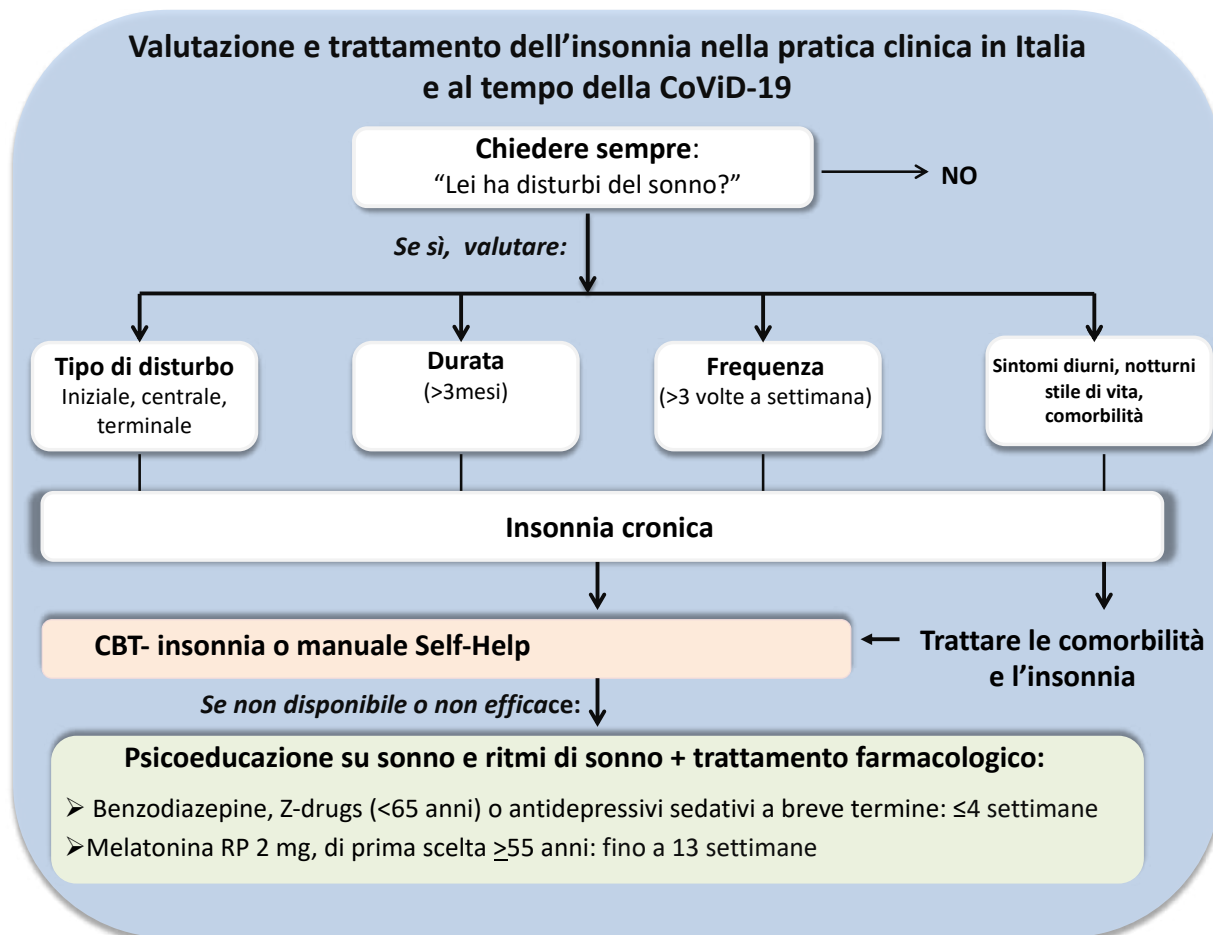


Figura 1. Valutazione e trattamento dell'insonnia durante la CoViD-19.

nei soggetti insonni ≥ 55 anni. Dati di letteratura riportano come l'ormone melatonina possa essere coinvolto anche in processi antiinfiammatori e antiossidanti, per cui ne è stato proposto il possibile utilizzo come adiuvante del trattamento del paziente CoViD^{26,27} (Tabella 2).

Tabella 2. Raccomandazioni. L'insonnia ai tempi della CoViD-19.

1. Il confinamento e l'evento stressante CoViD-19 hanno favorito un incremento di casi di insonnia ad andamento cronico per cui è necessario sempre valutare e trattare il disturbo nella pratica clinica.
2. Il trattamento dell'insonnia dovrebbe avvenire preferenzialmente con approcci comportamentali volti a regolarizzare i ritmi circadiani e lo stile di vita e con farmaci che non interferiscono con le funzioni respiratorie e con altre comorbidità mediche, che non incrementano il rischio di dipendenza e abuso, che una volta iniziati possono essere utilizzati anche nel più lungo termine.
3. Il trattamento con melatonina è stato proposto come potenzialmente utile anche per l'attività antiinfiammatoria e antiossidante della melatonina.

Raccomandazioni congiunte di cinque società scientifiche italiane: Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINF), Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS), Società Italiana di Psichia-

tria di Liaison e Consultazione (SIPC), Società Italiana di Medicina Psicosomatica (SIMP), Alta Scuola Italiana per la Lotta allo Stigma (ASILS).

Contributi degli autori: LN, LP e RM si sono occupati della ricerca nella letteratura scientifica e hanno ultimato l'articolo. Tutti gli autori hanno contribuito all'articolo e approvato la versione presentata.

Ringraziamenti: ringraziamo per il supporto la Società Italiana di Medicina Psicosomatica (SIMP).

Conflitto di interessi: Eugenio Aguglia ha collaborato con: Angelini, Ludbeck, Otsuka, Janssen, Fidia, Doc generici; Roberto Brugnoli ha collaborato con: Otsuka, Lundbeck, Angelini, Fidia, Janssen; Giuseppe Plazzi è consulenze per Jazz pharmaceutical, UCB Europe, Idorsa, Bioproject, Takeda. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Lugaresi E, Cirignotta, Zucconi M, Mondini S, Lenzi PL, Cocagna G. Good and poor sleepers: an epidemiological survey of the San Marino population. In: Guilleminault C, Lugaresi E, (eds.). Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long term evolution. New York: Raven Press, 1983.

Valutazione e trattamento dell'insonnia nella pratica clinica e ai tempi di CoViD-19 in Italia

2. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med* 2002; 3: 115-20.
3. Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F, et al., on behalf of the Studio Morfeo Committee. Studio Morfeo: insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 2004; 5: 67-75.
4. 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 Investig* 2005; 525: 745-64.
5. Leger D, Poursain B. An international survey of insomnia: under-recognition and under-treatment of a polysymptomatic condition. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1785-92.
6. Proserpio P, Arnaldi D, Biggio G, et al. Insomnia in primary care: a survey conducted on the Italian population older than 50 years. Results from the Sonno e Salute study. *J Sleep Res* 2018; 27: 412-3.
7. Franceschini C, Musetti A, Zenesini C, et al. Poor quality of sleep and its consequences on mental health during COVID-19 lockdown in Italy. *Front Psychol* 2020, in press.
8. American Psychiatric Association. *Sleep-Wake Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
9. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
10. Irwin MR. Sleep and infectious disease risk. *Sleep* 2012; 35: 1025-6.
11. Palagini L, Bruno R, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 2409.
12. Pompili M, Innamorati M, Forte A, et al. Insomnia as a predictor of high-lethality suicide attempts. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 1311-6.
13. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019; 43: 96-105.
14. Granella F, Spaggiari MC, Parrino L, Terzano MG. Insomnia e uso di ipnoinducanti: studio epidemiologico sulla popolazione italiana. In: Di Perri R, Raffaele M, Silvestri R, Smirne S (eds). *Il Sonno in Italia, 1994*. Milano: Poletto Editore, 1995.
15. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19, 30 luglio 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/37DKbaW> [ultimo accesso 4 dicembre 2020].
16. IQVIA Italia. Rapporto sull'uso degli ipnotici, luglio 2020.
17. Palagini L, Manni R, Aguglia E, et al. Expert Opinions and Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Insomnia in Clinical Practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies. *Front Psychiatry* 2020; 11: 558.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6: 1000097.
19. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method. User's manual. Arlington, VA: Rand Publishing, 2001.
20. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015; 14: 547-58.
21. Palagini L, Manni R. *Misurare il sonno*. Torino: Minerva Medica, 2016.
22. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.
23. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol* 2019; 33: 923-47.
24. Altena E, Baglioni C, Espie CA, et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res* 2020; 29: e13052.
25. Bei B, Rajaratnam S, Drummond S, Manber R. Sleeping tips when staying indoors during isolation period. Disponibile su: <https://bit.ly/39DW0Rj> [ultimo accesso 4 dicembre 2020].
26. Espie CA. *Superare l'insonnia. Come dormire meglio con la terapia cognitivo-comportamentale, un metodo self help*. Roma: Erickson, 2018.
27. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol* 2020; 39: 153-62.
28. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250: 117583.