

Ottimizzazione della gestione dell'insonnia negli anziani

Supportata da una sovvenzione indipendente concessa da Idorsia



Pubblico di destinazione

Questa attività è rivolta a medici di medicina generale, psichiatri, neurologi e infermieri professionisti.

Obiettivo dichiarato

L'obiettivo dell'attività consiste nel mettere i partecipanti in grado di personalizzare meglio il trattamento dell'insonnia nei pazienti anziani.

Obiettivi formativi

Al termine di questa attività, i partecipanti:

Acquisiranno conoscenze sui seguenti argomenti:

- Impatto dell'invecchiamento sul sonno.

Avranno acquisito una maggiore competenza per

- selezionare l'approccio al trattamento ottimale dei pazienti anziani con insonnia.



Ruth Benca, MD, PhD

Professoressa e Responsabile
Dipartimento di Psichiatria e Medicina comportamentale
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina



Richard Schwab, MD

Responsabile, Divisione di Medicina del sonno
Professore di Medicina
Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Medscape
EDUCATION

Ottimizzazione della gestione dell'insonnia negli anziani

MODERATORE

Ruth Benca, MD, PhD
Professoressa e Responsabile
Dipartimento di Psichiatria
e Medicina comportamentale
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

DOCENTE

Richard Schwab, MD
Responsabile, Divisione
di Medicina del sonno
Professore di Medicina
Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Ruth Benca, MD, PhD: Salve, io sono la dottoressa Ruth Benca, professoressa e responsabile del Dipartimento di Psichiatria e Medicina comportamentale presso la Wake Forest School of Medicine, a Winston-Salem, North Carolina. Benvenuti a questo programma intitolato "Ottimizzazione della gestione dell'insonnia negli anziani". Con me oggi c'è il dottor Richard Schwab, responsabile della Divisione di Medicina del sonno presso la Perelman School of Medicine, a Philadelphia, Pennsylvania. Benvenuto, dottor Schwab.

Richard Schwab, MD: Grazie. Benvenuti.

Introduzione



Patel D, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:1017-1024.

- Fino al 50% degli adulti in età avanzata si lamenta di avere difficoltà ad addormentarsi o a restare addormentato.
- La prevalenza dell'insonnia è superiore negli individui in età avanzata rispetto a quelli più giovani.
- La prevalenza dei sintomi dell'insonnia varia dal 30% fino a quasi il 50% negli anziani.
 - La prevalenza del disturbo dell'insonnia varia dal 12 al 20%.

Dr Benca: Per iniziare, ritengo sia importante esaminare alcune statistiche relative ai problemi del sonno negli adulti in età avanzata. È veramente uno dei problemi più comuni che incontriamo nella pratica clinica. E si stima che fino alla metà degli adulti in età avanzata lamenterà problemi ad addormentarsi o a restare addormentati. Ovviamente, sappiamo che la prevalenza dell'insonnia è superiore nelle persone in età avanzata rispetto a quelle più giovani, soprattutto in quelle con problemi medici multipli.

Quindi, la prevalenza dei sintomi dell'insonnia negli anziani, a seconda dello studio che si legge, può variare dal 30 al 50%. Tuttavia, la prevalenza del disturbo dell'insonnia è leggermente inferiore, sebbene sia comunque piuttosto elevata: si aggira tra il 12 e il 20%.

Introduzione



Patel D, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:1017-1024.

- Il disturbo dell'insonnia è definito come
 - difficoltà ad addormentarsi o a restare addormentati, e/o svegliarsi più presto del voluto.
 - La conseguenza è una compromissione del funzionamento nelle ore diurne.
 - Si verifica almeno 3 volte a settimana, per almeno 3 mesi.

E, solo per ricapitolare per tutti, l'insonnia è un disturbo definito dalla difficoltà ad addormentarsi o a restare addormentati, oppure dallo svegliarsi prima di quando si vorrebbe, con insoddisfazione riguardo alla quantità o alla qualità del sonno. Inoltre, il problema del sonno deve tradursi in una certa compromissione del funzionamento diurno, per esempio dell'umore, della concentrazione, dell'andare d'accordo con gli altri e quant'altro. E questi sintomi devono manifestarsi almeno 3 volte a settimana per almeno 3 mesi per essere considerati un disturbo di insonnia.

Quindi, Richard, raccontaci qualcosa di più riguardo al modo in cui il sonno varia con l'età e a come tali variazioni del sonno durante l'invecchiamento possono contribuire ai problemi clinici che osserviamo.

Variazioni del sonno con l'età

- L'invecchiamento è associato a
 - Una ridotta capacità di mantenere il sonno, con aumento del numero e della durata dei risvegli notturni
 - Una riduzione della durata del sonno notturno e del sonno profondo (sonno a onde lente e REM)
- Banca dati SIESTA
 - Adulti sani di età compresa tra 20 e 90 anni senza problemi del sonno presentano una riduzione del tempo totale di sonno di circa 8 minuti per decennio negli uomini e 10 minuti per decennio nelle donne
- I ritmi circadiani divengono meno efficaci con l'invecchiamento
 - Sono presenti un anticipo della sincronizzazione circadiana, una riduzione dell'ampiezza circadiana e una ridotta capacità di adeguamento alle variazioni nelle fasi dei ritmi circadiani
 - Può manifestarsi per un declino progressivo delle funzioni del nucleo soprachiasmatico
- Variazione della quantità e degli schemi della secrezione di ormoni correlati al sonno: riduzione della secrezione notturna di melatonina e TSH, e aumento del cortisolo

REM, rapidi movimenti oculari; TSH, ormone tireostimolante.
Li J, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:1-11.

Dr Schwab: Allora, con l'invecchiamento la quantità di sonno si riduce. In particolare, si perde sonno delta, o sonno a onde lente, e anche un po' di sonno con rapidi movimenti oculari (REM). Inoltre, i risvegli notturni aumentano. Questa combinazione non è positiva per il sonno. La banca dati SIESTA ha esaminato adulti sani senza alcun problema del sonno di età compresa tra 20 e 90 anni. E, in generale, è stata osservata una riduzione della quantità di sonno di circa 8 minuti per decennio negli uomini e 10 minuti per decennio nelle donne. Inoltre, con l'invecchiamento i ritmi circadiani iniziano a presentare anomalie e divengono meno efficaci. Presentano tipicamente un anticipo della sincronizzazione circadiana e una riduzione dell'ampiezza circadiana. E, in generale, si hanno maggiori difficoltà ad adeguarsi alle variazioni dei ritmi circadiani; per esempio, in caso di un volo intercontinentale, diviene semplicemente più difficoltoso. Le funzioni del nucleo soprachiasmatico declinano progressivamente. E poi vi sono anche alcune variazioni ormonali: si osservano una riduzione dei livelli notturni di melatonina e ormone tireostimolante, e un aumento del cortisolo.

Dr Benca: Quindi, sembra che molti altri fattori contribuiscano ai problemi del sonno negli adulti in età avanzata, a differenza di alcune cause di insonnia che osserviamo nelle persone più giovani.

In che modo la menopausa influisce sul sonno?

Perturbazioni del sonno ^[a]	Variazioni negli ormoni della riproduzione ^[b]	Vampate di calore e sudorazione ^[b]
<ul style="list-style-type: none">▪ Segnalate dal 40-60% delle donne in menopausa▪ I risvegli notturni sono uno dei sintomi più fastidiosi	<ul style="list-style-type: none">▪ Associate alla difficoltà ad addormentarsi e restare addormentati▪ Riduzione dei livelli di estradiolo▪ Aumento dei livelli di FSH	<ul style="list-style-type: none">▪ Costantemente associate a una scarsa qualità del sonno autoriferita e all'insonnia cronica

FSH, ormone follicolostimolante.
a. Baker FC, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:443-456; b. Li J, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:1-11.

Pertanto, su questa falsariga, in che modo la menopausa influisce sul sonno? Sappiamo bene che le donne, soprattutto durante la transizione menopausale, hanno molti problemi del sonno.

Dr Schwab: Esatto. La menopausa causa parecchi problemi alle donne. Durante la menopausa presentano un maggior numero di risvegli notturni, che possono essere sintomi particolarmente fastidiosi. Una percentuale tra il 40 e il 60% delle donne in menopausa lamenta difficoltà a dormire. Si osservano variazioni sia durante la transizione menopausale sia nella fase postmenopausale: i livelli di estradiolo si riducono, i livelli di FSH aumentano, vi sono variazioni degli ormoni della riproduzione, le segnalazioni di difficoltà ad addormentarsi o a restare addormentate aumentano. E forse la questione più problematica è quella delle vampate di calore e della sudorazione, che sono costantemente associate a una scarsa qualità del sonno autoriferita e all'insonnia cronica. Quindi, durante la menopausa, indipendentemente dal fatto che sia la fase pre-, peri- o postmenopausale, le donne hanno difficoltà a dormire.

Alterazioni neurodegenerative e sonno

Disfunzione del sonno

- Contribuisce alla gravità e alla progressione della neurodegenerazione
- Altamente prevalente in tutte le patologie neurodegenerative, nonché predittiva di queste ultime

Disturbi del sonno e disturbi neurodegenerativi

- L'OSA e l'insonnia sono associate a un maggior rischio di malattia di Alzheimer
- Nei pazienti con demenza, il sonno e i relativi ritmi sono più disturbati rispetto a quelli degli anziani senza demenza

Privazione e perturbazione del sonno

Determina deficit dell'attenzione, delle funzioni esecutive e della velocità di elaborazione

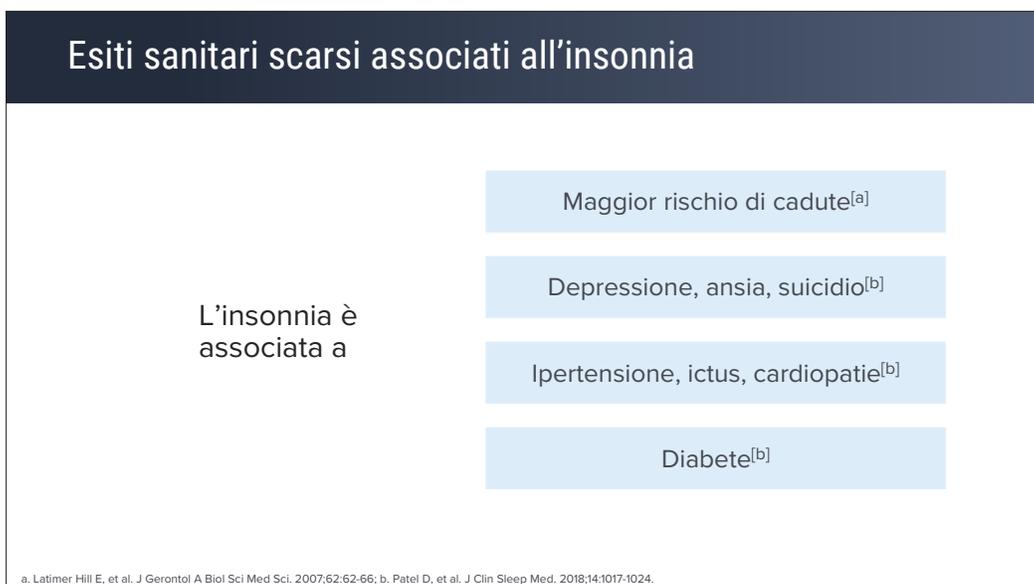
Sonno a onde lente

Importante per l'eliminazione dal cervello delle proteine amiloide e Tau, coinvolte nella malattia di Alzheimer

OSA, apnea ostruttiva del sonno.
Voysey ZJ, et al. Neurotherapeutics. 2021;18:202-216.

Ruth, può illustrare il modo in cui le perturbazioni e i disturbi del sonno sono in relazione con il declino cognitivo e la demenza correlati all'età?

Dr Benca: Questa è un'altra preoccupazione maggiore, ultimamente, dato che stiamo iniziando a riconoscere la relazione tra svariati problemi e disturbi del sonno e un maggior rischio di demenza. È noto che le persone affette da demenza, che si tratti della malattia di Alzheimer, di una demenza vascolare o di altre forme di demenza, presentano parecchi problemi del sonno. Inoltre, ora stiamo iniziando a riconoscere che l'insonnia è un fattore di rischio della malattia di Alzheimer ed è abbastanza specifica per un maggior rischio di Alzheimer rispetto ad altri tipi di demenza. Naturalmente, lei ha già descritto le variazioni del sonno che si verificano con il normale invecchiamento, ma tali variazioni sono anche peggiori nei soggetti con deficit cognitivi o demenza lievi; il loro sonno è persino più disturbato. I loro ritmi circadiani sono più perturbati rispetto a quelli degli anziani non affetti da demenza. Quindi, le evidenze suggeriscono realmente che la disfunzione del sonno possa contribuire alla gravità e alla progressione della neurodegenerazione. E stiamo anche iniziando a comprendere qualcosa del motivo, ovvero che il sonno, soprattutto il sonno profondo, a onde lente, è notoriamente importante per l'eliminazione delle proteine amiloide e Tau, che sono coinvolte nella patogenesi della malattia di Alzheimer.



Dr Schwab: Ruth, può presentare i rischi sanitari associati all'insonnia? Che sono moltissimi.

Dr Benca: Innanzitutto, le persone che soffrono di insonnia, soprattutto gli anziani con insonnia, sono a maggior rischio di cadute. Noi siamo sempre preoccupati di prescrivere ai pazienti un sonnifero che potrebbe farli cadere, ma l'insonnia costituisce di per sé un fattore di rischio delle cadute. Come nelle persone più giovani, nei pazienti anziani l'insonnia è un fattore di rischio della depressione, di nuova insorgenza o recidivante. È un fattore di rischio dell'ansia e del suicidio. Le persone con insonnia presentano un aumento dell'ideazione e del comportamento suicidari, nonché un aumento dei suicidi compiuti, cosa che ora è importante tenere a mente perché attualmente in questo Paese è in corso un'epidemia di suicidi. Infine, è stato dimostrato che, in generale, l'insonnia cronica negli adulti è un fattore di rischio per ipertensione, ictus, cardiopatie e diabete. E negli adulti in età avanzata l'insonnia è un fattore di rischio maggiore di morte prematura. Quindi, è realmente un problema potenzialmente grave.

Richard, considerando quanto è problematica l'insonnia negli adulti in età avanzata e alcuni dei significativi rischi sanitari ad essa associati, come dovremmo affrontare il trattamento dell'insonnia nei nostri pazienti anziani?



Dr Schwab: L'American College of Physicians raccomanda il trattamento non farmacologico come terapia di prima linea per l'insonnia cronica. Quindi, non la farmacoterapia, bensì la terapia cognitivo-comportamentale o la terapia breve. Queste possono essere effettuate tramite internet o personalmente da un professionista. Tuttavia, il trattamento principale dovrebbe essere la terapia cognitivo-comportamentale. Se questa non ha effetto, si può considerare la terapia farmacologica. Per quest'ultima si deve porre attenzione a molti fattori. Mi riferisco ai fattori correlati ai farmaci, quali il meccanismo d'azione, l'emivita, gli effetti residui e gli eventi avversi, tutti importanti qui. Oltre ai fattori correlati ai farmaci vi sono poi i fattori correlati ai pazienti. Qual è l'età del paziente? Presenta una comorbilità? Presenta insufficienza renale? È sotto terapia e, in questo caso, è possibile un'interazione tra farmaci? Infine, vi sono i fattori correlati all'insonnia. Si tratta di un'insonnia dell'addormentamento o del mantenimento del sonno? Da quanto tempo è presente? Quali sono le tempistiche dell'assunzione del farmaco? Questi sono tutti fattori importanti.

Docente esperto
Dottor Benca

“

Ritengo che molte persone commettano l'errore di pensare che fornire ai pazienti istruzioni per l'igiene del sonno possa risolvere la loro insonnia.

”

“Sebbene questo sia un importante punto di partenza, **la terapia cognitivo-comportamentale va ben oltre.**”

Dr Benca: Sì, ritengo siano elementi rilevanti. Un paio di cose. Desidero rimarcare che la terapia cognitivo-comportamentale non coincide con l'igiene del sonno. Ritengo che molte persone commettano l'errore di pensare che semplicemente fornire ai pazienti istruzioni per l'igiene del sonno possa risolvere la loro insonnia. Sebbene questo sia un importante punto di partenza, la terapia cognitivo-comportamentale va realmente ben oltre.

Criteri AGS Beers – Uso potenzialmente inadeguato di farmaci per il trattamento dell'insonnia negli adulti in età avanzata	
Farmaco	Motivo della giustificazione
Benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> Maggiore sensibilità alle benzodiazepine e ridotto metabolismo degli agenti a lunga durata d'azione Tutte le benzodiazepine aumentano il rischio di insufficienza cognitiva, delirium, cadute, fratture e incidenti stradali
Ipnotici non benzodiazepinici, agonisti del recettore delle benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> I BZRA presentano eventi avversi simili a quelli delle benzodiazepine (ad es., delirium, cadute e fratture), aumento delle visite in PS/dei ricoveri, incidenti stradali e un minimo miglioramento della latenza e della durata del sonno.
Eszopiclone, zaleplon e zolpidem ^[b]	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunta di un'avvertenza in casella alle informazioni prescrittive, relativa alla possibilità di comportamenti del sonno complessi Sonnambulismo, sonno alla guida e svolgimento di altre attività mentre non si è completamente svegli
Agenti OTC, antistaminici di prima generazione (difendramina o doxilamina) ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> Altamente anticolinergici: clearance ridotta in età avanzata e sviluppo di assuefazione quando usati come ipnotici Rischio di stato confusionale, secchezza della bocca, stipsi e altri effetti o tossicità di tipi anticolinergico

AGS, American Geriatric Society; BZRA, agonista del recettore delle benzodiazepine; OTC, da banco; PS, pronto soccorso.
 *Raccomandazione: evitare; qualità delle evidenze: moderata; forza della raccomandazione: forte. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Ultimo accesso 4 agosto 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

Ed ora, pensando alla terapia farmacologica, quali sono le opzioni per gli adulti in età avanzata? Tenendo presenti le raccomandazioni relative agli ipnotici dei criteri Beers dell'American Geriatric Society.

Dr Schwab: Sì, vi sono molti problemi correlati agli ipnotici. Gli anziani hanno una maggiore sensibilità e un ridotto metabolismo delle benzodiazepine, quindi queste non sono ottimali. Credo che alla gran parte dei partecipanti a questa attività sia già noto che le benzodiazepine aumentano il rischio di deficit cognitivi, delirium, cadute, fratture e incidenti stradali. Pertanto, le benzodiazepine non sono una scelta ottimale.

Criteri AGS Beers – Uso potenzialmente inadeguato di farmaci per il trattamento dell'insonnia negli adulti in età avanzata	
Farmaco	Motivo della giustificazione
Benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> Maggiore sensibilità alle benzodiazepine e ridotto metabolismo degli agenti a lunga durata d'azione Tutte le benzodiazepine aumentano il rischio di insufficienza cognitiva, delirium, cadute, fratture e incidenti stradali
Ipnotici non benzodiazepinici, agonisti del recettore delle benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> I BZRA presentano eventi avversi simili a quelli delle benzodiazepine (ad es., delirium, cadute e fratture), aumento delle visite in PS/dei ricoveri, incidenti stradali e un minimo miglioramento della latenza e della durata del sonno.
Eszopiclone, zaleplon e zolpidem ^[b]	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunta di un'avvertenza in casella alle informazioni prescrittive, relativa alla possibilità di comportamenti del sonno complessi Sonnambulismo, sonno alla guida e svolgimento di altre attività mentre non si è completamente svegli
Agenti OTC, antistaminici di prima generazione (difendramina o doxilamina) ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> Altamente anticolinergici: clearance ridotta in età avanzata e sviluppo di assuefazione quando usati come ipnotici Rischio di stato confusionale, secchezza della bocca, stipsi e altri effetti o tossicità di tipi anticolinergico

AGS, American Geriatric Society; BZRA, agonista del recettore delle benzodiazepine; OTC, da banco; PS, pronto soccorso.
 *Raccomandazione: evitare; qualità delle evidenze: moderata; forza della raccomandazione: forte. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Ultimo accesso 4 agosto 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

Anche i farmaci non benzodiazepinici pongono problemi simili a quelli delle benzodiazepine. Ancora una volta, abbiamo delirium, cadute, fratture, aumento delle visite al pronto soccorso, ricoveri e incidenti stradali. Quindi vi sono molti problemi correlati all'uso di questi tipi di farmaci per l'insonnia negli anziani.

Criteri AGS Beers – Uso potenzialmente inadeguato di farmaci per il trattamento dell'insonnia negli adulti in età avanzata	
Farmaco	Motivo della giustificazione
Benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> Maggiore sensibilità alle benzodiazepine e ridotto metabolismo degli agenti a lunga durata d'azione Tutte le benzodiazepine aumentano il rischio di insufficienza cognitiva, delirium, cadute, fratture e incidenti stradali
Ipnotici non benzodiazepinici, agonisti del recettore delle benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> I BZRA presentano eventi avversi simili a quelli delle benzodiazepine (ad es., delirium, cadute e fratture), aumento delle visite in PS/dei ricoveri, incidenti stradali e un minimo miglioramento della latenza e della durata del sonno.
Eszopiclone, zaleplon e zolpidem ^[b]	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunta di un'avvertenza in casella alle informazioni prescrittive, relativa alla possibilità di comportamenti del sonno complessi Sonnambulismo, sonno alla guida e svolgimento di altre attività mentre non si è completamente svegli
Agenti OTC, antistaminici di prima generazione (difenidramina o doxilamina) ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> Altamente anticolinergici: clearance ridotta in età avanzata e sviluppo di assuefazione quando usati come ipnotici Rischio di stato confusionale, secchezza della bocca, stipsi e altri effetti o tossicità di tipi anticolinergico

AGS, American Geriatric Society; BZRA, agonista del recettore delle benzodiazepine; OTC, da banco; PS, pronto soccorso.
 *Raccomandazione: evitare; qualità delle evidenze: moderata; forza della raccomandazione: forte. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Ultimo accesso 4 agosto 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

E poi, alcuni di questi farmaci presentano un'avvertenza in casella, che include il sonnambulismo, il sonno alla guida, l'inviare messaggi o il cucinare nel sonno; cose molto strane che accadono.

Dr Benca: E questo non solo nelle persone anziane?

Dr Schwab: Sì, questo vale per tutti, ma molte di quelle persone sono pazienti in terapia con più farmaci. Tipicamente, probabilmente non si vedrà un paziente in terapia con soli ipnotici. Ma nei pazienti con patologie pre-esistenti o in terapia con più farmaci si deve realmente preoccuparsi di questi comportamenti complessi nel sonno. E si devono porre domande al riguardo.

Criteri AGS Beers – Uso potenzialmente inadeguato di farmaci per il trattamento dell'insonnia negli adulti in età avanzata	
Farmaco	Motivo della giustificazione
Benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maggiore sensibilità alle benzodiazepine e ridotto metabolismo degli agenti a lunga durata d'azione ▪ Tutte le benzodiazepine aumentano il rischio di insufficienza cognitiva, delirium, cadute, fratture e incidenti stradali
Ipnotici non benzodiazepinici, agonisti del recettore delle benzodiazepine ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I BZRA presentano eventi avversi simili a quelli delle benzodiazepine (ad es., delirium, cadute e fratture), aumento delle visite in PS/dei ricoveri, incidenti stradali e un minimo miglioramento della latenza e della durata del sonno.
Eszopiclone, zaleplon e zolpidem ^[b]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aggiunta di un'avvertenza in casella alle informazioni prescrittive, relativa alla possibilità di comportamenti del sonno complessi ▪ Sonnambulismo, sonno alla guida e svolgimento di altre attività mentre non si è completamente svegli
Agenti OTC, antistaminici di prima generazione (difenidramina o doxilamina) ^[a]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altamente anticolinergici: clearance ridotta in età avanzata e sviluppo di assuefazione quando usati come ipnotici ▪ Rischio di stato confusionale, secchezza della bocca, stipsi e altri effetti o tossicità di tipi anticolinergico

AGS, American Geriatric Society; BZRA, agonista del recettore delle benzodiazepine; OTC, da banco; PS, pronto soccorso.
 *Raccomandazione: evitare; qualità delle evidenze: moderata; forza della raccomandazione: forte. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Ultimo accesso 4 agosto 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

Poi vi sono i farmaci da banco, che costituiscono davvero una preoccupazione, dato che si ottengono facilmente e non c'è controllo. Solitamente si tratta degli antistaminici, che sono altamente anticolinergici. Oltre a venire eliminati più lentamente in età avanzata, provocano assuefazione, stipsi e secchezza della bocca. Quindi, non raccomandiamo nemmeno questi. Un altro problema è che non ci piace l'alcol. Anche l'alcol perturba il sonno. Ed è pertanto una pessima scelta.

Dr Benca: Visti tutti questi problemi con molti dei popolari agenti da banco e da prescrizione, quali trattamenti dovremmo prendere in considerazione per gli adulti in età avanzata?

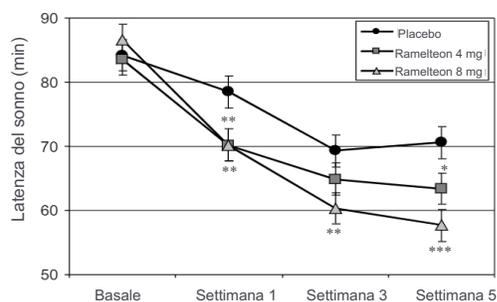
Ramelteon negli anziani

- Tra i primi farmaci valutati negli anziani si annovera l'antagonista del recettore della melatonina ramelteon^[a]
 - È mirato all'insonnia dell'addormentamento
 - Dose tipica: 8 mg da assumere 30 minuti prima di coricarsi
- Sperimentazione randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo^[b]
- Pazienti (età ≥ 65 anni; n = 829) con insonnia cronica^[b]
- Sono stati assunti ramelteon 4 mg, ramelteon 8 mg o placebo ogni sera per 5 settimane^[b]
- L'efficacia primaria consisteva nella latenza del sonno alla settimana 1, l'efficacia sostenuta è stata valutata alle settimane 3 e 5^[b]

a. Ramelteon [P]. Approved 2005. Modificato nel dicembre 2018; b. Roth T, et al. Sleep Med. 2006;7:312-318.

Dr Schwab: Questa è una bella domanda, per la quale non credo che abbiamo una bella risposta. Tuttavia, si può discutere di qualche farmaco al riguardo. Il primo è l'agonista del recettore della melatonina ramelteon. È mirato principalmente all'insonnia dell'addormentamento. La dose tipica è di 8 mg, 30 minuti prima di coricarsi. È un farmaco relativamente sicuro. È stata condotta una sperimentazione randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, su uomini e donne di età superiore a 65 anni. Il numero di partecipanti era relativamente ampio, 829 soggetti con insonnia cronica. Il farmaco in esame era ramelteon, alle dosi di 4 e 8 mg, rispetto al placebo, ed è stato assunto ogni sera per 5 settimane. Gli esiti primari erano la latenza del sonno alla settimana 1 e poi l'efficacia sostenuta, valutata alle settimane 3 e 5.

Ramelteon negli anziani (cont.)



Confronti tra le dosi di placebo e ramelteon * $P \leq 0,050$; ** $P \leq 0,010$; *** $P \leq 0,001$.
Roth T, et al. Sleep Med. 2006;7:312-318.

L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra i gruppi di trattamento; la maggior parte era di grado lieve o moderato

E cosa ha dimostrato la sperimentazione? Entrambe le dosi di ramelteon hanno prodotto una riduzione statisticamente significativa della latenza del sonno rispetto al placebo. È stata osservata una ridotta latenza del sonno alla settimana 3 con la dose di ramelteon da 8 mg. E alla settimana 5 con le dosi di ramelteon da 4 mg e 8 mg. Non si sono realmente manifestati molti eventi avversi ed erano tutti di grado da lieve a moderato.

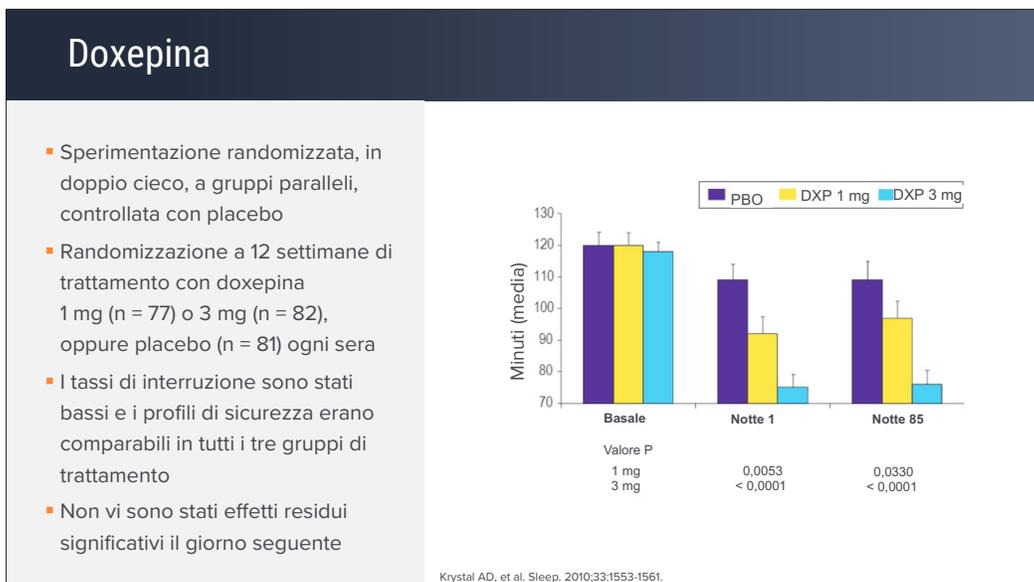
Dr Benca: È un farmaco abbastanza sicuro, ma solo per i problemi dell'addormentamento. Quindi, quali altre opzioni abbiamo?

Doxepina

- Antagonista del recettore H1 dell'istamina
 - L'istamina è un neurotrasmettitore che promuove la veglia
 - La doxepina è mirata all'insonnia del mantenimento del sonno
 - La dose approvata per l'insonnia è di 3-6 mg
 - È importante essere consapevoli del fatto che dosi più alte hanno forti effetti anticolinergici e possono essere associate all'ipertensione ortostatica

Doxepin [PI]. Approvato 1969. Modificato 17 marzo 2010.

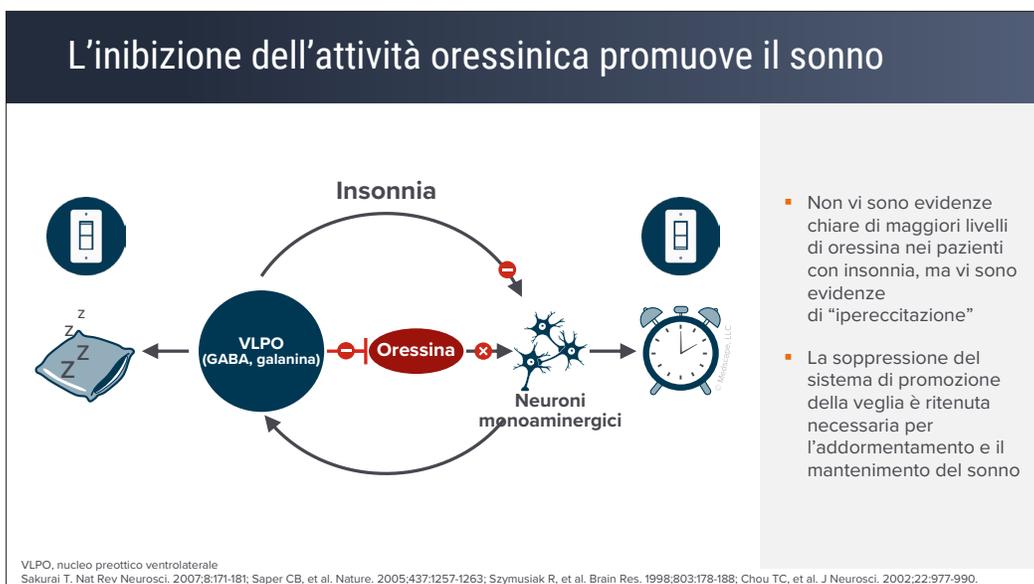
Dr Schwab: Esatto. Dunque, quello era un farmaco sicuro ed è mirato all'addormentamento. Possiamo usare la doxepina, che è un neurotrasmettitore antistaminico inibitore del sistema promotore della veglia. Questa è maggiormente impiegata per il mantenimento del sonno. La dose tipica approvata per l'insonnia è di 3-6 mg. A dosi superiori ci si deve preoccupare degli effetti anticolinergici.



Di nuovo, è stata condotta una sperimentazione randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo. I pazienti sono stati randomizzati a un trattamento ogni sera per 12 settimane con un anticolinergico alla dose di 1 mg o 3 mg, oppure con placebo. E, rispetto al placebo, l'anticolinergico alla dose di 3 mg ha dimostrato miglioramenti nel numero di risvegli dopo l'addormentamento nella prima metà della notte (che costituiva l'endpoint primario), del tempo di sonno totale, dell'efficienza del sonno in generale, dell'efficienza del sonno nell'ultimo quarto della notte e nell'efficienza del sonno a 8 ore. Quindi ha avuto effetti abbastanza buoni. I tassi di interruzione sono stati bassi. I profili di sicurezza erano comparabili nei tre gruppi. E non vi sono stati molti effetti residui il giorno successivo, che è veramente importante.

Dr Benca: Ovviamente, la doxepina è un antidepressivo, ma la dose è talmente bassa che probabilmente non avrà molto effetto sulla depressione.

Dr Schwab: Esatto. Non influirà sulla depressione, è una dose molto bassa. In questo caso non deve essere considerata un antidepressivo, bensì un farmaco per l'insonnia.



Ruth, può discutere il modo in cui l'inibizione dell'oressina influisce sul sonno e l'uso degli antagonisti del recettore duale dell'oressina (DORA) negli adulti in età avanzata?

Dr Benca: Okay. I DORA sono la più recente classe di farmaci approvati per il trattamento dell'insonnia. DORA sta per "antagonista del recettore duale dell'oressina". L'oressina è un neuropeptide realmente importante per il mantenimento dello stato di veglia. Il disturbo narcolessia, in cui i pazienti non sono in grado di restare svegli, è dovuto a un deficit di oressina. Quindi, l'oressina è ciò che ci consente di restare svegli. Non vi sono evidenze chiare di maggiori livelli di oressina nei pazienti con insonnia, sebbene vi siano alcune segnalazioni di un suo possibile lieve aumento nei cervelli di persone affette da malattia di Alzheimer. Sono comunque necessari altri dati. Tuttavia, vi sono evidenze del fatto che le persone con insonnia sono in stato di ipereccitazione. In altre parole, i loro sistemi della veglia non si disattivano e ciò interferisce con la loro capacità di dormire. Sappiamo che, per dormire normalmente, la soppressione del sistema promotore della veglia è realmente necessaria affinché si verifichino l'addormentamento e il mantenimento del sonno. Quindi, il punto dei DORA è: vediamo se possiamo disattivare il sistema della veglia e se ciò consentirà di dormire.

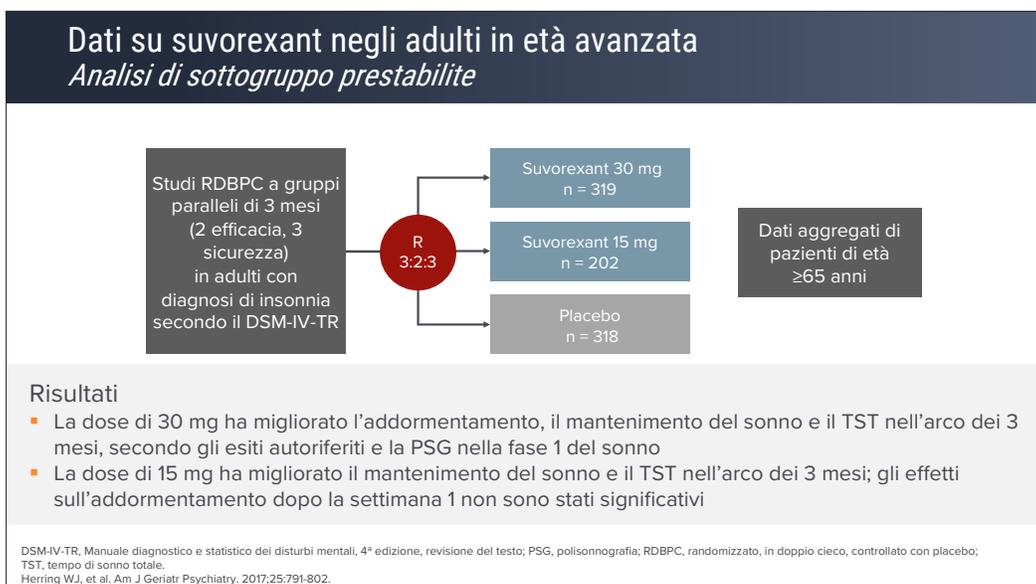
Classe di agenti DORA <i>Farmacologia</i>				
Nome del DORA	Tipo	Recettore/i	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Suvorexant ^[a]	DORA	OX ₁ R, OX ₂ R	2 (intervallo: 30 min-6 h)	~ 15
Lemborexant ^[b]	DORA	OX ₁ R, OX ₂ R	1-3	17-19
Daridorexant ^[c]	DORA	OX ₁ R, OX ₂ R	1-2	~ 8

■ La $t_{1/2}$ costituisce una differenza fondamentale tra i DORA
■ Daridorexant è stato concepito con una $t_{1/2}$ breve^[c]

DORA, antagonista del recettore duale dell'oressina; $t_{1/2}$, emivita di eliminazione; T_{max} , tempo alla concentrazione massima nel plasma.
 a. Suvorexant [P]. Approvato 2014. Modificato agosto 2014; b. Lemborexant [P]. Approvato 2019. Rivisto marzo 2022.
 c. Berger B, et al. Clin Transl Sci. 2021;14:2132-2138.

Attualmente, negli Stati Uniti sono stati approvati tre DORA per il trattamento dell'insonnia: suvorexant, lemborexant e il più recente daridorexant. Come si può vedere, hanno un'emivita abbastanza più lunga e questo è il motivo per cui sono efficaci sia per l'addormentamento sia per il mantenimento del sonno.

Richard, può dirci qualcosa di più riguardo ad alcuni dei dati ottenuti negli studi di suvorexant e lemborexant? In particolare, quelli condotti su adulti in età avanzata o soggetti con deficit cognitivi?



Dr Schwab: Sì, questi farmaci sono stati usati in pazienti con deficit cognitivi e adulti in età avanzata. Il primo studio ha valutato suvorexant. Si trattava di un'analisi di sottogruppo dei dati aggregati di 3 mesi provenienti da due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli. I partecipanti erano anziani e hanno usato suvorexant alla dose di 30 mg o 15 mg rispetto al placebo. Lo studio ha riscontrato che la dose di suvorexant di 30 mg ha migliorato l'addormentamento, il mantenimento del sonno e il tempo di sonno totale nel corso dei 3 mesi, secondo gli esiti autoriferiti. E alla polisonnografia, almeno in termini di fase 1 del sonno. La dose di 15 mg ha migliorato il mantenimento del sonno e il tempo di sonno totale nel corso dei 3 mesi. L'effetto sull'addormentamento non è stato significativo dopo la settimana 1.

Dati su suvorexant negli adulti in età avanzata

Analisi di sottogruppo prestabilite (cont.)

- Gli eventi avversi negli adulti in età avanzata non sono risultati differenti da quelli del placebo, tranne l'aumento della sonnolenza il giorno successivo con la dose di 30 mg
- Con la dose di 30 mg sono stati inoltre osservate la rara paralisi nel sonno e allucinazioni ipnagogiche
- Non sono state segnalate cataplessie

Herring WJ, et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2017;25:791-802.

Vi sono stati eventuali effetti avversi? Non erano differenti da quelli del placebo in termini di sonnolenza il giorno successivo, con la dose di 30 mg. Vi sono stati rari episodi di paralisi nel sonno e allucinazioni ipnotiche, che sono riscontri dei narcolettici simili ai narcotici, con la dose di 30 mg, ma non con la dose inferiore. E non è stata segnalata cataplessia.

Dr Benca: Questo solo per ricordare che questi farmaci non devono essere impiegati in persone con narcolessia.

Dr Schwab: Esatto.

Dr Benca: Nonostante possano avere problemi del sonno.

Lemborexant negli adulti in età avanzata con insonnia SUNRISE 1

run-in del placebo di 2

R
5:5:5:4

- Lemborexant 10 mg** (n = 269)
- Lemborexant 5 mg** (n = 266)
- Zolpidem ER 5,25 mg** (n = 263)
- Placebo** (n = 208)

Popolazione dello studio

- Donne, età ≥55 anni
- Uomini, età ≥65 anni
- Criteri DSM-5 per l'insonnia
- WASO ≥60 min ≥3 notti/settimana nelle 4 settimane precedenti
- Punteggio ISI ≥13

Endpoint dello studio

- **Primario**
 - Variazione dal basale della LPS con lemborexant rispetto al placebo
- **Secondari**
 - SE, WASO, WASO2H e SOL

LPS, latenza al sonno persistente; ISI, Indice di gravità dell'insonnia; SE, efficienza del sonno; SOL, latenza dell'addormentamento; WASO, tempo di veglia dopo l'addormentamento; WASO2H, WASO nella seconda metà della notte. Rosenberg R, et al. JAMA Netw Open. 2019;2:e1918254.

Dr Schwab: Quindi, in termini di tali dati, è stato condotto uno studio di lemborexant in doppio cieco, controllato con placebo, su oltre 1000 pazienti di età superiore a 55 anni. I partecipanti hanno ricevuto 5 o 10 mg di lemborexant rispetto al placebo. Lemborexant è stato inoltre confrontato con zolpidem alla dose di 6,25 mg. I pazienti con insonnia erano caratterizzati da problemi di mantenimento del sonno, confermati dall'anamnesi, dal diario del sonno e dalla polisonnografia.

Valutazione di lemborexant negli anziani

Variatione media dal basale della LPS (endpoint primario)

Variatione LSM dal basale dell'efficienza del sonno (endpoint secondario principale)

^aP <0,01 rispetto al placebo; ^bP <0,05 rispetto a zolpidem; ^cP <0,001 rispetto al placebo; ^dP <0,001 rispetto a zolpidem

- A 1 mese, entrambe le dosi di lemborexant e quella di zolpidem hanno ridotto in modo significativo la latenza del sonno e migliorato l'efficienza del sonno, secondo il diario del sonno e i dati della PSG
- La riduzione dei WASO durante la seconda metà della notte è stata significativamente maggiore con entrambe le dosi di lemborexant rispetto a quella di zolpidem

LPS, latenza al sonno persistente; LSM, media quadratica minima; PSG, polisonnografia; WASO, tempo di veglia dopo l'addormentamento. Rosenberg R, et al. JAMA Netw Open. 2019;2:e1918254.

Entrambe le dosi di lemborexant, in confronto a zolpidem, a 1 mese hanno ridotto in modo significativo la latenza del sonno e migliorato l'efficienza del sonno, a fronte del diario del sonno e dei dati polisonnografici. Vi è stata una riduzione del numero di risvegli dopo l'addormentamento durante la seconda metà della notte, che è stata migliore con entrambe le dosi di lemborexant rispetto a zolpidem.

Sicurezza di lemborexant

- Valutare lemborexant (5 mg e 10 mg) rispetto a zolpidem tartrato ER 6,25 mg o al placebo in relazione alla stabilità posturale e alle prestazioni cognitive
- A 4 ore dalla dose, l'oscillazione del corpo era peggiore con tutti i trattamenti rispetto al placebo, ma significativamente peggiore con zolpidem rispetto a entrambe le dosi di lemborexant
- Al mattino, l'oscillazione del corpo per zolpidem continuava ad essere peggiore rispetto al placebo, ma non sono state osservate differenze per le dosi di lemborexant rispetto al placebo
- Ai test di memoria e attenzione, al mattino non sono state osservate differenze rispetto al placebo per alcun trattamento

Murphy P, et al. J Clin Sleep Med. 2020;16:765-773.

Lo studio ha inoltre valutato le dosi di 5 e 10 mg in termini di stabilità posturale. Questo è importante per il problema delle cadute, che abbiamo discusso in precedenza. Quindi, non sono state valutate solo le prestazioni cognitive, ma anche la stabilità posturale. A 4 ore dalla dose è stata esaminata l'oscillazione del corpo, che è sinonimo di potenziale rischio di cadute, ed è risultata molto inferiore con lemborexant che con zolpidem. Inoltre, è stato osservato un miglioramento della memoria e dell'attenzione al mattino con tutti i trattamenti rispetto al placebo.

Daridorexant

Studio clinico su pazienti adulti in età avanzata con insonnia

Obiettivo

- Valutare l'efficacia e la sicurezza di daridorexant in pazienti adulti in età avanzata con insonnia di grado da moderato a grave

Disegno

- Analisi *post hoc* della sottopopolazione adulta in età avanzata di uno studio di fase 3 (studio in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli)
- Di 930 pazienti randomizzati, n = 364 erano di età ≥ 65 anni
- Daridorexant 25 mg (n = 121), daridorexant 50 mg (n = 121) o placebo (n = 122)

Endpoint

- Primari: WASO e LPS
- Secondario: sTST (diario del sonno)
- Addizionale: Punteggio del dominio veglia/cognitivo e totale IDSIQ

IDSIQ, Questionario sui sintomi e le ripercussioni diurne dell'insonnia; LPS, latenza al sonno persistente; sTST, tempo di sonno totale soggettivo; WASO, tempo di veglia dopo l'addormentamento. Fietze I, et al. Sleep. 2021;44(Suppl 2):A138-A139.

È noto che daridorexant è stato recentemente approvato. Può dirci come può essere usato negli anziani?

Dr Benca: Sì. Si tratta dell'ultimo arrivato e un'analisi *post hoc* in una sottopopolazione di adulti in età avanzata partecipanti a uno studio di fase 3, condotta su quasi 400 pazienti con età media di 70 anni e tutti di età superiore a 65 anni, ha valutato gli effetti di dosi di daridorexant da 25 mg e 50 mg rispetto al placebo. Gli endpoint primari dello studio erano il tempo di veglia dopo l'addormentamento (WASO) e la latenza al sonno persistente. Un endpoint secondario era il tempo di sonno totale soggettivo. Un'altra cosa effettuata in questo studio, che ritengo molto importante, è la valutazione della funzione diurna, eseguita utilizzando un questionario convalidato. Quindi, lo studio non ha valutato solo quanto migliorava il sonno notturno dei pazienti, ma anche il loro funzionamento diurno conseguente al trattamento. Il test era il Questionario sui sintomi e le ripercussioni diurne dell'insonnia (IDSIQ).

Studio di estensione su daridorexant *Sicurezza/efficacia a lungo termine*

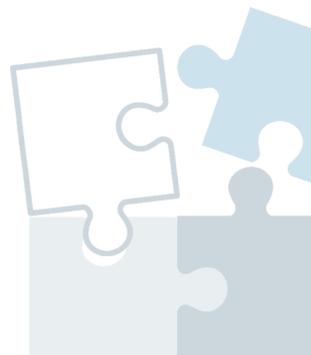
- I pazienti con disturbo di insonnia (n = 804, comprendente anziani di età ≥ 65 anni), che avevano completato il periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane e il periodo di *run-out* di 7 giorni del placebo, sono stati inclusi nell'estensione di un anno
- I miglioramenti del sonno e del funzionamento diurno, per l'sTST e i punteggi del dominio IDSIG, osservati a 3 mesi, sono stati mantenuti fino al mese 12
- Bassa incidenza di TEAE gravi (<5,5%)
- Nessuna evidenza di sintomi correlati all'astinenza o di rimbalzo dopo l'interruzione del trattamento

IDSIG, Questionario sui sintomi e le ripercussioni diurne dell'insonnia; sTST, tempo di sonno totale soggettivo; TEAE, eventi avversi emergenti dal trattamento.
Kunz D, et al. Presentato alla: Conferenza World Sleep; 11-16 marzo 2022; Roma, Italia. Presentazione orale: 347.

Gli sperimentatori hanno inoltre condotto uno studio di run-out sui pazienti che avevano completato il trattamento in doppio cieco di 12 settimane e li hanno seguiti per un anno. Hanno riscontrato che i miglioramenti del sonno e del funzionamento diurno, per il tempo di sonno totale e i punteggi del dominio IDSIG, osservati a 3 mesi, sono stati mantenuti fino al mese 12. E ancora, con una bassa incidenza di effetti avversi gravi emergenti dal trattamento e nessuna evidenza di sintomi da astinenza o di rimbalzo quando il trattamento è stato interrotto.

Conclusione

- Negli adulti in età avanzata è importante valutare i problemi del sonno, dato che la perturbazione del sonno è un fattore di rischio di scarsi esiti sanitari e il trattamento può perlomeno migliorare la qualità della vita
- La terapia cognitivo-comportamentale deve essere tentata ogniqualvolta possibile
- Valutare la terapia farmacologica e cessare la prescrizione di agenti che potrebbero contribuire alla perturbazione del sonno ogniqualvolta possibile
- Se la terapia farmacologica è necessaria, selezionare agenti appropriati per adulti in età avanzata e adattarli al tipo di problema del sonno, dell'addormentamento, del mantenimento del sonno o entrambi



Quindi, per concludere, quello che abbiamo cercato di comunicare oggi è l'importanza della valutazione dei problemi del sonno negli adulti in età avanzata, dato che la perturbazione del sonno è un fattore di rischio di scarsi esiti sanitari e il trattamento può perlomeno aumentare la qualità della vita dei pazienti e, potenzialmente, dei loro caregiver. Come dovremmo trattare questi pazienti, Richard, in poche parole; quali sono le nostre perle cliniche oggi?

Dr Schwab: Come abbiamo discusso, si deve iniziare con la terapia cognitivo-comportamentale come prima scelta. Se questa non ha effetto, ritengo che le altre tre opzioni siano ramelteon, doxepina o un DORA.

Dr Benca: Richard, grazie per questa magnifica discussione.

Dr Schwab: Grazie Ruth.

Medscape
EDUCATION¹

La ringraziamo della Sua partecipazione a questa attività.

Consultare la parte destra della pagina del programma per strumenti e risorse utili per Lei e/o i Suoi pazienti.

Dr Benca: La ringraziamo per la Sua partecipazione a questa attività. La preghiamo di rispondere alle domande che seguono e completare la valutazione.

Questa è una trascrizione letterale e non è stata revisionata.

Docenti e dichiarazioni di conflitto d'interesse

In qualità di organizzazione accreditata da ACCME, Medscape LLC richiede a tutti coloro che sono in grado di controllare i contenuti di un'attività formativa di dichiarare tutte le relazioni finanziarie pertinenti con interessi economici. L'ACCME definisce "relazioni finanziarie pertinenti" le relazioni finanziarie di qualsiasi importo, verificatesi negli ultimi 12 mesi, comprese le relazioni finanziarie di un coniuge o convivente che potrebbero creare conflitto di interessi.

Medscape LLC invita gli autori a identificare come tali i prodotti sperimentali e l'uso fuori etichetta di prodotti regolamentati dalla Food and Drug Administration statunitense alla prima menzione e, se del caso, nei contenuti.

Ruth Benca, MD, PhD

Professoressa e Responsabile
Dipartimento di Psichiatria e Medicina comportamentale
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

La dottoressa Ruth Benca, PhD, ha le relazioni finanziarie pertinenti indicate di seguito:

- Consulente o collaboratore di: Eisai, Genomind, Idorsia, Jazz Pharmaceuticals, Merck, Sage Therapeutics.
- Finanziamento della ricerca di: Eisai

Richard Schwab, MD

Responsabile, Divisione di Medicina del sonno
Professore di Medicina
Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Il dottor Richard Schwab ha le importanti relazioni finanziarie di seguito:

- Consulente o collaboratore di: eXciteOSA - Comitato scientifico consultivo; Eli Lilly - Consulente di ricerca
- Finanziamento della ricerca di: Cryosa; Inspire; ResMed

Dichiarazione di non responsabilità

Questo documento è unicamente a scopo didattico. Per la lettura dei contenuti del presente documento non sarà riconosciuto alcun credito di Educazione medica continua (*Continuing Medical Education, CME*). Per partecipare a questa attività, visitare il sito www.medscape.org/viewarticle/979012

Per domande relative al contenuto di questa attività, contattare il fornitore dell'attività formativa all'indirizzo CME@medscape.net.

Per assistenza tecnica, contattare CME@medscape.net.

L'attività formativa presentata sopra può comportare scenari simulati basati su casi. I pazienti raffigurati in tali scenari sono fittizi. Non vi è e non va ricercata alcuna associazione intenzionale a pazienti reali.

Il materiale qui presentato non riflette necessariamente le opinioni di Medscape LLC e delle aziende che supportano la programmazione formativa su medscape.org. Questi materiali possono trattare di prodotti terapeutici non approvati dalla Food and Drug Administration statunitense e dell'utilizzo di prodotti fuori etichetta approvati. È necessario consultare un professionista sanitario qualificato prima di utilizzare qualsiasi prodotto terapeutico discusso. I lettori sono tenuti a verificare tutte le informazioni e tutti i dati prima di trattare i pazienti o utilizzare le terapie descritte in questa attività formativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC