

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Solriamfetol nell'eccessiva sonnolenza diurna dell'OSA

#### Premessa

L'eccessiva sonnolenza diurna (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) è comune nei soggetti con apnea ostruttiva del sonno (*obstructive sleep apnea*, OSA). Per trattare le ostruzioni delle vie aeree sottostanti all'OSA e ridurre l'EDS si utilizzano pressione positiva continua sulle vie aeree (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) o altre terapie alternative (apparecchi orali, procedure chirurgiche, ...). Tuttavia, in alcuni individui l'EDS persiste nonostante l'adesione a queste terapie e il controllo di altri fattori che possono contribuire alla sonnolenza patologica. In particolare, è segnalata EDS residua nel 9-22% dei pazienti trattati con CPAP. Sono comuni la scarsa aderenza o la difficoltà a tollerare la CPAP o altri trattamenti primari per l'OSA, con conseguente riduzione dell'efficacia del trattamento. È stato però dimostrato che una consistente percentuale di pazienti che utilizzava la CPAP per oltre 7 h/notte non raggiungeva risposte normali nei test di sonnolenza e nei risultati funzionali, e i pazienti con OSA, pur segnalando un miglioramento dei sintomi, spesso sono ancora soggetti a EDS, pur senza rendersene ben conto.

Diversi meccanismi, da soli o in combinazione, probabilmente contribuiscono all'EDS nell'OSA nonostante un trattamento continuativo appropriato. I modelli animali di apnea notturna suggeriscono un danno ai neuroni che promuovono l'ipossia, dovuto alla veglia intermittente e alla persistenza della frammentazione del sonno, e studi sull'uomo dimostrano differenze strutturali nella sostanza bianca dei pazienti con OSA trattati ma con sonnolenza residua rispetto a quelli senza sonnolenza.

Indipendentemente dal meccanismo, le conseguenze dell'EDS includono *deficit* della funzione cognitiva, della produttività lavorativa e della qualità della vita, nonché rischio di incidenti sul lavoro e automobilistici. Il trattamento dell'EDS è quindi giustificato e alcuni pazienti con sonnolenza persistente nonostante il trattamento di altre cause di sonnolenza patologica possono trarre beneficio da un trattamento farmacologico per migliorare lo stato di veglia (purché questi farmaci non vengano utilizzati come sostituti della terapia primaria dell'OSA).

Studi precedenti hanno utilizzato farmaci per il trattamento della sonnolenza residua nei trattati con CPAP, ma non si sono dimostrati clinicamente efficaci nel diminuire l'uso della CPAP. Inoltre, è importante valutare l'effetto di qualsiasi farmaco sull'aderenza alla terapia primaria dell'OSA, date le conseguenze di un'OSA non trattata o trattata in modo inadeguato.

Solriamfetol è un inibitore della ricaptazione della dopamina-norepinefrina, approvato da FDA (e con parere positivo di EMA) per migliorare lo stato di veglia negli adulti con EDS associata a OSA (37.5-150 mg/die) o narcolessia (75-150 mg/giorno).

#### **Lo studio TONES** (*Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Narcolepsy Excessive Sleepiness*)

Studio randomizzato, in doppio cieco, con solriamfetol a 4 diversi dosaggi (37.5, 75, 150 o 300 mg/die stratificati per aderenza alla terapia primaria dell'OSA) controllato con *placebo* per 12 settimane, a gruppi paralleli, per valutare i cambiamenti rispetto al basale del test di mantenimento della veglia 40 minuti (MWT, *40-min Maintenance of Wakefulness Test*), del punteggio ESS (Epworth *Sleepiness Scale*), del punteggio totale FOSQ-10 (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*, il punteggio > 10 è indicativo di sonnolenza diurna) e del PGI-C (*Patient Global Impressions scale clinical status*). I risultati sono stati pubblicati nel 2019.

Questo recente lavoro ha condotto analisi esplorative pre-specificate per valutare se la risposta al trattamento fosse diversa tra i partecipanti aderenti e non aderenti alla terapia primaria dell'OSA. A tal fine sono state valutate

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

la percentuale di notti di utilizzo del dispositivo, il numero di ore per notte di utilizzo del dispositivo e la percentuale di notti con utilizzo del dispositivo per più della metà della notte. Vista la possibilità che il miglioramento dell'EDS potesse ridurre la motivazione a utilizzare la terapia primaria dell'OSA, l'analisi attuale ha anche valutato l'influenza nel tempo del trattamento con solriamfetol sull'uso della terapia primaria dell'OSA. Al basale, 324 partecipanti (70.6%) erano aderenti alla terapia dell'OSA (intervento chirurgico; CPAP > 4 h/notte per > 70% delle notti; uso di dispositivi orali per > 70% delle notti) e 135 partecipanti (29.4%) non lo erano. Durante le 12 settimane di studio, solriamfetol ha migliorato l'EDS nell'OSA ma non sono stati osservati cambiamenti clinicamente significativi nell'uso del dispositivo di terapia primaria dell'OSA (tabella).

<b>Differenze medie (IC95%) dei minimi quadrati con il farmaco rispetto al placebo</b>			
	<b>Dosaggio solriamfetol (mg/die)</b>	<b>Aderenza alla terapia primaria dell'OSA</b>	
		<b>Aderenti</b>	<b>Non aderenti</b>
<b>MWT (minuti)</b>	37.5	4.8 (0.6-9.0)	3.7 (-2.0-9.4)
	75	8.4 (4.3-12.5)	9.9 (4.4-15.4)
	150	10.2 (6.8-13.6)	11.9 (7.5-16.3)
	300	12.5 (9.0-15.9)	13.5 (8.8-18.3)
<b>ESS</b>	37.5	-2.4 (da -4.2 a -0.5)	-0.7 (da -3.5 a +2.1)
	75	-1.3 (da -3.1 a +0.5)	-2.6 (da -5.4 a +0.1)
	150	-4.2 (da -5.7 a -2.7)	-5.0 (da -7.2 a -2.9)
	300	-4.7 (da -6.1 a -3.2)	-4.6 (da -7.0 a -2.3)

Gli eventi avversi includevano cefalea, nausea, ansia, diminuzione dell'appetito, rino-faringite e diarrea.

In **conclusione**, pur con il limite che 12 settimane sono poche, che mancava un comparatore attivo e che c'erano alcuni condizionamenti procedurali, Solriamfetol ha migliorato l'EDS nell'OSA indipendentemente dall'aderenza alla terapia primaria dell'OSA.

Un altro limite è il prezzo: indicativamente 28 cp da 150 mg costano 500 € (NdR).

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Dispositivi utilizzabili nell'ossigeno-terapia supplementare					
Dispositivo	Flusso (L/min)	FiO <sub>2</sub>	Indicazioni	Vantaggi	Svantaggi
Cannula nasale	1-6	0.24-0.40	<i>Distress</i> respiratorio non grave. Necessità di ossigeno supplementare domiciliare. Basso fabbisogno di ossigeno.	Comodo per il paziente. Basso costo. Non interferisce con l'assunzione orale.	Flusso limitato. Associato con secchezza mucose ed epistassi. FiO <sub>2</sub> inaffidabile. Si sposta facilmente.
Maschera facciale semplice	5-10	0.35-0.60	Fabbisogno di ossigeno moderato. Respirazione con la bocca. Necessità di farmaci aerosolizzati.	Basso costo. Fornisce FiO <sub>2</sub> maggiore rispetto alla cannula nasale. Associata a minor trascinamento di aria ambiente. In grado di fornire ossigeno umidificato.	Interferisce con l'assunzione orale. Può causare disagio al paziente e farlo sentire confinato. Associata a ritenzione di anidride carbonica. Importanza dell'aderenza della maschera per la reale assunzione di ossigeno.
Tenda facciale	5-15	0.35-0.50	Fabbisogno moderato di ossigeno. Disagio con maschera aderente.	Comoda per il paziente. Maggiore FiO <sub>2</sub> . In grado di fornire ossigeno umidificato	Non fornisce un controllo affidabile della FiO <sub>2</sub> .
Maschera Venturi	2-15	0.24-0.50	Elevato fabbisogno di ossigeno.	Precisione nella concentrazione di ossigeno somministrato. In grado di fornire ossigeno umidificato. Elevato flusso di gas (ossigeno più aria intrappolata).	Può causare disagio al paziente. Impedisce di mangiare o bere. Può richiedere personale esperto quando si utilizza un sistema ad alti flussi.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Maschera non rebreather	10–15	0.60–0.90	Elevato fabbisogno di ossigeno supplementare (es. in pazienti con avvelenamento da CO, inalazione di fumo, trauma acuto con grave desaturazione, o scompenso acuto). Necessità di pre-ossigenazione prima dell'intubazione.	Alta FiO <sub>2</sub> (fino a 0.9). Può essere utilizzata in situazioni di emergenza.	Causa disagio al paziente. Impedisce di mangiare o bere. Richiede attento monitoraggio.
Cannula nasale ad alto flusso	15-60	0.30-1.00	Insufficienza respiratoria ipossiémica (es. polmonite, interstiziopatia, edema polmonare, sindrome da <i>distress</i> respiratorio acuto, guarigione dopo estubazione). Utile anche in caso di ipossiémia critica in pazienti che non dovrebbero essere intubati.	Consente di mangiare, bere e parlare. Miglior controllo di FiO <sub>2</sub> . Fornisce flussi elevati che soddisfano la ventilazione/minuto. Fornisce modesta PEEP (previene l'atelettasia e migliora la capacità funzionale residua). Fornisce il <i>wash-out</i> di CO <sub>2</sub> nello spazio morto.	Può causare disagio al paziente (a causa degli elevati flussi). Può causare secchezza delle mucose e lesioni. Richiede personale esperto. È più costosa.

### Bibliografia

- Schweitzer PK, et al. Randomized controlled trial of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in OSA. An analysis of subgroups adherent or nonadherent to OSA treatment. *Chest* [2021, 160: 307-18](#).