la NEUROLOGIA italiana

ANNO XIX ~ NUMERO 1.2023

Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

TUMORI PRIMITIVI del SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Approccio clinico-diagnostico e opportunità di terapia

MEDICINA DEL SONNO

Inquadramento dell'insonnia cronica e delle comorbilità associate

APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO

Eccessiva sonnolenza diurna e rischio cardiovascolare

medico e paziente

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

Chiesi
Il supporto di Chiesi
ai pazienti con Parkinson
JUMEX® selegilina
SIRIO® melevodopa+carbidopa

SIRIO 25 mg + 100 mg & SIRIO 12.5 mg + 125 mg: Classe A -
Astuccio di 60 compresse effervescenti: Prezzo al pubblico: 19,71 €*
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
* prezzo comprensivo di una riduzione di legge

cod. 0500012055 Depositato presso AIFA in data 01/02/2023

JUMEX 10 mg; Classe A- Astuccio di 25 compresse da 10 mg;
Prezzo al Pubblico: € 15,99
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
medicinale da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Per visualizzare gli RCP inquadrare i rispettivi QR Code

Certified B Corporation

CONTENUTI

5 SYNOPSIS NEURONCOLOGIA

LA RICERCA IN AMBITO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO APRE NUOVE SFIDE NELLA LOTTA AI TUMORI CEREBRALI

Riccardo Soffietti

6

GLIOMI: EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

Paola Bini, Enrico Marchioni

12

LA NUOVA CLASSIFICAZIONE WHO 2021 DEI TUMORI CEREBRALI

Quali novità di interesse per il clinico

Riccardo Soffietti, Alessia Pellerino, Francesco Bruno, Marzia Borgognone, Roberta Rudà

17

AVANZAMENTI IN NEURO-IMMAGINE

Quali tecniche utili per il neurologo?

Antonio Silvani

23

TUMORI GLIALI E METASTASI CEREBRALI

Opportunità di trattamento e prospettive future

Roberta Rudà, Francesco Bruno, Alessia Pellerino, Marzia Borgognone, Riccardo Soffietti

28

CURE PALLIATIVE E FINE-VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMI

Il percorso di assistenza nelle fasi terminali di malattia

Andrea Pace, Antonio Tanzilli, Dario Benincasa

DISTURBI DEL SONNO

35 ECCESSIVA SONNOLENZA RESIDUA NELL'OSAS E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Implicazioni per una corretta scelta terapeutica

Carolina Lombardi

42 INSONNIA CRONICA

Inquadramento clinico-diagnostico

Giuseppe Didato

48 L'INSONNIA CRONICA E LE SUE COMORBILITÀ

Evidenze in letteratura

A cura della redazione (Folco Claudi)

RUBRICHE

32 News dalla Letteratura

53 News dai Congressi

58 News dai Libri

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XIX – NUMERO 1.2023 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XIX - n. 1 - 2023

Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Dario Benincasa, Paola Bini, Marzia Borgognone, Francesco Bruno, Giuseppe Didato, Carolina Lombardi, Enrico Marchioni, Andrea Pace, Alessia Pellerino, Roberta Rudà, Antonio Silvani, Riccardo Soffietti, Antonio Tanzilli

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik.com - 123RF.com

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati,
via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**
- Collegandosi al sito **mep-edizioni.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. Bollettino di ccp
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. Bonifico bancario:
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

3. Carta di credito
Collegandosi al sito
mep-edizioni.it

La ricerca in ambito diagnostico e terapeutico apre NUOVE SFIDE nella LOTTA ai TUMORI CEREBRALI

Dal punto di vista epidemiologico si è assistito negli ultimi anni ad un aumento di frequenza di neoplasie che appaiono correlate all'età avanzata (cosiddetta "elderly population"), quali glioblastomi e linfomi cerebrali primitivi, che rappresentano per il neurologo/neuro-oncologo una nuova sfida nella programmazione di un adeguato percorso di cura.
Il recente update della classificazione WHO dei Tumori Cerebrali (2021) ha ulteriormente rafforzato l'integrazione dei dati molecolari con gli aspetti istologici convenzionali a scopo prognostico e predittivo della risposta alle terapie. Tale processo è in ulteriore rapida evoluzione e possiamo attenderci nei prossimi anni un progressivo aumento di entità tumorali che per essere analizzate adeguatamente richiederanno l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare avanzate. Questo rafforza l'esigenza di identificare a livello regionale dei "Centri di Riferimento" con risorse adeguate per far fronte a queste nuove sfide.
La neuroimmagine avanzata ha permesso e permetterà sempre di più la visualizzazione e il monitoraggio di processi molecolari: ne sono un esempio la spettroscopia per evidenziare il prodotto della mutazione IDH (2-idrossiglutarato) o la radiomica, unitamente allo sviluppo di nuovi traccianti PET sempre più specifici.
Il nichilismo terapeutico del passato non ha più senso, perché l'ottimizzazione delle terapie tradizionali, chirurgia, radioterapia e chemioterapia, ha migliorato considerevolmente il numero dei lunghi sopravviventi, anche in una patologia "non guaribile" quale il glioblastoma. Stiamo però per assistere ad un avanzamento rivoluzionario: quest'anno verranno presentati ai congressi internazionali e poi pubblicati i risultati dello studio internazionale INDIGO, che per la prima volta dimostra l'efficacia di una terapia molecolare nei gliomi con mutazione IDH (circa l'80% dei gliomi di grado 2 e 3): tale trattamento sostituirà la radioterapia e la chemioterapia come primo approccio terapeutico dopo la chirurgia.
Il ruolo delle cure palliative (anche precoci) e le problematiche del fine vita hanno ormai assunto un ruolo centrale nel percorso di cura di questi pazienti, sottolineando anche come i problemi etici e medico-legali devono andare di pari passo a quelli più strettamente terapeutici.

Riccardo Soffietti
Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini",
Università di Torino, Torino

IN BREVE

Nei Paesi occidentali, i gliomi rappresentano circa il 30% di tutte le neoplasie primitive cerebrali diagnosticate ogni anno.
Esistono diversi fattori potenzialmente associati al rischio di glioma, ma l'unico accertato al momento è l'esposizione ambientale o a scopo terapeutico a radiazioni ionizzanti. L'esordio clinico a volte può essere subdolo, con sintomi sovrapponibili a quelli di altri tumori cerebrali o anche di altre patologie neurologiche.
Spesso, la diagnosi avviene in urgenza, nonostante la sintomatologia sia presente da tempo

GLI AUTORI

Paola Bini, Enrico Marchioni

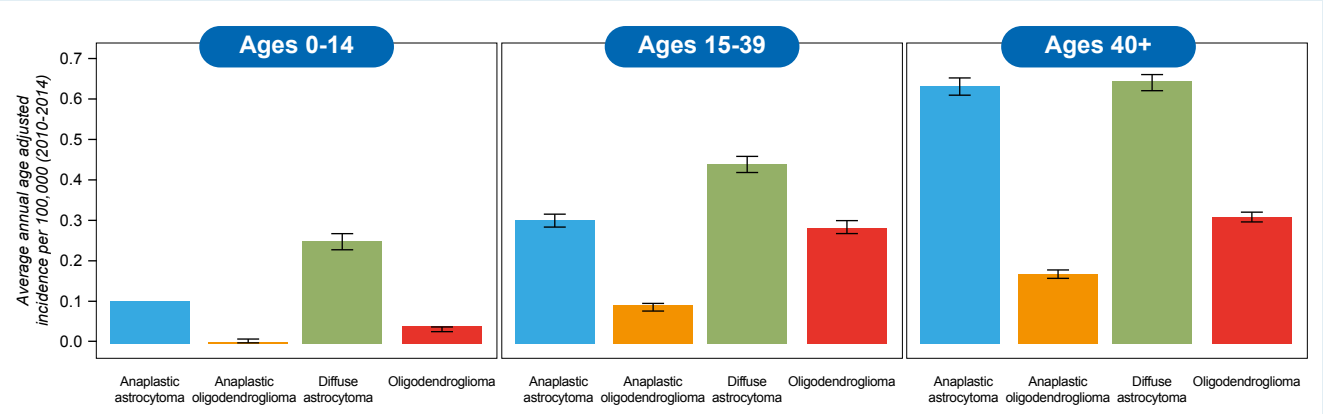
IRCCS Fondazione "C. Mondino", Pavia

Gliomi: epidemiologia e presentazione clinica

INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO

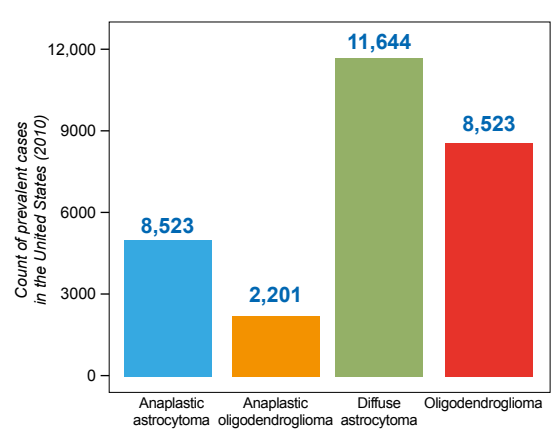
Le neoplasie cerebrali rappresentano il 2% di tutti i tumori primitivi, ma sono responsabili di almeno il 7% della mortalità per cancro tra i soggetti di età inferiore ai 70 anni (1). Secondo uno studio americano ogni anno negli USA vengono diagnosticate circa 25.000 neoplasie maligne del Sistema Nervoso Centrale (SNC). L'incidenza annuale media dei gliomi in tutto il mondo è di circa 6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (2,3,4). Nei Paesi occidentali i gliomi rappresentino circa un terzo di tutte le neoplasie primitive cerebrali diagnosticate ogni anno e circa l'80% dei tumori maligni del SNC (5,6). Il glioblastoma (GBM) è la neoplasia cerebrale maligna più frequente che rappresenta il 14,5% di tutte le neoplasie del SNC e il 48,5% di tutte le neoplasie maligne del SNC (2,3). Il GBM ha una incidenza variabile tra 3,19 e 4,17/100.000/anno (7). I gliomi di basso grado (LGG) invece rappresentano il 15% circa di tutti i gliomi con una incidenza di 0,9/100.000/anno secondo il registro statunitense (3). L'incidenza dei gliomi cambia in funzione dell'età, del genere e dell'etnia e i GBM insorgono prevalentemente nella sesta e settima decade **(FIGURE 1, 2)**. Nello studio di Kai la diagnosi veniva posta per il 47,9% nei soggetti al di sopra dei 65 anni e per il 46,3% nei soggetti tra i 40 e i 64 anni (8). Nella popolazione mondiale l'incidenza media nell'età pediatrica di GBM sarebbe di 0,85 per 100.000 abitanti/anno e secondo i dati USA di 0,19/100.000 abitanti/anno (9) **(FIGURA 3)**. I LGG hanno un picco di insorgenza a 30-40 anni. L'astrocitoma pilocitico si osserva più frequentemente nei bambini e

FIGURA 1 Incidenza dei gliomi in funzione dell'età



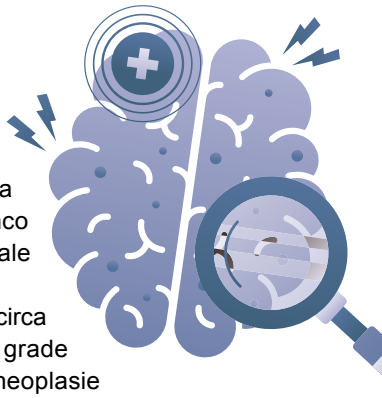
Note: dati USA (2010-2014) relativi a tassi di incidenza/100.000 per gliomi di grado WHO II e III
Fonte: Bauchet L. Epidemiology and Molecular Epidemiology. Neurosurg Clin N Am, 2019.

FIGURA 2 Stime di prevalenza dei gliomi di grado WHO II e III



Note: dati USA relativi al 2010
Fonte: Bauchet L. Epidemiology and Molecular Epidemiology. Neurosurg Clin N Am, 2019.

negli adolescenti (2,3). Come per altri tipi di neoplasie, anche per i gliomi si osserva una maggiore incidenza nel sesso maschile. La frequenza di diagnosi di tumori della serie gliale sarebbe 1,6 volte più frequente negli uomini che nelle donne (2,3,4). Nel sesso maschile si osserverebbe inoltre una minore sopravvivenza, per fattori di rischio genetici correlati al genere (10).
Negli USA l'incidenza di neoplasie cerebrali maligne è nettamente superiore in soggetti bianchi non –ispanici, nei quali la diagnosi viene fatta circa il 70% delle volte in più rispetto ai soggetti neri e circa il 124% in più che negli asiatici o nelle popolazioni delle isole del Pacifico (2,3).
I gliomi si localizzano con frequenza decrescente nei lobi frontali (23,6%), temporali (17,4%), parietali (10,6%) e occipitali (2,8%). Solo una piccola percentuale invece è a livello del cervelletto, del tronco encefalico e del midollo spinale (11).



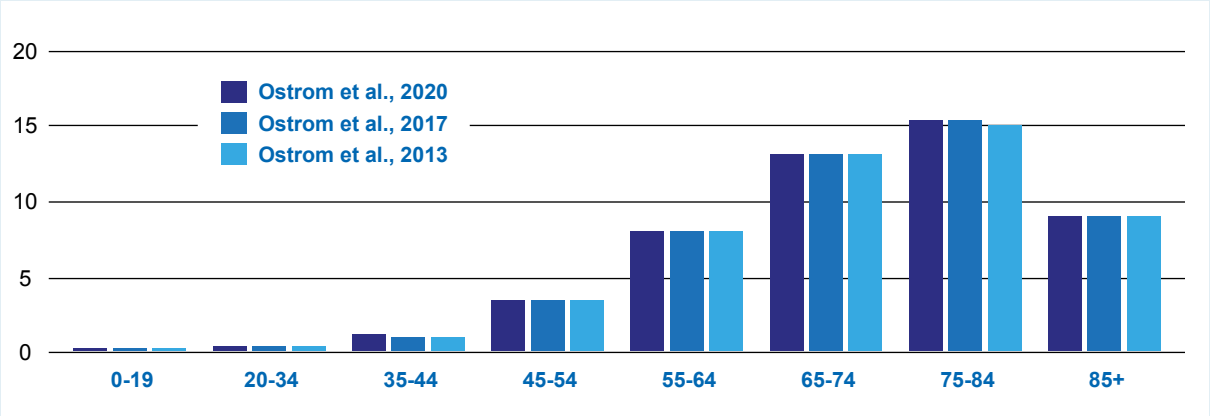
Ogni anno negli USA ci sono circa 16.000 morti per HGG (high grade glioma) (12). Nonostante le neoplasie cerebrali rappresentino la prima causa di decesso per cancro nella fascia di età 0-4 anni, la mortalità correlata ai gliomi è notevolmente più elevata nei soggetti anziani con una significativa prevalenza di decessi nel sesso maschile **(FIGURA 4)**. La sopravvivenza media dalla diagnosi di GBM, in soggetti non sottoposti a trattamento, varia in funzione dei fattori di rischio da 3 a 8 mesi, mentre aumenta a 14-16 mesi dopo trattamento con chirurgia e radio-chemioterapia (13,14). La sopravvivenza a 2 anni è del 27-31 % e a 5 anni varia dal 5 al 7% (15,16). Negli LGG i dati sulla sopravvivenza sono molto diversi rispetto agli HGG e cambiano in funzione del tipo istologico. Secondo il CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) la sopravvivenza nei pazienti affetti da astrocitoma diffuso a 3, 5 e 10 anni è rispettivamente del 57,6%, 50,1% e 39,3%, mentre nel caso dell'oligodendroglioma è dell'87,1%, 81,3% e 65,7%. Secondo il Registro Neuro-oncologico Danese il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i gliomi di grado I è dell'82%, mentre per quelli di grado II è del 54% (17,18).

FATTORI DI RISCHIO

Sindromi geneticamente determinate

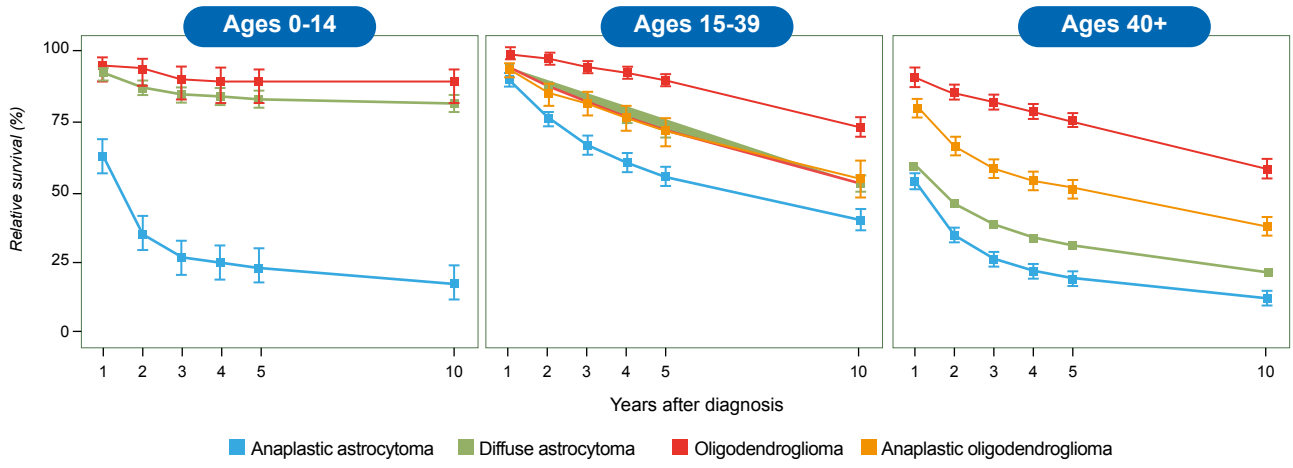
Sebbene la maggior parte dei gliomi si presenti in maniera sporadica, in meno del 5% dei casi c'è un'associazione con specifiche sindromi ereditarie, spesso caratterizzate

FIGURA 3 Incidenza di glioblastoma in funzione dell'età



Note: dati USA (2006-2017) espressi per anno/100.000
Fonte: Grochans S et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme–Literature Review. Cancers 2022

FIGURA 4 **Sopravvivenza in anni dalla diagnosi di glioma in funzione dell'età**



Fonte: Bauchet L. Epidemiology and Molecular Epidemiology. Neurosurg Clin N Am, 2019.

anche da manifestazioni dermatologiche (11). Le principali sono la sindrome di Li Fraumeni (LFS) e le facomatosi.

La **sindrome di Li Fraumeni** è una rara patologia (1/5.000) autosomica dominante, causata da una mutazione del gene *TP53*. Il rischio di sviluppare neoplasie durante la vita per questi soggetti è superiore al 90% per le donne e al 70% per gli uomini. Il rischio riguarda molte neoplasie (carcinomi adrenocorticali, mammella, sarcomi) tra cui quelle del SNC con una frequenza specifica non nota.

Facomatosi: un gruppo di disordini neuro-cutanei autosomico dominanti con coinvolgimento dei geni oncosoppressori, caratterizzati dall'interessamento di strutture che derivano dall'ectoderma embrionale (cute, occhi, sistema nervoso centrale e periferico). Le facomatosi più frequenti sono la neurofibromatosi tipo 1 (NF1) e la sclerosi tuberosa (11).

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) ha una frequenza di 1/2.500-5.000 nati vivi ed è la forma di facomatosi più frequentemente associata a neoplasie del SNC. Si tratta di una malattia autosomica dominante che, nel 20-50% dei casi, può essere provocata da una mutazione de novo delle cellule germinali. Il gene per la neurofibromatosi di tipo 1 si trova sulla banda 17q11.2 e codifica la sintesi della neurofibromina; sono state identificate più di 1.000 mutazioni. I soggetti giovani con NF1 presentano un rischio aumentato da 10 a 50 volte rispetto alla popolazione generale di avere un glioma. Nei pazienti con NF1 i gliomi si localizzano alle vie ottiche nel 15-20%, con una maggiore frequenza nei bambini, dove la frequenza sale al 65-70%. Si tratta in genere di varianti a lento accrescimento come gli astrocitomi pilocitici (19,20).

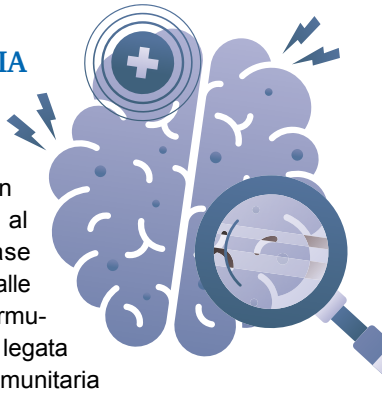
La sclerosi tuberosa, nota anche come malattia di Bounerville, è la seconda facomatosi più nota con un'incidenza di 1:6.000 nati vivi. I geni responsabili della malattia sono 2: il *TSC1* localizzato sul braccio lungo del cromosoma 9 e il *TSC2*, localizzato sul braccio corto del cromosoma 16. Il 70% circa dei casi di insorgenza della patologia è dovuto a una nuova e sporadica mutazione del DNA. Nel 10-20% dei pazienti affetti da sclerosi tuberosa possiamo riscontrare degli astrocitomi subependimali a cellule giganti (SEGA), generalmente localizzati nei ventricoli, a crescita lenta, ma che possono determinare dei quadri di idrocefalo ostruttivo (19,21).

Radiazioni ionizzanti

L'esposizione ambientale o a scopo terapeutico a radiazioni ionizzanti è l'unico fattore di rischio accertato per l'insorgenza di tumori cerebrali primitivi. Il dato è emerso da diversi studi condotti sia su soggetti sopravvissuti a disastri atomici che su bambini trattati con terapia radiante al cervello. In questi ultimi è stato identificato un rischio di sviluppare seconde neoplasie (prevalentemente meningiomi e gliomi) 7 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (22). L'insorgenza di gliomi si verifica mediamente 9 anni dopo l'irradiazione, con un rischio maggiore se il trattamento è stato effettuato prima dei 5 anni di età (23).

Sostanze chimiche

Le sostanze chimiche lipofile a uso industriale sono da sempre state sospettate come possibili fattori di rischio per l'insorgenza dei gliomi cerebrali, per la loro capa-



cità di passare facilmente la barriera ematoencefalica. Tuttavia non sono mai stati ottenuti risultati significativi. Recentemente è stato identificato un fattore di rischio chimico ambientale in alcuni gliomi, cioè l'esposizione agli aloalcalini, sostanze note anche come sottoinsieme degli alocarburi, usate come ritardanti di fiamma, estinguenti, refrigeranti, propellenti, solventi, prodotti farmaceutici. L'ipotesi nasce dal riscontro di modificazioni genetiche nei tumori degli stampatori affetti da colangiocarcinoma ad alto grado che erano stati esposti ad aloalcalini nella regione di Osaka (Giappone) tra il 1996 e il 2012. Come i gliomi, i colangiocarcinomi sono associati alle mutazioni *IDH* ½ (24).

Virus

Nel 1968 è stato dimostrato che le cellule cerebrali di criceto esposte al virus scimmia 40 mostravano chiaramente modificazioni di tipo neoplastico (25). Sono stati presi in considerazione diversi virus come possibili oncomodulatori, in particolare quelli della famiglia degli herpes virus e i poliomavirus. Il meccanismo di cancerogenesi del citomegalovirus (CMV) è stato studiato sotto vari aspetti, quali oncomodulazione, caratteristiche oncogeniche, regolazione del microambiente tumorale, transizione epiteliale-mesenchimale e regolazione del sistema immunitario, ciò nonostante non sia ancora noto il vero rapporto tra l'infezione e la carcinogenesi dei gliomi. In alcuni studi il valganciclovir, come terapia adiuvante, avrebbe dimostrato un beneficio sulla sopravvivenza nei GBM in prima diagnosi e ricorrenti, indipendentemente da altri fattori (chirurgia e MGMT). Discussa è invece l'efficacia dell'immunoterapia (vaccini o terapia cellulare) (26).

> **"L'esposizione a radiazioni ionizzanti ambientali o a scopo terapeutico costituisce a oggi l'unico fattore di rischio accertato per l'insorgenza di tumori cerebrali primitivi"**

Una anamnesi positiva per infezione da VZV è stata invece ripetutamente associata a un effetto protettivo rispetto allo sviluppo di gliomi. Una recente metanalisi, condotta su 8.704 soggetti stima una riduzione del rischio pari al 22% (27).

Allergie

Secondo i risultati di vari studi sintetizzati in una metanalisi (Linos E et al., 2007) una condizione di allergia o di atopia (eczema, asma o febbre da fieno) rappresenterebbe un fattore protettivo per lo sviluppo di glioma con una riduzione del rischio pari al 22%. Il meccanismo alla base dell'effetto protettivo associato alle allergie non è noto. È stata formulata una possibile spiegazione legata alla maggiore sorveglianza immunitaria verso antigeni estranei che presentano i soggetti atopici e che si manifesterebbe anche verso antigeni tumorali (28). A questo proposito è interessante notare che alcuni anticorpi IgE diretti contro gli allergeni reagiscono in modo incrociato con gli antigeni del glioma e che alcuni autori hanno riportato una correlazione inversa tra i livelli plasmatici di anticorpi e il rischio di glioma (29).

Body mass index

Il sovrappeso è un fattore di rischio noto per lo sviluppo di diversi tipi di neoplasie. Dai pochi dati disponibili si ritiene che vi sia un rischio lievemente maggiore di incidenza di glioma nei soggetti sovrappeso o obesi. Una metanalisi del 2015 ha mostrato che il rischio legato all'obesità riguarda solo il sesso femminile (30). Valori elevati di body mass index (BMI) sarebbero un fattore di rischio per neoplasie del SNC, soprattutto per meningiomi e gliomi. In particolare le donne obese avrebbero un rischio aumentato per lo sviluppo di gliomi del 17,8%. Nello studio di Little del 2013 che riguarda la valutazione del peso sia in età giovanile che negli anni precedenti la diagnosi in oltre 1.000 gliomi, emerge che BMI <18 in giovane età è associato a un minor rischio di glioma (31). Sono stati pubblicati molti altri studi sull'eventuale ruolo di fattori di rischio socio-economici, abitudini di vita (dieta, abitudine al fumo, consumo di alcol, uso di telefoni cellulari), uso di farmaci (antistaminici, statine, antinfiammatori non steroidei, cannabinoidi), qualità del sonno e altezza. I risultati sono contrastanti e le metanalisi, quando presenti, non hanno confermato un effetto significativo.

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica dei gliomi può essere acuta o molto insidiosa in rapporto a diverse variabili: localizzazione anatomica, rapidità di crescita, dimensioni e rapporti con le strutture circostanti per caratteristiche infiltranti o compressive. Secondo i dati del Registro Nazionale del Regno Unito il 50% dei pazienti con GBM viene diagnosticato in regime d'urgenza, nonostante presenti già da tempo sintomatologia e il 10% dei LGG viene diagnosticato casualmente, durante l'esecuzione di un esame neuroradiologico per altra motivazione.
I sintomi all'esordio sono spesso aspecifici, indistinguibili da quelli di altri tumori cerebrali e talora anche di altre malattie neurologiche. In generale si può affermare che

non esistano quadri clinici patognomonici di presentazione per un particolare tipo di tumore, sebbene le probabilità di comparsa dei sintomi più tipici, come crisi epilettiche, segni focali o disturbi della sfera cognitiva, differisca in funzione del "grading" sia all'esordio che nelle altre fasi della malattia.

I gliomi a basso grado di malignità (LGG) evolvono abitualmente secondo 3 fasi: una prima fase clinicamente asintomatica, nella quale la diagnosi è casuale. Una seconda fase invece sintomatica, nella quale le manifestazioni cliniche sono legate alla sede e alle dimensioni della lesione. Infine vi è l'eventuale passaggio alla terza fase, cioè la trasformazione maligna, che avviene con tempi medi di 7 anni. Numerosi fattori influenzano la rapidità di questa trasformazione come l'età, le dimensioni, le caratteristiche biomolecolari (codelezione 1p-19q, stato p53, mutazione IDH), ma anche i trattamenti chirurgici e post-chirurgici. Nel corso di questa terza fase si osserva un peggioramento delle manifestazioni cliniche presistenti o la comparsa di nuovi sintomi (32).

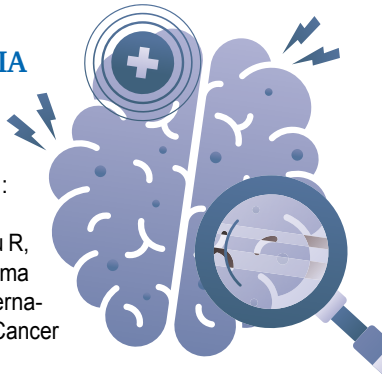
Le crisi epilettiche rappresentano l'esordio clinico degli LLG nell'80-100% dei casi (33) e sembrano essere un fattore prognostico favorevole visto che sono associate a una maggiore sopravvivenza. Questa osservazione è probabilmente correlata anche ad alcuni possibili bias di selezione, considerato che la comparsa di crisi favorisce la precocità della diagnosi e del trattamento. Tra gli LGG l'oligodendroglioma è la variante associata con maggiore frequenza a epilessia per le sue caratteristiche infiltranti a livello corticale. Le crisi epilettiche possono essere subentranti o configurare un vero e proprio stato di male intrattabile o poco sensibile alle cure (long-term epilepsy associated tumors - LEATs) (34).

Il profilo clinico degli HGG è piuttosto diverso. Le crisi epilettiche rappresentano il sintomo di esordio nel 45-50% dei casi e compaiono nel 20% durante il decorso della malattia. I GBM sono inaugurati in quasi la metà dei casi da sintomi non focali (alterazioni del comportamento, decadimento cognitivo, disturbi delle funzioni superiori) (35). Nell'astrocitoma anaplastico (AA) le crisi sono più frequenti rispetto al GBM (36). Nei gliomi in generale l'esordio con crisi isolate ha un valore predittivo positivo (VPP) per la diagnosi di tumore più elevato (1,6%) rispetto alle altre manifestazioni cliniche come deficit motori focali (1,5%) e disturbi della sfera cognitiva (1,4%) (37,38,39). La potenzialità epilettogena delle lesioni varia in base alla presenza di edema e alla sede: lobo temporale, frontale, insula. Gli HGG di minori dimensioni e a più lenta crescita sono associati a una incidenza più elevata di epilessia rispetto a quelli di maggiori dimensioni e a rapido accrescimento. In fase di stazionarietà la comparsa di crisi epilettiche è quasi sempre un indicatore di progressione o di trasformazione maligna di un LGG (40). Coerentemente con questa osservazione i GBM de novo sarebbero associati a una minore incidenza di crisi rispetto a quelli secondari alla trasformazione maligna di un LGG (41).

I sintomi e i segni neurologici focali non critici, le alterazioni comportamentali e del tono dell'umore sono senz'altro più frequenti negli HGG rispetto agli LGG. La cefalea è un sintomo comune tra gli HGG, ma, in generale, estremamente aspecifico e fuorviante. Considerando tutti i casi di cefalea a esordio acuto quelli che inaugurano un tumore cerebrale rappresentano solo lo 0,1-2 %. Il valore prognostico della cefalea per la diagnosi di GBM sale invece notevolmente da 44 a 59 volte in caso di associazione con altri sintomi, come astenia o disturbi della sfera cognitiva (40).

Bibliografia

1. Davis ME Epidemiology and Overview of Gliomas. Semin Oncol Nurs 2018; 34: 420-429.
2. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013- 2017. Neuro Oncol 2020; 22: iv1–96.
3. Central brain tumor registry of the United States SEER*Stat database. CDC national program of cancer registries and NCI surveillance, epidemiology and End results incidence data, 2019 submission (2001–2017). 2020.
4. Weller M, van der Bent M, Preusser M et all. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021; 18: 170-186.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. Neuro Oncol 2017; 19: v1–88.
6. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide populationbased study. J Neurooncol 2017; 131: 525–46.
7. Fabbro-Peray, P, Zouaoui S, Darlix A, et al. Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy–temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: A French national population-based study. J. Neurooncol. 2019; 142: 91–101.
8. Li K, Lu D, Guo Y, et al. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973–2014. Cancer Med. 2018, 7, 5281–5290.
9. Grochans S, Cybulska AM , Simińska D et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review Cancers (Basel) 2022; 14: 2412.
10. Dong M, Cioffi G, Wang J et al. Sex differences in cancer



incidence and survival: a pan-cancer analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020; 29: 1389–97.
11. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L et al. Epidemiology of gliomas.CancerTreatRes.2015; 163: 1-14.
12. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat database: mortality - all COD, aggregated with state, total U.S. (1969-2018) katrina/rita population adjustment, national cancer Institute, DCCPS, surveillance research program, released december 2020. Underlying mortality data provided by NCHS 2020
13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987–96.
14. U.S. Cancer Statistics Working Group. NPCR survival analytical database. November 2019 Submission, Diagnosis year 2001-2016. 2020.
15. Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, et al. National Cancer Information Network Brain Tumour Group. Glioblastoma in England: 2007-2011. Eur J Cancer 2015; 51: 533-42.
16. Bjorland LS, Fluge O, Gilje B, et al. Treatment approach and survival from glioblastoma: results from a population-based retrospective cohort study from Western Norway. BMJ Open 2021; 11: e043208.
17. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015 Neuro Oncol 2018; 20: iv1-iv86.
18. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, et al. Société Française de Neuropathologie (SFNP), Société Fran¬çaise de Neurochirurgie (SFNC); Club de Neuro-Oncologie of the Société Française de Neurochirurgie (CNO-SFNC); Association des Neuro-Onco¬logues d'Expression Française (ANOCEF). French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. Brain Pathol 2011; 21:633–44.
19. Ranger AM, Patel YK, Chaudhary N, Anantha RV. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. Childs Nerv Syst. 2014; 30: 47–64.
20. Khatua S, Gutmann DH, Packer RJ. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma: molecular interplay and theapeutic insights. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65.
21. Roth J. Subependymal giant cell astrocytoma : diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. Pediatr Neurol. 2013; 49: 439–444.
22. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, et al. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. Radiat Res 2005; 163: 424–32.
23. NegliaJP, Robison LL, Stovall M. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1528–1537.
24. Lee K, Song YS, Shin Y, et al. Intrahepatic cholangiocarcinomas with IDH1/2 mutation-associated hypermethylation at selective genes and their clinicopathological features. Sci Rep 2020; 10: 15820.
25. Shein HM. Neoplastic transformation of hamster astrocytes in vitro by simian virus 40 and polyoma virus. Science 1968; 159: 1476–7.
26. Yang T, Liu D, Fang S, Wenbin Ma W, Yu Wang Y. Cytomegalovirus and Glioblastoma: A Review of the Biological Associations and Therapeutic Strategies. J Clin Med 2022; 11: 5221.
27. Amirian ES, Scheurer ME, Zhou R, et al. History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC). Cancer Med 2016;5: 1352–8.
28. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: A meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 1544–1550.
29. Schwartzbaum J, Ding B, Johannesen TB et al. Association between prediagnostic IgE levels and risk of glioma. J. Natl. Cancer Inst. 2012; 104: 1251–1259.
30. Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Perlepe C, et al. Obesity and risk for brain/CNS tumors, gliomas and meningiomas: a meta-analysis. PLoS One 2015;10: e0136974.
31. Little RB, Madden MH, Thompson RC, et al. Anthropometric factors in relation to risk of glioma. Cancer Causes Control 2013; 24: 1025–31.
32. AM, Berger MS. Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. J Neurosurg 2012; 116: 365–72.
33. Rudà R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments Neuro Oncol 2012; 14: iv55-64.
34. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects Epilepsia 2003; 44: 822-30.
35. Kerkhof M, Dielemans JCM, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. Neuro Oncol. 2013; 15: 961–967.
36. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. J Neurosurg. 2011; 115: 240–244.
37. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol 2020; 22: 1073-113.
38. Ozawa M, Brennan PM, Zienius K, etal. The usefulness of symptoms alone or combined for general practitioners in considering the diagnosis of a brain tumour: a case-control study using the clinical practice research database (CPRD) (2000-2014). BMJ Open 2019; 9: e029686.
39. Hamilton W, Kernick D. Clinical features of primary brain tumours: a case-control study using electronic primary care records. Br J Gen Pract 2007;57: 695-9.
40. Rossi R, Figus A, Corraine S. Early presentation of de novo high grade glioma with epileptic seizures: electroclinical and neuroimaging findings. Seizure. 2010; 19:470–474.
41. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. J Neurooncol. 2009; 93:395–400.

IN BREVE

Nell'approccio al paziente affetto da tumore del Sistema Nervoso Centrale, la classificazione riveste un ruolo di primo ordine. Una classificazione accurata permette di formulare una diagnosi precisa e di conseguenza impostare una strategia terapeutica "su misura".
La nuova classificazione WHO 2021 ha apportato alcune significative modifiche rispetto all'edizione precedente, di interesse per il clinico: è strutturata in tre livelli diagnostici, sono state introdotte nuove entità tumorali e per alcune è stata rivista la terminologia

GLI AUTORI

Riccardo Soffietti, Alessia Pellerino, Francesco Bruno, Marzia Borgognone, Roberta Rudà

U.O. Neuro-Oncologia, Dipartimento Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università e AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

La nuova classificazione WHO 2021 dei tumori cerebrali

QUALI NOVITÀ DI INTERESSE PER IL CLINICO

Una accurata classificazione dei tumori è cruciale per una precisa diagnosi e corretta impostazione della terapia. La nuova classificazione WHO 2021 dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale ha rappresentato una ulteriore evoluzione in senso molecolare rispetto a quella precedente del 2016 (1,2). La nuova classificazione è strutturata su tre livelli diagnostici integrati, vale a dire tipizzazione istologica, grado di malignità e informazione molecolare (quando disponibile). Sono state introdotte 22 nuove entità tumorali (alcune estremamente rare) ed è stata rivista la terminologia in 13.

La prima novità importante è la separazione, nell'ambito dei gliomi diffusi, dei tipi dell'adulto da quelli pediatrici **(TABELLA 1)**: la ragione è che, a parità di aspetto al microscopio, esistono differenze significative nelle vie molecolari patogenetiche e quindi nella prognosi e nella scelta delle terapie. Un esempio vale per tutti: nei gliomi diffusi dell'adulto sono presenti fino al 80% dei casi mutazioni del gene *IDH* (isocitrato deidrogenasi), che comportano una prognosi migliore e possono essere target di terapie, mentre nei gliomi diffusi pediatrici le mutazioni IDH non sono presenti e non rappresentano un fattore prognostico. Viceversa, le mutazioni degli istoni (H3 K27 e H3 G34), rarissime nell'adulto, sono prognostiche e potenziali target di terapia nei gliomi pediatrici.

Nell'ambito dei gliomi diffusi dell'adulto la nuova WHO 2021 ha ridotto le entità a 3 sole con più chiare connotazioni prognostiche (3): l'astrocitoma, IDH mutato (grado 2-4), l'oligodendroglioma, IDH mutato e 1p/19q codeleto (grado 2 e 3) e il glioblastoma, IDH-wild type (grado 4). Rispetto alla WHO 2016, la nuova classificazione richiede per la diagnosi di glioblastoma l'assenza della mutazione IDH: quindi quelli che erano definiti in precedenza come glioblastomi IDH mutati (a prognosi migliore) oggi sono definiti astrocitomi di grado 4. Questa classificazione ha importanti ricadute sul piano clinico; la categoria del glioblastoma IDH-wild type è più omogenea come età (prevale nettamente nell'anziano con un picco tra 65 e 70 anni) e ha una prognosi molto più severa (mediana di sopravvivenza 9-12 mesi dopo radioterapia e chemioterapia con temozolomide concomitante e adiuvante): richiede quindi trials clinici specificamente disegnati.
A differenza del glioblastoma IDH-wild type, gli astrocitomi IDH mutati colpiscono tipicamente pazienti più giovani (3° e 4° decade), con esordio quasi esclusivo con crisi epilettiche e quadro alla RM non assumente contrasto, cioè non aggressivo (soprattutto i tumori di grado 2). Sulla base di recenti indagini molecolari è stato evidenziato che il sottogruppo degli astrocitomi IDH mutati con delezione in omozigosi del gene onco-soppressore *CDKN2A* ha una prognosi significativamente peggiore (4,5): la nuova WHO 2021 classifica quindi questo sottogruppo come astrocitoma

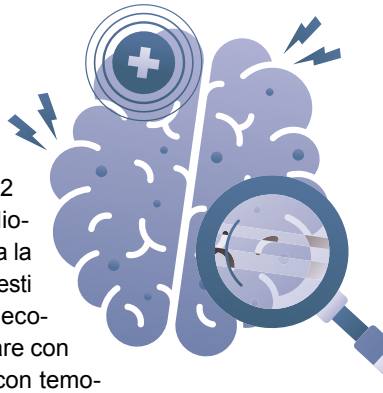
TABELLA 1. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System 2021

GLIOMAS, GLIONEURONAL TUMORS, AND NEURONAL TUMORS
ADULT-TYPE DIFFUSE GLIOMAS • Astrocytoma, IDH-mutant • Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted • Glioblastoma, IDH-wild type
PEDIATRIC-TYPE DIFFUSE LOW-GRADE GLIOMAS • Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered • Angiocentric glioma • Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young • Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
PEDIATRIC-TYPE DIFFUSE HIGH-GRADE GLIOMAS • Diffuse midline glioma, H3 K27-altered • Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant • Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wild type and IDH-wild type • Infant-type hemispheric glioma

Fonte: WHO Classification of CNS Tumors, 5th Edition, International Agency for Research on Cancer World Health Organization 2021.

di grado 4, anche se il quadro clinico-radiologico non è aggressivo e l'istologia suggerisce un grado 2. Questa sotto-tipizzazione ha ricadute sulle terapie (6): anche in caso di asportazione macroscopicamente radicale il sottogruppo a prognosi peggiore (*CDKN2A* deleto) viene sottoposto a terapie adiuvanti, a differenza del sottogruppo a prognosi migliore (non *CDKN2A* deleto) che continua ad essere solo monitorato con RM seriate. In pratica il sottogruppo a prognosi peggiore viene considerato a tutti gli effetti un grado 3 e trattato secondo lo schema CATNON (7), che prevede radioterapia conformazionale seguita da temozolomide. Saranno però necessari ulteriori studi prospettici per validare questo nuovo approccio terapeutico.

La nuova classificazione WHO 2021 ha abolito la categoria degli astrocitomi IDH-wild type. La principale ragione di questa scelta è che studi recenti hanno dimostrato che circa l'80% di questi tumori (giudicati sia di grado 2 che 3) presenta una o più delle alterazioni molecolari tipiche del glioblastoma, quali amplificazione di *EGFR*, mutazione del promoter del gene *TERT* o il combinato di guadagno del cromosoma 7 e perdita del cromosoma 10 e la mediana di sopravvivenza, indipendentemente dal grado 2 o 3, si avvicina a quella del glioblastoma (8,9). Di conseguenza la nuova WHO 2021 considera questi tumori come "glioblastomi molecolari", grado 4, e quindi da trattare con radioterapia e chemioterapia con temozolomide concomitante e adiuvante. In realtà la problematica degli astrocitomi IDH-wild type è più complessa. Un recente lavoro retrospettico del gruppo di Parigi della Pitié-Salpêtrière (10) ha dimostrato che, pur in presenza delle alterazioni molecolari del glioblastoma, i pazienti con tumori IDH-wild type di grado 2 hanno una sopravvivenza significativamente superiore a quelli di grado 3 (in questo ultimo caso effettivamente sovrapponibile a quella del glioblastoma). Inoltre la presenza isolata della mutazione del promoter del gene *TERT* comporta una prognosi significativamente migliore sia nei tumori di grado 2 che 3. Viceversa un 20% circa di astrocitomi IDH-wild type, che non hanno nessuna alterazione molecolare riferibile al glioblastoma, ha un outcome decisamente migliore (11). A questo riguardo un recente studio retrospettico italiano dell'AINO (12) ha dimostrato che in questo sottogruppo, quando di grado 2, una asportazione macroscopicamente radicale seguita da solo monitoraggio con RM, comporta una sopravvivenza mediana che si avvicina ai 10 anni rispetto ad una di 1,5-5 anni per quelli con alterazioni molecolari del glioblastoma. A questo proposito occorre ricordare come la nuova classificazione ha messo questa categoria in una sorta di limbo, essendo eterogenea dal punto di vista molecolare, in quanto verosimilmente comprende tumori diversi in attesa di una migliore classificazione molecolare.



Gli oligodendrogliomi definiti molecolarmente, cioè con la coesistenza della mutazione IDH e della codelezione 1p/19q, indipendentemente dal fenotipo istologico tradizionale oligodendrogliale o astrocitario, rappresentano la categoria di gliomi diffusi dell'adulto che non ha subito modificazioni significative tassonomiche nella nuova WHO. Rispetto ai corrispettivi astrocitari, solo IDH mutati, gli oligodendrogliomi rappresentano una categoria di tumori più indolenti, maggiormente responsivi alla chemioterapia e a lunga sopravvivenza (mediana tra 15 e 25 anni rispetto ai 6-10 anni degli astrocitomi). Gli approcci terapeutici sono quindi più articolati (13).

La nuova WHO 2021 ha separato i gliomi astrocitari circoscritti da quelli diffusi e li ha unificati a quelli glioneuronali e neuronali **(TABELLA 2)** in virtù di similitudini epidemiologiche, cliniche e di outcome. Infatti si tratta più frequentemente di tumori che colpiscono l'età infantile, adolescenziale o giovanile adulta e hanno un decorso indolente con rischio di malignità molto raro (grado 1 e

TABELLA 2. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System 2021

CIRCUMSCRIBED ASTROCYTIC GLIOMAS
- Pilocytic astrocytoma
- High-grade astrocytoma with piloid features
- Pleomorphic xanthoastrocytoma
- Subependymal giant cell astrocytoma
- Chordoid glioma
- Astroblastoma, MN1-altered

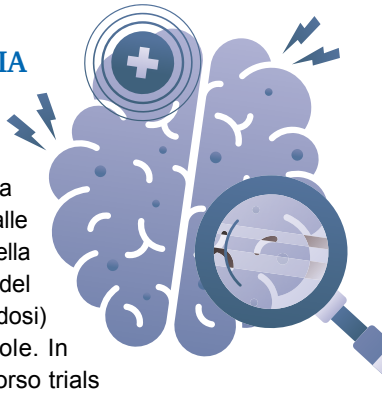
GLIONEURONAL AND NEURONAL TUMORS
- Ganglioglioma
- Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma
- Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
- Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters
- Papillary glioneuronal tumor
- Rosette-forming glioneuronal tumor
- Myxoid glioneuronal tumor
- Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
- Gangliocytoma
- Multinodular and vacuolating neuronal tumor
- Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
- Central neurocytoma
- Extraventricular neurocytoma
- Cerebellar liponeurocytoma

Fonte: WHO Classification of CNS Tumors, 5th Edition, International Agency for Research on Cancer World Health Organization 2021.

2) (14). Due sono i motivi di particolare interesse clinico. Il primo è che le crisi epilettiche, generalmente resistenti al trattamento con i farmaci antiepilettici, rappresentano quasi sempre l'unico sintomo della malattia, e la terapia ottimale è rappresentata da una asportazione chirurgica precoce e macroscopicamente radicale: in questo caso la libertà da crisi può essere raggiunta fino al 70-80% dei pazienti.
La radioterapia conformazionale viene riservata a quei pochi casi giudicati maligni (grado 3) o in recidiva dopo una prima chirurgia incompleta. Il secondo aspetto interessante dal punto di vista terapeutico è che alcuni istotipi possono presentare alterazioni molecolari suscettibili di terapia di precisione (cosiddette alterazioni "actionable" o "druggable"). Questo vale soprattutto per tumori quali gangliogliomi, xantoastrocitomi pleomorfi e astrocitomi pilocitici che presentano la mutazione di *BRAF* V600E, che è la stessa mutazione presente nel 40% circa dei melanomi e può essere targettata con farmaci molecolari che impattano sia la mutazione (es. vemurafenib e dabrafenib) che il meccanismo di resistenza successivo (basata sulla via MEK) (trametinib) (15,16). Un altro esempio è quello dell'astrocitoma subependimale a cellule giganti (spesso associato a crisi epilettiche, anche nell'ambito di una sclerosi tuberosa), che presenta in una elevata percentuale di casi una iperattività della via molecolare m-TOR e risponde al trattamento con l'inibitore specifico everolimus (17).

La nuova classificazione WHO 2021 ha introdotto nuovi concetti anche in quel gruppo di tumori, come ependimomi e medulloblastomi, in cui età e sede del tumore hanno un valore diagnostico e prognostico importante. Gli ependimomi vengono ora classificati secondo una combinazione di aspetti istologici e molecolari relativamente a tre sedi anatomiche (sopratentoriale, infratentoriale e spinale). Il subependimoma, presente in tutte e tre le sedi anatomiche, spesso asintomatico e scoperto incidentalmente, ha una prognosi favorevole anche senza trattamenti. Nel compartimento sopratentoriale, vi sono due tipi tumorali con differenti aspetti molecolari, clinici e prognostici: l'ependimoma con fusione *ZFTA* e l'ependimoma con fusione *YAP1*. Il primo, più frequente, colpisce sia bambini che adulti, e nella maggior parte delle casistiche (anche la nostra torinese) ha una prognosi sfavorevole. Viceversa, l'ependimoma con fusione *YAP1* è rarissimo, colpisce solo i bambini e ha un decorso indolente. A differenza degli ependimomi sopratentoriali, quelli infratentoriali (fossa posteriore) non presentano fusioni ma il profilo di metilazione identifica due gruppi, l'ependimoma della fossa posteriore di tipo A (PFA) e quello di tipo B (PFB). L'immunoistochimica rivela un livello di trimetilazione dell'istone H3K27 alto nel PFB e basso nel PFA. Vi sono dati crescenti relativi ad una ulteriore eterogeneità molecolare del PFA ma non del PFB. Il PFA colpisce prevalentemente i bambini ed è a prognosi peggiore, mentre il PFB colpisce prevalentemente adolescenti e adulti, e la prognosi sembra più favorevole. In generale, per quanto la classificazione degli ependimomi sia "sempre più molecolare", la distinzione WHO in gradi di malignità (2 e 3) mantiene ancora un valore prognostico. A questo si aggiunga il fatto che un certo numero di ependimomi non è classificabile secondo le predette categorie molecolari, e che le Linee Guida sono ancora basate sulla distinzione in gradi di malignità (18). D'altro

> **"I gliomi diffusi dell'adulto sono diversi da quelli pediatrici: esistono differenze a livello patogenetico molecolare e dunque nella prognosi e nella scelta della terapia"**



canto, quando sono presenti alterazioni molecolari con caratteristiche prognostiche, non sempre in linea con il grado tradizionale di malignità, bisogna tenerne conto nel disegnare la strategia terapeutica (19). Nel compartimento spinale, l'ependimoma classico dal punto di vista istologico (grado 2 o 3 WHO) e quello mixopapillare (grado 2) predominano nettamente nell'adulto. Rispetto alla WHO 2016 l'ependimoma mixopapillare, prima considerato di grado 1, è stato "upgradato" a grado 2, visto la tendenza alla recidiva locale e anche alla diffusione liquorale. Inoltre la classificazione del 2021 ha identificato una nuova variante, aggressiva e prevalente nell'adolescente e adulto, caratterizzata dall'amplificazione di *MYCN*.

Anche nel caso del medulloblastoma, tumore considerato di origine embrionale e di grado 4 WHO, la classificazione WHO 2021 prevede una diagnosi integrata istologico-molecolare (quando fattibile), il cui concetto è stato ulteriormente rafforzato (20). I diversi gruppi molecolari hanno connotazioni cliniche e di outcome chiaramente differenti **(TABELLA 3)** (21). Il medulloblastoma WNT-attivato predomina nel bambino, ha una istologia cosiddetta classica e una ottima risposta alle terapie standard (irradiazione della fossa posteriore ad alte dosi e del cervello-midollo sano a basse dosi) e quindi un outcome favorevole. In questo sottogruppo sono in corso trials clinici volti a valutare la possibilità di "scalare" la dose di radioterapia per minimizzare gli effetti avversi, anche a lungo termine (es. endocrini, cognitivi ecc.). Il medulloblastoma Sonic Hedgehog (SHH)-attivato viene suddiviso in 2 varianti senza o con mutazione del gene per la P-53. La variante SHH-*TP53* wild type è presente sia nel bambino che nel giovane adulto, prevale negli emisferi cerebellari rispetto al verme, ha una morfologia desmoplastica/nodulare e un outcome più favorevole. La variante SHH-*TP53* mutata prevale nel bambino, ha una morfologia a larghe cellule/anaplastica e un outcome peggiore. La via SHH è l'unica al momento attuale che può essere targettata

TABELLA 3. Characteristics of Medulloblastoma molecular groups

	WNT-ACTIVATED	SHH-ACTIVATED *TP53*-WILDTYPE	SHH-ACTIVATED *TP53*-MUTANT	NON-WNT/NON-SHH GROUP 3	NON-WNT/NON-SHH GROUP 4
SUBGROUPS		SHH-1 to SHH-4	SHH-3	Group 3-4 subgroups 1-8	
RELATIVE FREQUENCY	10%	20%	10%	25%	35%
PREDOMINANT AGE GROUP	Childhood	Infancy/adulthood	Childhood	Infancy/adulthood	All age groups
M:F RATIO	1:2	1:1	3:1	2:1	3:1
PREDOMINANT MORPHOLOGY	Classic	Desmoplastic/ nodular	Large cell/ anaplastic	Classic	Classic
FREQUENT COPY-NUMBER ALTERATIONS	Monosomy 6	*PTCH1* deletion; 10q loss	*MYCN* amplification; *GLI2* amplification; 17p loss	*MYC*, *MYCN* amplification; 1q,7 gain; 10q, 16q loss; isodicentric 17q	*MYCN*, *OTX2* amplification; *CDK6* amplification; 7 gain; 8, 11 loss; isodicentric 17q
FREQUENT GENETIC ALTERATIONS	*CTNNB1*, *DDX3X* mutation	*PTCH1*, *SMO*, *SUFU*, *ELP1*,*DDX3X*, *KMT2D*, U1 snRNA mutation	*TP53*, *DDX3X*, U1 snRNA, *TERT* mutation	*GFI1*, *GFI1B* activation; *SMARCA4*, *KBTBD4*, *CTDNEP1*, *KMT2D* mutation	*GFI1*, *GFI1B* activation; *PRDM6* activation; *KDM6A*, *ZMYM3*, *KMT2C*, *KMT2D*, *KBTBD4* mutation
GENES WITH GERMLINE MUTATION	*APC*	*PTCH1*, *SUFU*, *ELP1*	*TP53*	Rare *BRCA2*, *PALB2*	Rare *BRCA2*, *PALB2*

Note: SHH, sonic hedgehog; snRNA, small nuclear RNA.
Fonte: WHO Classification of CNS Tumors, 5th Edition, International Agency for Research on Cancer World Health Organization 2021.

con inibitori specifici (es. vismodegib), con una grossa variabilità individuale in termini di risposta. Esiste infine una categoria di medulloblastomi non-WNT /non-SHH che include due sottogruppi (3 e 4), con istologia classica, uno prevalente nel bambino (gruppo 3) e l'altro presente sia nel bambino che nell'adulto. In generale il gruppo 3 è aggressivo, spesso con disseminazione liquorale già alla diagnosi.

CONCLUSIONI

I continui avanzamenti nella biologia molecolare, che hanno un impatto prognostico e/o predittivo di risposta alle terapie, pongono problemi organizzativi. In generale, essendo i tumori cerebrali primitivi relativamente rari, ma molto complessi, è auspicabile la definizione di Centri di Riferimento che, in primis, dispongano delle capacità e risorse per garantire la migliore caratterizzazione molecolare. A questo proposito la formazione di Reti per i Tumori Rari, nazionali o europee (EURACAN), è indispensabile per omogeneizzare i percorsi diagnostico-terapeutici e fornire "second opinions" in casi estremamente complessi. Per quanto riguarda il disegno di trials clinici, la sempre maggiore rarità di queste entità preclude la possibilità di condurre studi randomizzati tradizionali, soprattutto di fase 3, aprendo la strada a nuovi disegni ("basket" e "umbrella", singolo braccio con controllo storico).

Bibliografia

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol 2021; 23: 1231-51.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131: 803-20.
3. Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M et al. World Health Organization 2021 Classification of Central Nervous System Tumors and Implications for Therapy for Adult-Type Gliomas: A Review. JAMA Oncol 2022; 8: 1493-501.
4. Reis GF, Pekmezci M, Hansen HM et al. CDKN2A loss is associated with shortened overall survival in lower-grade (World Health Organization Grades II-III) astrocytomas. J Neuropathol Exp Neurol 2015; 74: 442-52.
5. Appay R, Dehais C, Maurage CA et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. Neuro Oncol 2019; 21: 1519-28.
6. Weller M, van den Bent M, Preusser M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol 2021; 18: 170-86.
7. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22: 813-23.
8. Brat DJ, Aldape K, Colman H et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". Acta Neuropathol 2018; 136: 805-10.
9. Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MMJ et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. Neuro Oncol 2020; 22: 515-23.
10. Berzero G, Di Stefano AL, Ronchi S et al. IDH-wildtype lower-grade diffuse gliomas: the importance of histological grade and molecular assessment for prognostic stratification. Neuro Oncol 2021; 23: 955-66.
11. Aibaidula A, Chan AK, Shi Z et al. Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. Neuro Oncol 2017;19:1327-37
12. Rudà R, Bruno F, Ius T et al. IDH wild-type grade 2 diffuse astrocytomas: prognostic factors and impact of treatments within molecular subgroups. Neuro Oncol 2022; 24: 809-20.
13. Rudà R, Angileri FF, Ius T et al. Italian consensus and recommendations on diagnosis and treatment of low-grade gliomas. An intersociety (SINch/AINO/SIN) document. J Neurosurg Sci 2020; 64: 313-34.
14. Rudà R, Capper D, Waldman AD et al. EANO - EURACAN - SNO Guidelines on circumscribed astrocytic gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors. Neuro Oncol 2022; 24: 2015-34.
15. Kaley T, Touat M, Subbiah V et al. BRAF Inhibition in BRAFV600-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. J Clin Oncol 2018; 36: 3477-84.
16. Wen PY, Stein A, van den Bent M et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. Lancet Oncol 2022; 23: 53-64.
17. Krueger DA, Care MM, Holland K et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med 2010; 363: 1801-11.
18. Rudà R, Reifenberger G, Frappaz D et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. Neuro Oncol 2018; 20: 445-56.
19. Rudà R, Bruno F, Pellerino A, Soffietti R. Ependymoma: Evaluation and Management Updates. Curr Oncol Rep 2022;24:985-93.
20. Ellison DW, Clifford SC, Taylor M. Medulloblastoma. In WHO Classification of CNS Tumors, 5th Edition, International Agency for Research on Cancer World Health Organization. 2021, pp 200-219.
21. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP et al. Medulloblastoma. Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 11.

IN BREVE

Le nuove tecniche di radiologia come possono aiutarci nell'affrontare la complessa problematica dei tumori cerebrali? La Diffusion-weighted imaging (DWI) misura la diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti biologici ed è un marcatore surrogato della cellularità del tessuto. Può essere di aiuto nel differenziare il tessuto tumorale vitale dalla necrosi. Gli studi di perfusione forniscono informazioni sullo stato di permeabilità microvascolare dei tessuti e sono utilizzati nello studio della vascolarizzazione/neovascolarizzazione del tumore (neoangiogenesi). La spettroscopia (MRS) aiuta a valutare in modo non invasivo l'ambiente biochimico del tessuto.
La radiomica e la radiogenomica rispetto all'imaging convenzionale, offrono dati quantitativi e dimensionali collegando immagini a proprietà biologiche utili.
Le PET con aminoacidi radiomarcati: [metil-11C]-L-metionina (Met), O-(2-[18F] fluoroetil)-L-tirosina (FET), 18F-fluoro-L-diidrossi-fenilalanina (FDOPA) sono tecniche di imaging con grosse potenzialità in termini di diagnosi, correlazione istopatologica, pianificazione dei trattamenti e prognosi

L' AUTORE

Antonio Silvani

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Avanzamenti in neuro-immagine

QUALI TECNICHE UTILI per il NEUROLOGO?

Da sempre, alla radiologia chiediamo aiuto nel formulare una diagnosi, di guidarci nei trattamenti e di valutare l'andamento della malattia durante tutta la traiettoria della stessa. Con i tumori cerebrali, ci troviamo ad affrontare malattie rare, con le problematiche connesse. Le nuove tecniche di radiologia come possono aiutarci nell'affrontare questa complessa problematica? La conferma istologica rimane fondamentale. Le decisioni terapeutiche non dovrebbero quindi essere prese solo sulla base degli studi radiografici. Tuttavia, nella pratica clinica vengono fatte delle eccezioni per casi specifici: pazienti clinicamente fragili per i quali il tentativo di un approccio chirurgico anche solo bioptico comporta un rischio medico eccessivo; tumori del tronco encefalico o altre sedi in cui i reperti di imaging sono patognomonici e il rischio di danni neurologici permanenti è eccessivo anche con un tentativo limitato di biopsia.
La tomografia computerizzata (TC) pur mantenendo un ruolo di rilievo in alcune situazioni, come ad esempio: l'urgenza, la ricerca di calcificazioni o sangue, ha progressivamente demandato il suo ruolo diagnostico alla risonanza magnetica (RM) (1,2,3) **(TABELLA 1)**.
I requisiti minimi raccomandati per l'acquisizione di immagini RM, applicabili sia agli scanner a 1,5 T che a quelli a 3 T, comprendono: una sequenza pre-contrasto, tridimensionale, T1-weighted gradient echo (IR-GRE); una sequenza assiale, bidimensionale, T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), una sequenza assiale, bidimensionale, tri-direzionale (isotropa) diffusion-weighted imaging (DWI) ottenuta con acquisizione eco planare (EPI) o radiale; una sequenza TSE assiale, bidimensionale, pesata in T2; e una sequenza IR-GRE post-contrasto, tridimensionale, isotropa, pesata in T1 con parametri di acquisizione corrispondenti alle immagini pre-contrasto pesate in T1 **(FIGURA 1)**. Queste sequenze sono utilizzate, anche se per ora principalmente all'interno di studi clinici, per la valutazione dei risultati dei trattamenti utilizzando i criteri RANO (4).

DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING (DWI)

La DWI misura la diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti biologici ed è un marcatore surrogato della cellularità del tessuto. Sulla base delle immagini ottenute in DWI si ottiene il cosiddetto ADC, cioè il coefficiente apparente di diffusione dell'acqua. Il valore di ADC (opposto a quello di DWI) riflette la diffusività del tessuto: i valori sono alti se la diffusività è alta (acqua/liquor), mentre sono bassi quando ostacoli fisici impediscono all'acqua di muoversi liberamente (sostanza bianca/grigia). La DWI permette di differenziare tra componente tumorale cistica e una solida (la componente cistica ha un'alta diffusività e di conseguenza un basso segnale). Può essere di aiuto

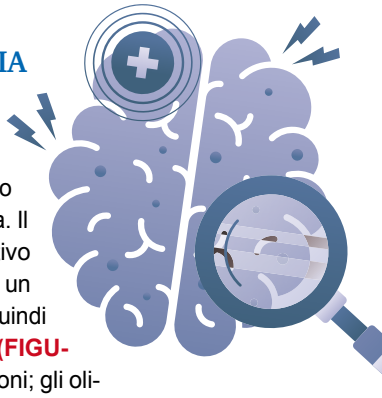
TABELLA 1 Tecniche di radiologia e loro utilizzo nella diagnostica dei tumori cerebrali

TECNICA	SIGNIFICATO
TC	Effetti di massa, idrocefalo, emorragie, calcificazioni
T1	Architettura dei tessuti Sequenze pre-contrasto iperintense nel caso della presenza di: sangue, calcio e melanina Sequenze post-contrasto. Riflettono in modo aspecifico la rottura della barriera ematoencefalica
T2/FLAIR	Architettura dei tessuti Segnale iperintenso nell'edema peri tumorale, nei tumori non enhancing, nei danni della sostanza bianca, nella gliosi
T2*	Segnale ipointenso nei prodotti di degradazione del sangue, vascolarizzazione tumorale, calcificazioni, micro-emorragie radio indotte
DWI	Valuta la diffusività dell'acqua, cioè il movimento casuale microscopico delle molecole d'acqua e può essere rappresentata con una mappa ADC Ridotta DWI (segnale iperintenso) nelle aree con elevata cellularità e nell'edema citotossico
MRS	Analizza il profilo biochimico/molecolare del tessuto Nel tumore gli spettri sono caratterizzati da un aumento del picco di colina e riduzione di quello di NAA Il picco dei lipidi e del lattato rappresentano la necrosi e l'ipossia rispettivamente
PERFUSIONE	Dinamic susceptibility (DSC). Fornisce informazioni sulla perfusione dei tessuti Le curve di perfusione nei gliomi tornano al valore basale, mentre le curve di perfusione nei tumori con perdita di capillari (metastasi, tumori del plesso corioideo, tumori extra-assiali) in genere non tornano al valore basale Volumi di sangue elevati suggeriscono un maggior grading della lesione e la progressione della malattia
DTI	Analizza le proprietà diffusive e la direzionalità del flusso delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti Studio dell'architettura microstrutturale delle strutture cerebrali I dati DTI possono inoltre essere usati per la mappatura tridimensionale delle fibre di sostanza bianca (trattografia) per l'esplorazione in vivo della connettività anatomica del cervello umano
fMRI	Rileva quali aree cerebrali si attivano durante l'esecuzione di alcuni esercizi, come parlare, leggere, pensare o muovere una mano, fornendo una mappa delle aree cerebrali funzionalmente eloquenti
PET	Uptake di traccianti aminoacidici, grading, radionecrosi

nel differenziare il tessuto tumorale vitale dalla necrosi che risulta più scura. ADC risulta aumentato nell'edema vasogenico.
La diffusione risulta ridotta nei linfomi del SNC (PCNSL) e nel medulloblastoma, che sono entrambi altamente cellulati e che risultano quindi iperintensi alla DWI con valori ADC ridotti. Le localizzazioni del PCNSL presentano una diffusione ridotta e valori di ADC più bassi rispetto ai gliomi di alto grado e alle metastasi. Nelle sequenze DWI, le metastasi mostrano una ridotta diffusività nell'area di enhancement periferico e un'aumentata diffusività nell'area necrotica centrale e nell'edema circostante. Un altro ruolo di rilievo della DWI è rappresentato dallo studio delle infezioni per esempio nella toxoplasmosi, dove l'ADC è elevato a confronto del linfoma.
Il fenomeno della diffusione può essere studiato anche in modo multidirezionale mediante il "tensor imaging", DTI. Queste sequenze forniscono mappe delle fibre della sostanza bianca che, in presenza di un tumore cerebrale, possono essere distorte, infiltrate o distrutte. Quando combinate alla RM funzionale (fMRI) risultano di estremo interesse nel formulare l'approccio chirurgico e in minor misura radioterapico, in quei casi dove l'accesso è in vicinanza ad aree e tratti di fibre nervose vitali.

SPETTROSCOPIA

La spettroscopia (MRS) aiuta a valutare in modo non invasivo l'ambiente biochimico del tessuto. Nei tumori il pattern caratteristico evidenzia un aumento del picco della colina (Cho), indice di proliferazione delle membrane cellulari e una diminuzione del picco dell'N-acetil aspartato (NAA) marker del tessuto sano, con conseguente elevazione del rapporto Cho/NAA. Un aumento del picco lipidico in assenza di necrosi è considerato un reperto specifico del PCNSL **(FIGURA 1)**. Nelle toxoplasmosi si osserva un picco di lattato in assenza di una elevazione del rapporto Cho/Cr (creatina). I rapporti Glu (glutammato)/Cr, Glu/Glu+Gln (glutammina) e Cho/Cr sono più elevati nel PCNSL rispetto al GBM. Riguardo la possibilità di estrapolare

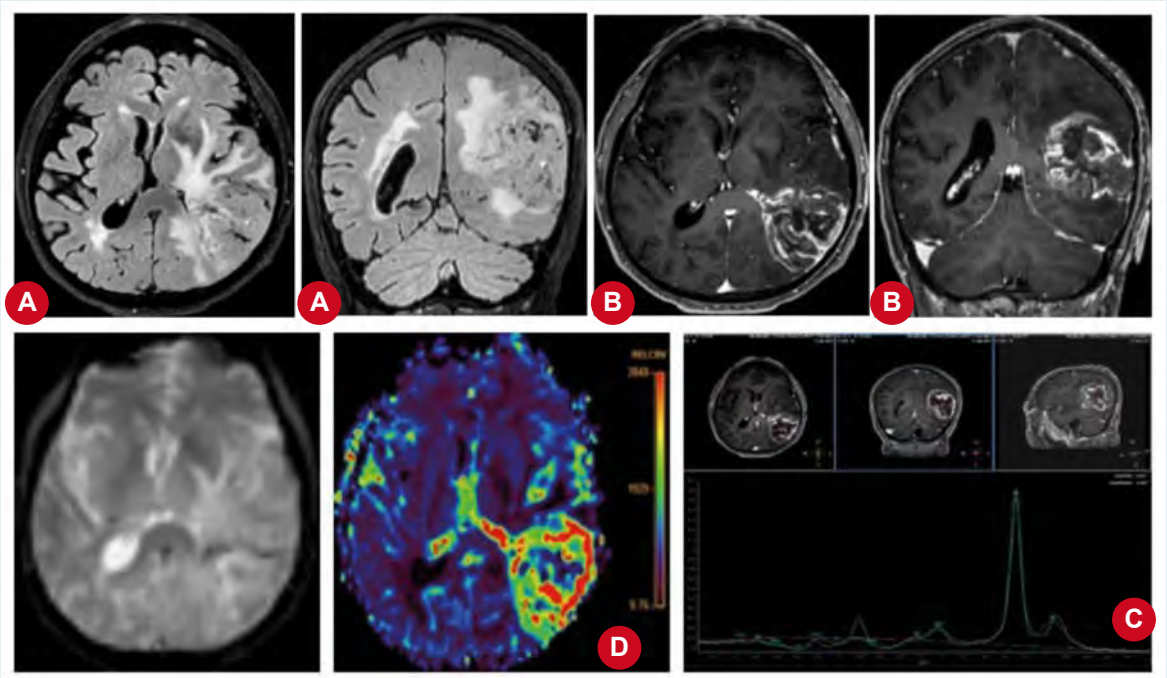


dati circa il grading, con alcuni limiti, l'aumento della Cho è ritenuto proporzionale al grado di malignità. Nel follow-up l'aumento della Cho può suggerire la trasformazione maligna. La segnatura metabolica della produzione di D-2-idrossiglutarato (D-2HG) è un segno distintivo della mutazione IDH nei gliomi. Recentemente, alcuni gruppi hanno dimostrato un'affidabile rilevazione di D-2HG utilizzando la MRS in vivo (5).

STUDI DI PERFUSIONE

Gli studi di perfusione forniscono informazioni sullo stato di permeabilità microvascolare dei tessuti e sono utilizzati nello studio della vascolarizzazione/neovascolarizzazione del tumore (neoangiogenesi). La post-elaborazione dei dati consente di calcolare vari parametri come rCBV (volume ematico cerebrale relativo), rCBF, MTT (tempo medio di transito), TTP (tempo al picco). Tra le tecniche di perfusione, la perfusione T2* o DSC (Dynamic susceptibility contrast) è la tecnica più utilizzata nella caratterizzazione dei tumori cerebrali e nei gliomi in particolare. Altre metodiche di perfusione RM, quali la perfusione T1 o DCE (Dynamic contrast) o l'ASL (Arterial spin labeling) sono meno diffuse nella pratica clinica. Il volume ematico cerebrale relativo (rCBV) viene considerato come un indicatore della angiogenesi e quindi predittivo del grado del glioma **(FIGURA 1)**. Tuttavia esistono eccezioni; gli oligodendrogliomi possono presentare aree con alti valori di rCBV non indicativi di malignità. In fase pre-trattamento l'aumento di rCBV nei gliomi di basso grado è stato associato all'assenza della mutazione IDH (6).
Nello studio perfusionale DCS del linfoma si osserva un mismatch tra enhancement e perfusione: un basso valore medio di rCBV in una porzione di enhancement vivace ed omogeno.
Le caratteristiche della vascolarizzazione tumorale sono state utilizzate per discriminare la progressione tumorale (TP) dalla pseudo progressione (PsP). Dalla letteratura emerge una elevata accuratezza di questa tecnica nel differenziare una progressione della malattia dagli effetti dei trattamenti radio-chemioterapici.

FIGURA 1 Voluminosa lesione espansiva a sede cortico-sottocorticale in regione temporo-parietale sinistra



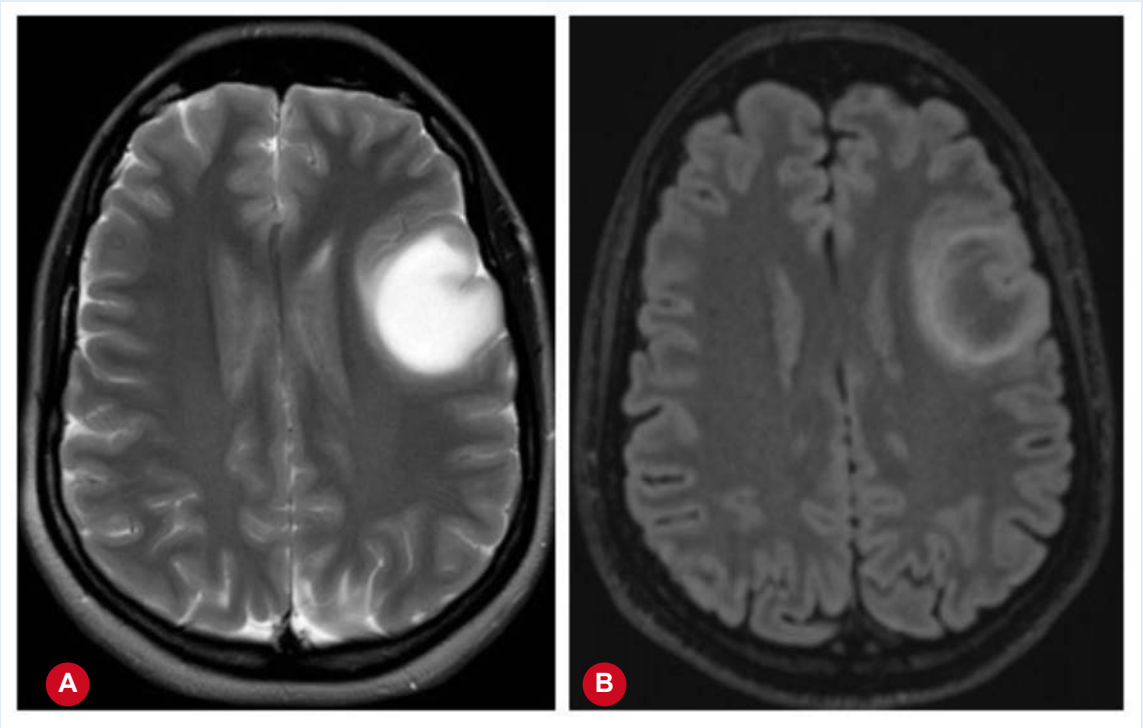
Il segnale è disomogeneo per la presenza di componenti nodulari e componenti necrotiche, edema nella sostanza bianca temporale e parietale, in sede sotto insulare nel braccio posteriore della capsula interna sinistra **(A)**.
La lesione assume intensamente l'enhancement e mostra componenti cistico-necrotiche **(B)**.
L'esame di spettroscopia ha mostrato una netta riduzione dei picchi di NAA, colina e creatina. Si osserva invece un notevole aumento del picco dei lipidi come da necrosi **(C)**.
Le sequenze di perfusione mostrano un netto aumento di rCBV nelle componenti nodulari della lesione. Si osserva una riduzione di rCBV nelle componenti cistico necrotiche **(D)**.

Vari studi hanno dimostrato il potenziale della DSC-PWI nel distinguere la progressione tumorale (PT) dalla pseudoprogressione (PsP) nei pazienti con GBM. Nella PT vi è un marcato aumento della neoangiogenesi, con conseguente aumento del volume ematico cerebrale relativo tra tumore e sostanza bianca (rCBV).
Al contrario, la PsP è caratterizzata da un'aumentata risposta infiammatoria, dall'accumulo locale di edema e da un'anomala permeabilità vascolare che porta però a una diminuzione dell'rCBV (7).
Un'altra tecnica che potrebbe essere in futuro di aiuto nel differenziare il PCNSL dal GBM è l'analisi APTW (Amide Proton Transfer Weighted Studies). Questa è una nuova tecnica di risonanza magnetica che rileva nei tessuti proteine e peptidi mobili endogeni valutandone le caratteristiche di legame peptidico degli aminoacidi. Con questa tecnica nel PCNSL si osservano iperintensità omogenee nelle aree di potenziamento, mentre nel GBM si osservano iperintensità APTW eterogenee.

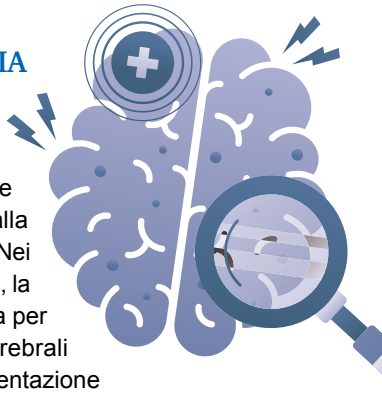
RADIOMICA E RADIOGENOMICA

La radiomica e la radiogenomica sono due direzioni di ricerca emergenti per la diagnosi delle malattie (8). La radiomica si occupa principalmente delle caratteristiche di imaging e del fenotipo della malattia, mentre la radiogenomica prende in considerazione sia le caratteristiche di imaging (fenotipo) che quelle genetiche (genotipo) delle malattie. Rispetto all'imaging convenzionale, offrono dati quantitativi e dimensionali collegando immagini a proprietà biologiche utili. I progressi nelle tecniche di intelligenza artificiale, come il machine learning e il deep learning, suggeriscono un loro utilizzo nel riconoscimento e nella classificazione delle neoplasie cerebrali, nonché nel predire la traiettoria della malattia (9).
Il segno "T2-FLAIR–mismatch" è caratterizzato da un segnale iperintenso nell'imaging pesato in T2 e da una relativa soppressione nell'imaging FLAIR, a eccezione di un bordo periferico iperintenso **(FIGURA 2)**. Il segno del mismatch è ritenuto al momento la caratteristica radiogenomica "convenzionale" più distintiva del glioma a basso grado (LGG). Questo aspetto all'interno dell'LGG è ritenuto fortemente predittivo di uno status IDH mut/e di una codelezione 1p-19q, suggerendo un oligodendroglioma anche all'interno del gruppo di neoplasie che presentino presa di contrasto e necrosi (10).
La delezione omozigote dell'inibitore della chinasi ciclina-dipendente (CDKN)2A/B è un marcatore molecolare chiave degli astrocitomi IDH mutati nella classificazione WHO 2021. In presenza di delezione omozigote di *CDKN2A/B*, gli astrocitomi IDH-mutanti di grado istologico 2 o 3 sono designati di grado 4. Dal punto di vista radiogenomico

FIGURA 2 Astrocitoma IDH mutato: T2-FLAIR–mismatch



Segnale iperintenso nell'imaging pesato in T2 **(A)** e una relativa soppressione nell'imaging FLAIR, a eccezione di un bordo periferico iperintenso **(B)**.



la presenza di un pattern infiltrativo, di diametri massimi più grandi, e di valori elevati di CBV possono essere utili biomarcatori di risonanza magnetica per la delezione omozigote di *CDKN2A/B* in questi tumori (11).
Una delle caratteristiche del glioblastoma metilato è il risparmio della zona subventricolare (SVZ), che però risulta coinvolta nei tumori non metilati. I tumori metilati mostrano una tendenza a risparmiare i lobi temporali e, inoltre, mostrano meno necrosi tumorale ed edema rispetto ai tumori non metilati. Dati di diffusione, perfusione e suscettibilità possono potenzialmente prevedere lo stato di metilazione del DNA. I glioblastomi metilati mostrano una bassa perfusione e un elevato coefficiente di diffusione apparente (ADC). I tumori metilati mostrano più frequentemente un enhancement nodulare rispetto ai non metilati, dove domina un enhancement a cercine. Alcune variabili delle immagini RM possono predire l'amplificazione di *EGFR*; tra queste, il rapporto tra il volume "high signal" di tessuto in T2 e il volume T1-enhancing, la percentuale di volume tumorale necrotico, le caratteristiche di infiltrazione dei margini tumorali in T1 e T2. Tra queste variabili, il volume di tessuto "high signal" in T2 che circonda un tumore solido T1-enhancing è suggestivo di cellule tumorali infiltranti e si correla bene con lo stato di amplificazione di *EGFR* (12).
La radiomica e i metodi di deep learning possono essere utilizzati per automatizzare varie fasi della pianificazione della radioterapia (13). Un'importante applicazione è la segmentazione automatica delle immagini per la pianificazione del volume bersaglio, la previsione della localizzazione della recidiva del tumore e la differenziazione della pseudo-progressione dalla reale progressione del tumore. Nei pazienti con metastasi cerebrali, la radiomica può essere utilizzata per il rilevamento di metastasi cerebrali di piccole dimensioni, la segmentazione accurata di metastasi multiple più grandi, la previsione della risposta locale dopo la radiochirurgia e la differenziazione tra malattia ed effetti dei trattamenti.

> **"La radiogenomica e la radiomica sono tecniche diagnostiche emergenti. Sono metodiche innovative che permettono di collegare le immagini a proprietà biologiche utili"**

Tuttavia, nessuna delle potenziali applicazioni neuro-oncologiche della radiomica e del deep learning è stata ancora realizzata nella pratica clinica. L'utilizzo di approcci radiomici e radiogenomici per la diagnosi e per personalizzare le decisioni terapeutiche in neuro-oncologia dipenderà in larga misura dalla capacità di superare le resistenze alla standardizzazione dei protocolli di imaging tra i vari centri, nonché dalla capacità di dimostrare la riproducibilità dei dati in ampie coorti multi-istituzionali (14,15).
La PET con aminoacidi è una tecnica di imaging con grosse potenzialità in termini di diagnosi, correlazione istopatologica, pianificazione dei trattamenti e prognosi. Le PET con aminoacidi radiomarcati, [metil-11C]-L-metionina (Met), O-(2-[18F]fluoroetil)-L-tirosina (FET), 18F-fluoro-L-diidrossi-fenilalanina (FDOPA), hanno nel cervello una specificità e una sensibilità superiori rispetto alla PET 18F-fluorodesossiglucosio (18F-FDG). Gli aminoacidi radiomarcati possono fornire preziose informazioni circa l'attività metabolica dei gliomi, evidenziando le aree con maggiore captazione del radio tracciante - e teoricamente con una diversa malignità, indipendentemente dalla integrità della barriera emato-encefalica (16). È ormai consolidato che l'imaging PET abbia un valore complementare all'indagine RM nella gestione del paziente affetto da glioma; tuttavia, in attesa di futuri studi l'uso dei traccianti amminoacidici almeno per ora non dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti (17).

Bibliografia

1) Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J et al. Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol 2015; 17: 1188-98.
2) Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol 2021; 18: 170-86.
3) Rudà R, Angileri FF, Ius T, Silvani A et al. Italian consensus and recommendations on diagnosis and treatment of low-grade gliomas. An intersociety (SINch/AINO/SIN) document. J Neurosurg Sci 2020; 64: 313-34.
4) Dirven L, Vos ME, Walbert T, Armstrong TS et al. Systematic review on the use of patient-reported outcome measures in brain tumor studies: part of the Response Assessment in Neuro-Oncology Patient-Reported Outcome (RANO-PRO) initiative. Neurooncol Pract 2021 13; 8: 417-25.

5) Andronesi OC, Kim GS, Gerstner E et al. Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. Sci. Transl. Med 2012; 4: 116-116ra4.
6) Castellano A, Falini A. Progress in neuro-imaging of brain tumors. Curr Opin Oncol 2016; 28: 484-93.
7) Chawla S, Bukhari S, Afridi OM et al. Metabolic and physiologic magnetic resonance imaging in distinguishing true progression from pseudoprogression in patients with glioblastoma. NMR Biomed 2022; 35: e4719.
8) Jena B, Saxena S, Nayak GK, Balestrieri A et al. Brain Tumor Characterization Using Radiogenomics in Artificial Intelligence Framework. Cancers (Basel) 2022; 22: 4052.
9) Kickingereder P, Isensee F, Tursunova I ewt al. Automated quantitative tumour response assessment of MRI in neuro-oncology with artificial neural networks: a multicentre, retrospective study. Lancet Oncol 2019; 20: 728-40.
10) Goyal A, Yolcu YU, Goyal A et al. The T2-FLAIR-mismatch sign as an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: a systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance. Neurosurg Focus 2019; 1: 47(6): E13.
11) Park YW, Park KS, Park JE et al. Qualitative and Quantitative Magnetic Resonance Imaging Phenotypes May Predict CDKN2A/B Homozygous Deletion Status in Isocitrate Dehydrogenase-Mutant Astrocytomas: A Multicenter Study. Korean J Radiol 2023; 24: 133-44.
12) Mahajan A, Sahu A, Ashtekar R et al. Glioma radiogenomics and artificial intelligence: road to precision cancer medicine. Clin Radiol 2023; 78: 137-49.
13) Kocher M, Ruge MI, Galldiks N et al. Applications of radiomics and machine learning for radiotherapy of malignant brain tumors. Strahlenther Onkol 2020; 196: 856-67.
14) Lohmann P, Galldiks N, Kocher M et al. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. Methods 2021; 188: 112-21.
15) Beig N, Bera K, Tiwari P. Introduction to radiomics and radiogenomics in neuro-oncology: implications and challenges, Neuro-Oncology Advances 2020; 2: iv3–iv14.
16) De Marco R, Pesaresi A, Bianconi A et al. A Systematic Review of Amino Acid PET Imaging in Adult-Type High-Grade Glioma Surgery: A Neurosurgeon's Perspective. Cancers (Basel) 2022; 23; 15: 90.
17) Albert NL, Weller M, Suchorska B et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. Neuro Oncol 2016; 1199-208.

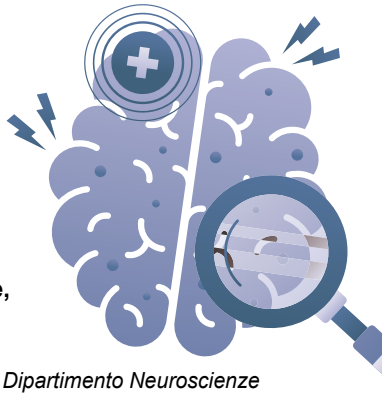
IN BREVE

Sebbene la prognosi dei gliomi resti sfavorevole, i progressi e l'ottimizzazione delle terapie tradizionali hanno permesso di migliorare in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti. L'orizzonte terapeutico potrebbe cambiare grazie a numerose molecole in fase di studio. Il rapido sviluppo di nuovi farmaci molecolari attivi a livello preclinico rende necessario uno screening rapido della potenziale efficacia biologica nell'uomo, prima di intraprendere studi clinici randomizzati più impegnativi. Risposte concrete a questa esigenza possono venire dagli studi di fase 0 "window of opportunity"

GLI AUTORI

Roberta Rudà, Francesco Bruno, Alessia Pellerino, Marzia Borgognone, Riccardo Soffietti

U.O. Neuro-Oncologia, Dipartimento Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università e AOU Città della Salute e della Scienza, Torino



Tumori gliali e metastasi cerebrali

OPPORTUNITÀ DI TRATTAMENTO E PROSPETTIVE FUTURE

Negli anni 2000 la Neuro-Oncologia Clinica ha visto una ottimizzazione significativa delle terapie antitumorali tradizionali (neurochirurgia, radioterapia, chemioterapia) grazie ai progressi tecnologici e ai risultati di studi clinici ben disegnati che ne hanno chiarito il rispettivo ruolo e sequenza (1).

TUMORI GLIALI

Per quanto riguarda i gliomi maligni (in primis il glioblastoma, grado 4) è stato definitivamente dimostrato come una asportazione totale o quasi totale (valutata volumetricamente), che oggi è fattibile in circa il 50% dei pazienti, si associa ad una prognosi migliore (2). L'introduzione della resezione basata sulla fluorescenza (che delimita meglio il tumore dal cervello sano) ha contribuito a questo risultato (3). Se vent'anni fa la mediana di sopravvivenza del glioblastoma era di 6-9 mesi, oggi è di 12-18 mesi con 50% dei pazienti liberi da malattia a 3 anni (che sono i pazienti non anziani con asportazione totale e migliore risposta alle terapie adiuvanti legate alla presenza nel tumore della metilazione del promoter del gene *MGMT*). La radioterapia, sempre più conformazionale (cioè centrata solo sul tumore), garantisce un migliore equilibrio tra efficacia sul tumore e risparmio del tessuto sano. Questa ottimizzazione sta permettendo anche di reirradiare un numero crescente di pazienti alla recidiva, utilizzando anche metodiche di tipo stereotassico (per volumi molto limitati) o l'uso di particelle pesanti (protoni) invece dei fotoni convenzionali (4,5). Viceversa nessun composto ad azione radiosensibilizzante ha dato risultati apprezzabili. Lo standard di trattamento adiuvante del glioblastoma è una radioterapia frazionata (6 settimane) con l'agente alchilante temozolomide concomitante e adiuvante (6-12 mesi) (6). La combinazione di una radioterapia ipofrazionata (3 settimane) con la temozolomide è tollerata ed efficace anche nei pazienti anziani (7,8). Il composto antiangiogenetico bevacizumab ha una efficacia antiedemigena spiccata, anche nei pazienti non più responsivi agli steroidi, con miglioramento della qualità della vita, ma non della sopravvivenza (9-11). L'uso del device OPTUNE, che eroga correnti elettriche al tumore, ha rivelato qualche vantaggio (12), ma il suo uso è molto limitato dal costo davvero elevato, quasi mai coperto dal SSN.

L'immunoterapia sistemica ha rappresentato fino ad oggi la più grande delusione (13). Molte speranze erano state riposte nell'uso dei cosiddetti inibitori di checkpoint, che nel melanoma e nel carcinoma polmonare non a piccole cellule hanno determinato miglioramenti "impressionanti" della sopravvivenza. Purtroppo tutti i trials clinici che hanno utilizzato questi composti nel glioblastoma, sia alla progressione (14), che alla nuova diagnosi (15,16), hanno dato risultati negativi. L'ipotesi più accreditata è che

l'efficacia di questi composti sia legata ad un carico mutazionale del tumore estremamente elevato, come accade nel melanoma e nel carcinoma polmonare, a differenza del glioblastoma in cui è estremamente basso. Potrebbe essere più efficace un uso neoadiuvante (prima della resezione chirurgica), anziché adiuvante (dopo la resezione in associazione alla radioterapia) (17), ma è ancora in corso un trial confermativo. Anche la vaccinazione contro la variante III dell'EGFR si è rivelata clinicamente inefficace (18), mentre quella a base di cellule dendritiche ha dimostrato una modesta efficacia in un trial randomizzato ma con molti limiti metodologici (19).

L'uso delle terapie target (composti che impattano specificamente alterazioni molecolari considerate "driver" della crescita del tumore) sembra più promettente, almeno in una piccola percentuale di pazienti. Lo studio randomizzato di fase 2 REGOMA (NCT02926222) multicentrico italiano, ha riportato come alla prima recidiva di glioblastoma dopo radio-chemioterapia standard il composto multi-target ad azione antiangiogenetica regorafenib sia in grado di dare un modesto miglioramento della sopravvivenza rispetto alla lomustina (CCNU) (20) che rappresenta lo standard in Europa. Questo modesto vantaggio è stato anche confermato da uno studio istituzionale torinese (21), che ha evidenziato come una riduzione dell'intensità della dose migliori la tolleranza a parità di efficacia. È stata messa a punto negli USA da parte del National Institute of Health (NIH) una piattaforma per una più rapida sperimentazione di nuove terapie target nel glioblastoma (GBM-Agile) (22).
Il trial di fase 3 CATNON (EORTC 26053-22054 - NCT00626990) ha dimostrato che il trattamento ottimale per gli astrocitomi di grado 3 dopo chirurgia è una radioterapia conformazionale seguita da un trattamento adiuvante con temozolomide: contrariamente a quanto si supponeva, l'uso della temozolomide anche in concomitanza alla radioterapia, come nel glioblastoma, non ha avuto un vantaggio additivo (23).
Un trial di fase 3 americano (NCT00003375) ha dimostrato che per i gliomi di grado 2 ad alto rischio (dovuto ad una resezione incompleta) il trattamento ottimale è una radioterapia conformazionale seguita da una chemioterapia con lo schema PCV (a base di agenti alchilanti) (24). Una post-hoc analisi ha però dimostrato che il vantaggio dell'aggiunta della chemioterapia era limitata ai pazienti con astrocitomi IDH mutati e oligodendrogliomi, IDH mutati e 1p -19q codeleti, mentre era inefficace nei pazienti con astrocitoma IDH-wild type.
Il trial randomizzato di fase 3 (CODEL - NCT00887146) (25) sta valutando la sostituzione della PCV, gravata da una mielotossicità cumulativa, con la più moderna e meglio tollerata temozolomide. Nel caso degli oligodendrogliomi, potenzialmente chemio-sensibili e maggiormente indolenti, nel caso di residui molto estesi, la chemioterapia upfront con temozolomide può rappresentare una modalità alternativa per evitare/ritardare la radioterapia e i rischi di deficit cognitivi a lungo termine (26,27).
Nell'ultimo decennio la possibilità di resezioni totali o quasi totali nelle aree cerebrali critiche (aree motorie e aree del linguaggio) è molto aumentata con le metodiche di "awake surgery" (cioè con monitoraggio elettrofisiologico e neuropsicologico intraoperatorio a paziente sveglio) che vengono crescentemente utilizzate nei centri ad elevata expertise (28). Questi progressi tecnologici, da un lato hanno ridotto la necessità di trattamenti precoci radio- e/o chemioterapici e dall'altro hanno incrementato il numero di reinterventi chirurgici alla progressione. Una certa prudenza nell'usare precocemente trattamenti a base di temozolomide è inoltre suggerita dal fatto che l'ipermutazione associata a questo farmaco può comportare un aumentato rischio di trasformazione maligna e sfuggita a distanza (29).

> **"L'orizzonte terapeutico nei gliomi di basso grado con mutazione IDH (circa l'80% dei casi) dopo resezione non completa è destinata a cambiare a breve: un nuovo farmaco molecolare (vorasidenib), inibitore della mutazione IDH e altamente penetrante nel cervello, si è dimostrato efficace in uno studio randomizzato e sostituirà la tradizionale radioterapia e chemioterapia"**

L'orizzonte terapeutico nei gliomi di basso grado IDH mutati (circa l'80%) potrebbe cambiare nel caso fosse dimostrata l'efficacia degli inibitori della mutazione IDH. Il razionale per tali composti è molteplice. Le mutazioni IDH sono critiche per la crescita del tumore, sono espresse uniformemente sulle cellule tumorali e non su quelle sane, e relativamente stabili nel corso della malattia. Il prodotto della mutazione, il 2-idrossi-glutarato (2HG) induce una ipermetilazione a livello del DNA e degli istoni, che favorisce la crescita tumorale, e sembra interferire con la risposta immune. Sono attualmente disponibili due studi preliminari con inibitori della mutazione IDH per via orale, quali ivosidenib (inibitore della mutazione IDH1) e vorasidenib (inibitore sia della mutazione IDH1 che di quella IDH2 e con maggiore capacità di penetrazione nel tessuto cerebrale) (30,31). Quest'ultimo composto si è dimostrato capace di bloccare la crescita tumorale in un

91% di pazienti, con un 18% di riduzioni volumetriche. I risultati dello studio registrativo di fase 3 Indigo, che ha studiato l'efficacia del vorasidenib in più di 300 pazienti con gliomi di grado 2 in progressione dopo sola chirurgia, saranno presentati al congresso ASCO nel giugno 2023, e sembrano molto promettenti. Le mutazioni IDH potrebbero anche essere targhettate con altre strategie, quali agenti demetilanti, vaccinazione e associazione con inibitori di PARP.
Come è noto, i gliomi di baso grado sono estremamente eterogenei e resistenti ai farmaci antiepilettici. L'efficacia degli inibitori della mutazione IDH potrebbe esplicarsi anche nei confronti delle crisi epilettiche visto che il 2-idrossi-glutarato (2HG) è un analogo del neurotrasmettitore eccitatorio glutamato (32).

Piccoli sottogruppi di gliomi potrebbero beneficiare di terapie molecolari specifiche nel caso esprimessero mutazioni "driver", molto rare e presenti in modo agnostico anche in altri tipi di tumori non cerebrali.
Il caso più eclatante è quello dei gliomi che esprimono la mutazione *BRAF*V600E, presente nel 40% dei melanomi, e targettabile con successo con la combinazione di farmaci bloccanti la mutazione (dabrafenib) e il successivo meccanismo di resistenza (trametinib). Questa combinazione ha dimostrato una certa attività sia in gliomi rari circoscritti (gangliogliomi, xantoastrocitomi pleomorfi, astrocitomi pilocitici) che anche diffusi, di basso e alto grado (33). Nella coorte di tumori a basso grado di malignità (tutti in progressione dopo radio e/o chemioterapia) è stata osservata una percentuale di risposte alla RM del 69%, mentre nella coorte di alto grado (che includeva anche glioblastomi) la percentuale di risposte è stata del 33% (33). Occorre sottolineare che nel glioblastoma "ordinario" senza mutazioni *BRAF* risposte così importanti non si possono ottenere con i chemioterapici convenzionali, ma purtroppo solo un 2% circa di GBM presenta questa mutazione targettabile. Non ci sono, viceversa, dati sulla durata della risposta, visto il troppo breve follow-up.
Le fusioni *NTRK* (1,2,3) rappresentano un'altra categoria di alterazioni molecolari targettabili con inibitori specifici, quali larotrectinib o entrectinib. Tali fusioni sono estremamente rare nei gliomi dell'adulto (tra l'1% e il 3%), mentre sono più frequenti nei gliomi maligni pediatrici (10- 40%) e nei gliomi intrinseci diffusi del tronco (4%) (34). Uno studio retrospettico multicentrico internazionale ha recentemente riportato una percentuale di risposte del 30% in una coorte di gliomi sia di basso che di alto grado, prevalentemente pediatrici in progressione dopo standard: le risposte si manifestavano con rapidità (dopo 1-4 mesi di trattamento), e si mantenevano a 12 mesi nel 75% dei pazienti (35). L'efficacia di inibitori specifici di altre mutazioni "druggable" (es. amplificazione di *c-MET*, alterazioni di *FGFR*) è attualmente in studio in trials clinici. Lo sviluppo tumultuoso di nuovi farmaci molecolari attivi a livello preclinico rende necessario uno screening "rapido" della potenziale efficacia biologica nell'uomo prima di intraprendere studi più impegnativi in termini di sample size e risorse, quali gli studi di fase 2 o 3 randomizzati.
A queste esigenze possono venire incontro i cosiddetti studi di fase 0 "window of opportunity" (36). Questi consistono nella somministrazione breve (generalmente non più di 1 settimana) del composto molecolare in studio a dosi terapeutiche prima di una resezione chirurgica programmata per esigenze cliniche. Sul tessuto asportato vengono quindi effettuate determinazioni del livello di farmaco nelle varie componenti (aree aggressive e non, periferia tumorale) e valutazioni dell'efficacia biologica sul target o sulle vie molecolari a valle.

METASTASI CEREBRALI

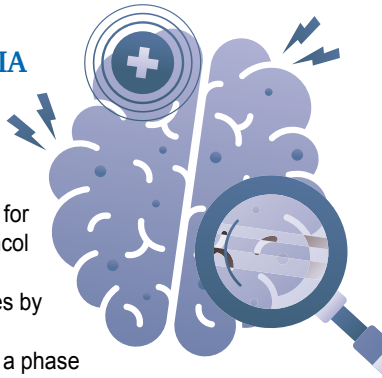
Un campo, relativamente recente, di interesse per il neuro-oncologo è quello delle metastasi cerebrali e leptomeningee. Il motivo è duplice. Si tratta di una patologia dieci volte più frequente rispetto ai tumori cerebrali primitivi maligni, e sono in aumento le ricadute precoci e solitarie nel sistema nervoso a seguito di nuovi agenti molecolari efficaci sul tumore solido primitivo e sulle metastasi sistemiche, ma con problemi di passaggio della barriera ematoencefalica e quindi di efficacia sulle localizzazioni cerebrali. A ciò si aggiunga la potenziale divergenza molecolare tra tumore primitivo e metastasi cerebrali (37). Comunque, metastasi cerebrali da specifici sottogruppi molecolari rispondono con elevata frequenza (fino al 60-70% dei casi) al trattamento con inibitori di ultima generazione con una buona capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica (38), e stanno diventando la prima scelta terapeutica unitamente alla radiochirurgia. Questo è il caso dell'osimertinib nelle metastasi cerebrali da tumore del polmone EGFR-mutato e alectinib/lorlatinib per quelle da NSCLC con riarrangiamento *ALK*. Lo stesso vale per le metastasi da carcinoma mammario HER2+, in cui composti quali tucatinib, ma soprattutto trastuzumab deruxtecan ne hanno radicalmente cambiato la prognosi. Nel caso delle metastasi da melanoma l'immunoterapia con gli inibitori di checkpoint (ipilimumab, nivolumab ecc.) e gli inibitori della mutazione *BRAF* hanno permesso un miglioramento della sopravvivenza mediana da pochi mesi (3-6 mesi) ad alcuni anni (3-4 anni).
La valutazione della risposta, e soprattutto della malattia minima residua, è una problematica importante quando si hanno a disposizione farmaci efficaci, come nel caso delle metastasi cerebrali. In questo campo, in aggiunta ad una valutazione volumetrica in RM, sta affermandosi sempre di più la biopsia liquida su sangue e liquor per monitorare l'andamento della malattia attraverso l'iden-

tificazione di biomarkers molecolari specifici (39).

Concludiamo con un ulteriore salto nel futuro. Sono state recentemente scoperte delle connessioni sinaptiche "atipiche" tra neuroni e cellule di glioma o di metastasi da carcinoma mammario (40,41). Attraverso nuovi neuromediatori i neuroni normali possono stimolare la crescita delle cellule tumorali. In un futuro questo potrebbe aprire ad un nuovo tipo di approccio terapeutico cioè targhettare i composti implicati in questa trasmissione. Si è quindi aperto un nuovo campo di ricerca che oggi va sotto il nome di "Neuroscience and Oncology".

Bibliografia

1. Weller M, van den Bent M, Preusser M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol 2021;18:170-86.
2. Karschnia P, Young JS, Dono A et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: a report of the RANO resect group. Neuro Oncol 2022 Aug 12:noac193.
3. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006;7:392-401.
4. Combs SE, Niyazi M, Adeberg S et al. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). Cancer Med 2018;7:1742-49.
5. Navarria P, Minniti G, Clerici E et al. Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). J Neurooncol 2019;142:59-67.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:987-96.
7. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al; Trial Investigators. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. N Engl J Med 2017;376:1027-37.
8. Bruno F, Pellerino A, Pronello E et al. Elderly Gliobastoma Patients: The Impact of Surgery and Adjuvant Treatments on Survival: A Single Institution Experience. Brain Sci 2022;12:632.
9. Chinot OL, Wick W, Mason W et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 2014;370:709-22.
10. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 2014;370:699-708.
11. Wick W, Gorlia T, Bendszus M et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. N Engl J Med 2017;377:1954-63.
12. Fabian D, Guillermo Prieto Eibl MDP, Alnahhas I et al. Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor-Treating Fields (TTF): A Review. Cancers (Basel). 2019 Feb 2;11(2):174.
13. Yaghi NK, Gilbert MR. Immunotherapeutic Approaches for Glioblastoma Treatment. Biomedicines 2022;10:427.
14. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020;6:1003-10.
15. Lim M, Weller M, Idbaih A et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. Neuro Oncol 2022;24:1935-49.
16. Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. Neuro Oncol 2023;25:123-34.
17. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. Nat Med 2019;25:477-86.
18. Weller M, Butowski N, Tran DD et al; ACT IV trial investigators. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1373-85.
19. Liau LM, Ashkan K, Brem S et al. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. JAMA Oncol 2023;9:112-21.
20. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019;20:110-19.
21. Rudà R, Bruno F, Pellerino A et al. Observational real-life study on regorafenib in recurrent glioblastoma: does dose reduction reduce toxicity while maintaining the efficacy? J Neurooncol 2022;160:389-402.
22. Alexander BM, Ba S, Berger MS, et al; GBM AGILE Network. Adaptive Global Innovative Learning Environment for Glioblastoma: GBM AGILE. Clin Cancer Res 2018;24:737-43.
23. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2021;22:813-23.



24. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med 2016;374:1344-55.
25. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M et al. CODEL: phase III study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. Neuro Oncol 2021;23:457-67.
26. Wahl M, Phillips JJ, Molinaro AM et al. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. Neuro Oncol 2017;19:242-51.
27. Rudà R, Pellerino A, Pace A et al. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016. J Neurooncol 2019;145:115-23.
28. Rossi M, Gay L, Ambrogi F et al. Association of supratotal resection with progression-free survival, malignant transformation, and overall survival in lower-grade gliomas. Neuro Oncol 2021;23:812-26.
29. Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas. Neuro Oncol 2021;23:1872-84.
30. Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. J Clin Oncol 2020;38:3398-406.
31. Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. Clin Cancer Res 2021;27:4491-99.
32. Rudà R, Soffietti R. What is New in the Management of Epilepsy in Gliomas? Curr Treat Options Neurol 2015;17:351.
33. Wen PY, Stein A, van den Bent M et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. Lancet Oncol 2022;23:53-64.
34. Gambella A, Senetta R, Collemi G et al. NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target. Int J Mol Sci 2020;21:753.
35. Doz F, van Tilburg CM et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. Neuro Oncol 2022;24:997-1007.
36. Vogelbaum MA, Krivosheya D, Borghei-Razavi H et al. Phase 0 and window of opportunity clinical trial design in neuro-oncology: a RANO review. Neuro Oncol 2020;22:1568-79.
37. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. Cancer Discov 2015;5:1164-77.
38. Soffietti R, Ahluwalia M, Lin N et al. Management of brain metastases according to molecular subtypes. Nat Rev Neurol 2020;16:557-74.
39. Boire A, Brandsma D, Brastianos PK et al. Liquid biopsy in central nervous system metastases: a RANO review and proposals for clinical applications. Neuro Oncol 2019;21:571-84.
40. Monje M. Synaptic Communication in Brain Cancer. Cancer Res 2020;80:2979-82.
41. Venkataramani V, Tanev DI, Kuner T et al. Synaptic input to brain tumors: clinical implications. Neuro Oncol 2021;23:23-33.

IN BREVE

Nell'assistenza ai pazienti affetti da tumori cerebrali, le cure palliative hanno un ruolo di primo piano. La gravità della patologia, la prognosi tuttora sfavorevole e la bassa aspettativa di vita rendono necessario attuare delle strategie mirate al controllo dei sintomi clinici, al miglioramento della qualità di vita del malato e alla gestione delle cure nelle fasi avanzate/terminali di malattia. Nonostante l'importanza riconosciuta delle cure palliative e della loro precoce introduzione nel percorso di cura dei pazienti, la disponibilità dei servizi resta ancora carente e spesso sottoutilizzata

GLI AUTORI

Andrea Pace,
Antonio Tanzilli,
Dario Benincasa

IRCCS Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Cure palliative e fine-vita nei pazienti affetti da gliomi

IL PERCORSO DI ASSISTENZA NELLE FASI TERMINALI DI MALATTIA

I tumori cerebrali primitivi rappresentano una patologia rara nei Paesi sviluppati raggiungendo un tasso d'incidenza di 5,8 negli uomini e 4,1 nelle donne per 100.000 abitanti (1). La prognosi di queste malattie rimane infausta nonostante gli attuali trattamenti multimodali che includono l'asportazione chirurgica, il trattamento radioterapico e la chemioterapia. In particolare, tra i gliomi di alto grado il glioblastoma multiforme (GBM) costituisce il tumore con la peggiore prognosi (12-15 mesi) seguito dai gliomi anaplastici che hanno una sopravvivenza di 2-5 anni (2). Nella gestione del paziente neuro-oncologico, anche in considerazione della severità della malattia e della bassa aspettativa di vita, assume una particolare rilevanza l'approccio delle cure palliative e di supporto. Tali trattamenti sono dedicati al controllo dei sintomi clinici, al miglioramento della qualità della vita e alla gestione delle cure nella fase avanzata di malattia.

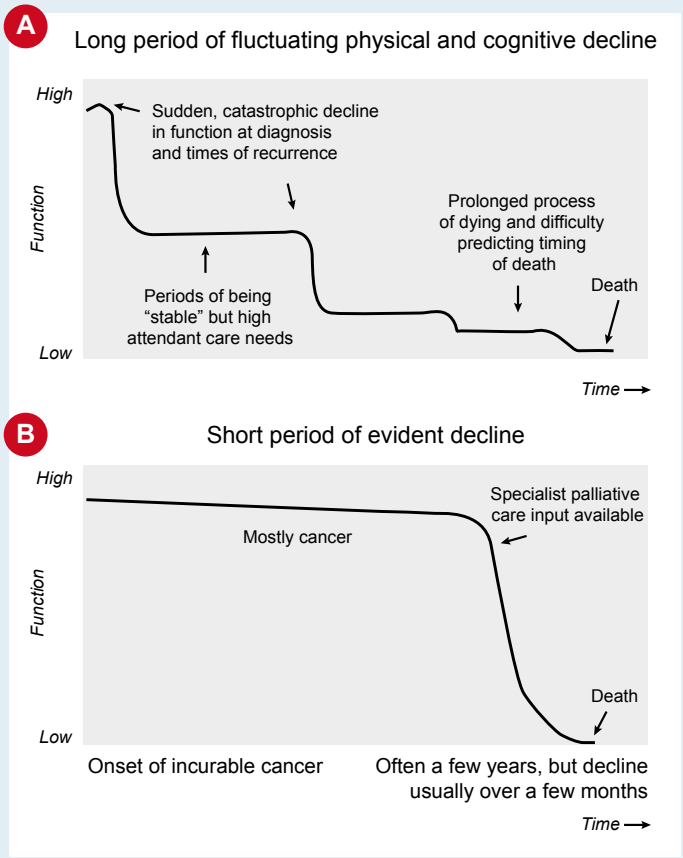
Nonostante l'importanza delle cure palliative e della loro precoce introduzione nel percorso di cura dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale, la disponibilità di servizi di cure palliative e di supporto è ancora carente e spesso sottoutilizzata (3). L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce le cure palliative come "un approccio che migliora la qualità della vita dei malati e delle famiglie che si confrontano con i problemi associati a malattie inguaribili, attraverso la prevenzione e il sollievo dalla sofferenza, per mezzo dell'identificazione precoce, dell'approfondita valutazione e del trattamento del dolore e di altri problemi fisici, psicosociali e spirituali" (4). La peculiare traiettoria di malattia e la complessità dei sintomi prevalenti nei pazienti affetti da gliomi di alto grado rendono questa popolazione differente dai pazienti affetti da altre patologie oncologiche **(FIGURA 1)**, e pongono in primo piano la necessità di sviluppare modelli assistenziali di presa in carico dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale e competenze professionali multidisciplinari in grado di erogare prestazioni di cure palliative personalizzate basate su evidenze scientifiche (5-9). In questo capitolo verrà trattato il ruolo delle cure palliative per i pazienti affetti da gliomi intracranici e in particolare le problematiche cliniche legate alla gestione della fase di fine vita.

CURE PALLIATIVE E DI SUPPORTO IN NEURO-ONCOLOGIA

Il principale obiettivo delle cure palliative in neuro-oncologia è il controllo dei sintomi durante l'intero decorso di malattia e in particolare nel periodo di fine vita. Evidenze scientifiche consolidate documentano che le terapie palliative e di supporto in neuro-oncologia non debbano essere offerte solo nella fase terminale di malattia, ma dovrebbero essere iniziate precocemente e integrate con

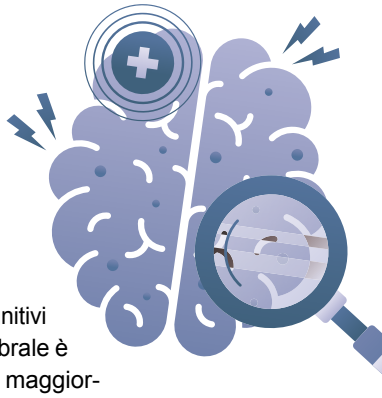
i trattamenti diretti al controllo del tumore, con l'obiettivo della gestione ottimale dei sintomi e del miglioramento della qualità di vita del paziente (10). Numerosi studi evidenziano che il percorso di fine vita dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale è del tutto differente rispetto a quello osservato nei pazienti affetti da altre patologie oncologiche. Tra i sintomi descritti nella fase di fine vita dei pazienti neuro-oncologici i più frequenti sono i disturbi di coscienza e il sopore progressivo nel 90% dei casi, i disturbi neurologici focali (3-62%), le crisi epilettiche (3-56%), la disfagia (7-85%) e la cefalea (4-62%). Altri sintomi frequenti nei pazienti con neoplasia cerebrale sono il delirium, le alterazioni del comportamento e dell'umore (11). Nonostante la mancanza di evidenze scientifiche di qualità sulla gestione delle terapie di supporto e sulle cure palliative in questa popolazione di pazienti, studi recenti riportano dettagliate raccomandazioni di trattamento e opinioni di panel di esperti sulla gestione dei più frequenti sintomi clinici dei pazienti con neoplasia cerebrale nella fase avanzata di malattia con l'obiettivo di migliorare la qualità delle cure di fine vita (12).

FIGURA 1 Traiettorie di malattia in pazienti affetti da gliomi (A) e in pazienti affetti da tumori solidi (B)



Fonte: Philip et al. 2015 (7).

DEFICIT COGNITIVI E CAPACITÀ DECISIONALE



L'elevata incidenza di deficit cognitivi nei pazienti con neoplasia cerebrale è uno degli aspetti che influenza maggiormente la qualità della comunicazione medico-paziente, e ostacola il pieno coinvolgimento del malato nella discussione sulle scelte di trattamento. Una recente revisione della letteratura sulla capacità decisionale nei tumori cerebrali (13), riporta che tra i pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o secondaria circa il 50% presenta già alla diagnosi un'alterata capacità decisionale, e questo si riflette sulla capacità di comprendere pienamente la condizione clinica, la prognosi e ostacola la possibilità di esprimere le proprie preferenze. La definizione di capacità decisionale medica si basa infatti su 4 parametri:
1) comprendere rischi e benefici dei trattamenti;
2) valutare le conseguenze delle proprie scelte;
3) operare scelte razionali riguardo i trattamenti proposti o la partecipazione a sperimentazioni;
4) esprimere le proprie scelte consapevoli (14, 15).
La compromissione delle funzioni cognitive può inficiare la capacità decisionale interferendo nei processi di ragionamento logico e nella comprensione dei messaggi verbali. Inoltre, il deterioramento delle funzioni cognitive peggiora progressivamente durante il percorso di malattia e rende complesso il coinvolgimento del paziente nei processi decisionali di fine vita (16).
Pertanto, nell'approccio comunicativo al paziente, un'attenta valutazione delle funzioni cognitive e delle capacità decisionali dovrebbe precedere il processo di condivisione degli obiettivi delle cure e delle scelte di trattamento. In questo contesto, nei pazienti con parziale compromissione delle capacità cognitive e decisionali, è necessario personalizzare le modalità di comunicazione con paziente e familiari per facilitare l'espressione consapevole delle preferenze di trattamento.
La progressiva riduzione o perdita della capacità decisionale nei pazienti con neoplasia cerebrale assume una particolare valenza nella fase di fine-vita, quando la partecipazione del paziente alle decisioni di trattamento è di cruciale importanza dal punto di vista etico. L'impossibilità di ottenere una consapevole espressione delle preferenze del paziente ha un grande impatto sia sui familiari che sugli operatori professionali coinvolti nel processo decisionale (13).
Recentemente, strumenti come le Direttive Anticipate e la Pianificazione Anticipata di Trattamento hanno ricevuto una crescente attenzione per proteggere l'autonomia del paziente e facilitare l'espressione delle preferenze di trattamento nei pazienti che possono perdere progressivamente la capacità decisionale (17).

QUALITÀ DELLE CURE NELLA FASE DI FINE-VITA

La fase avanzata di malattia dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale è caratterizzata da problematiche cliniche particolari. Numerosi studi evidenziano che nell'ultimo mese di vita i pazienti con tumore cerebrale effettuano numerosi ricoveri in ospedale e accessi in Pronto Soccorso (3). Nonostante la cattiva prognosi di questi pazienti sia ben nota, l'attivazione di cure palliative e il ricovero in Hospice sono frequentemente tardivi o spesso assenti (18). Alcuni indicatori di qualità delle cure nella fase di fine vita, utilizzati nella letteratura oncologica, quali l'offerta di cure palliative, la possibilità di rifiutare i trattamenti aggressivi nelle ultime settimane di vita, l'espressione di Direttive Anticipate di Trattamento vengono utilizzati come misure di qualità delle cure. Altre misure utilizzate sono il prolungamento di trattamenti antitumorali negli ultimi giorni di vita e le frequenti ospedalizzazioni nelle ultime settimane di vita o accessi in Pronto Soccorso e in terapia intensiva, che sono considerati indicatori di bassa qualità di cure. Alcuni dati indicano che nei pazienti oncologici con prognosi limitata si osserva una tendenza all'incremento di trattamenti antitumorali negli ultimi giorni di vita (19).

I dati disponibili in letteratura sulla qualità del morire nei pazienti con tumore cerebrale sono scarsi; tuttavia una survey condotta su 81 caregivers di pazienti deceduti per neoplasia cerebrale in Olanda che valutava la qualità del morire percepita dai familiari, ha mostrato che nel 25% dei casi la dignità del percorso di fine-vita è stata percepita come bassa (20). In un altro studio sulla qualità delle cure percepite alla fine della vita effettuato su 207 familiari di pazienti deceduti per tumore cerebrale in vari Paesi europei, i fattori percepiti come positivamente associati a una buona qualità di cure di fine vita sono risultati il luogo del decesso, la gestione ottimale dei sintomi clinici, e la soddisfazione per la comunicazione ricevuta (21,22).

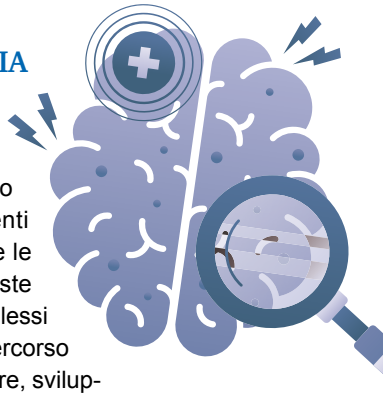
La qualità delle cure alla fine della vita nei pazienti con tumore cerebrale richiede quindi maggiore attenzione e un migliore approccio, ma attualmente non è chiaro quale sia il modello di gestione clinica più adeguato in questi pazienti (23). Molti dati indicano uno scarso e tardivo utilizzo di programmi di cure palliative e di ricoveri in strutture Hospice. In uno studio sull'utilizzo di cure in Hospice in pazienti con tumore cerebrale in USA, l'accesso in Hospice risultava generalmente tardivo con il 22,5% dei pazienti ricoverati negli ultimi 7 giorni di vita, il 35% negli ultimi 14 giorni e circa il 50% ricoverato negli ultimi 30 giorni prima del decesso (18). Dati analoghi sono stati riportati in uno studio del 2017 che mostrava che in oltre il 20-30% dei pazienti deceduti per neoplasia cerebrale, il ricovero in Hospice risultava tardivo o assente (24). Al contrario in studi su pazienti oncologici, l'integrazione precoce di cure palliative e di cure in Hospice è risultata associata a una migliore qualità di vita del paziente e di qualità di cure alla fine della vita.

PIANIFICAZIONE ANTICIPATA DELLE CURE

Strumenti come la Pianificazione Anticipata delle Cure e le Direttive Anticipate, oggetto anche di una recente legge italiana (Legge 219 del 22 dicembre 2017), hanno l'obiettivo di proteggere l'autonomia del paziente, di condividere gli obiettivi delle cure e di ottenere le preferenze di trattamento espresse dal paziente prima che perda la sua capacità decisionale. L'effettiva efficacia di questi strumenti e la loro applicabilità nei pazienti affetti da neoplasia cerebrale richiede ancora una validazione. Studi recenti suggeriscono che la discussione anticipata sugli obiettivi delle cure andrebbe proposta precocemente nel percorso di malattia e alcuni dati indicano che la discussione anticipata tra medico e paziente sugli obiettivi dei trattamenti, sulla prognosi della malattia e sulle preferenze personali ha un effetto positivo sul paziente e sulle famiglie, ma questo approccio viene utilizzato raramente nella pratica clinica neuroncologica (25). La condivisione precoce della pianificazione delle cure è considerata particolarmente importante nei pazienti con tumore cerebrale anche per la progressiva perdita di capacità decisionale per la rapida evoluzione dei sintomi neurologici, del deterioramento cognitivo, delle progressive difficoltà di comunicazione e i disturbi di coscienza nelle fasi avanzate di malattia. Alcuni studi riportano che il 50% dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale perde la capacità decisionale nella fase avanzata di malattia, solo il 40% esprime Direttive Anticipate e il 40% non ha discusso con il medico le preferenze sui trattamenti di fine vita (26).

> **"La qualità delle cure di fine-vita richiede maggiore attenzione e un migliore approccio, ma allo stato attuale non è chiaro quale sia il modello di gestione clinica più adeguato"**

Attualmente, il ruolo della Pianificazione Anticipata delle Cure (Advance care Planning-ACP) è stato valutato in diversi studi e in diverse patologie, con risultati controversi, in particolar modo sul possibile impatto sulla qualità delle cure alla fine della vita. In una revisione sistematica sugli effetti della condivisione anticipata delle cure di fine vita in pazienti oncologici, gli autori evidenziano una correlazione positiva tra ACP e utilizzo di cure palliative o Hospice e una riduzione dei trattamenti aggressivi negli ultimi giorni di vita (27). Risultati differenti sono stati riportati



in un recente studio randomizzato in 23 centri europei, che non ha mostrato differenze significative nella qualità di vita di pazienti che avevano ricevuto una discussione sulla condivisione anticipata dei trattamenti rispetto a chi aveva ricevuto solo "usual care" (28).

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni l'interesse per le cure palliative in neurooncologia è cresciuto, tuttavia le evidenze scientifiche in questo settore sono ancora scarse ed è necessario migliorare la qualità degli studi clinici per rispondere ai numerosi interrogativi ancora aperti. In particolare è necessario individuare e validare i modelli assistenziali in grado di prendere in carico i pazienti affetti da neoplasie cerebrali e le loro famiglie, e offrire le risposte assistenziali adeguate ai complessi bisogni di cura lungo tutto il percorso di malattia. È necessario, inoltre, sviluppare competenze per migliorare la qualità delle cure alla fine della vita, e individuare le strategie adeguate (come la Pianificazione Anticipata delle Cure) per potenziare il coinvolgimento del paziente nei processi decisionali e proteggere l'autonomia della persona malata.

Bibliografia

1) Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. N Engl J Med 2008;359:492–507.
2) Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 2009;10: 459–466.
3) Ford E, Catt S, Chalmers A et al. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. Neuro Oncol 2012; 14:392–404.
4) WHO Definition of Palliative Care. http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/(accessed October 14, 2015).
5) Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Psychosocial and supportive-care needs in high-grade glioma. Lancet Oncol 2008; 9:884–891.
6) Ostgathe C, Gaertner J, Kotterba M et al. Differential palliative care issues in patients with primary and secondary brain tumours. Support Care Cancer 2010;18: 1157–1163.
7) Philip J, Collins A, Brand CA et al. Health care professionals' perspectives of living and dying with primary malignant glioma: implications for a unique cancer trajectory. Palliat Support Care 2015; 13:1519–1527.
8) Sizoo EM, Pasman HR, Dirven L et al. The end-of-life phase of high-grade glioma patients: a systematic review. Support Care Cancer 2014;22: 847–857.
9) Pace A, Di Lorenzo C, Guariglia L et al. End of life issues in brain tumor patients. J Neurooncol 2009; 91:39–43.
10) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363: 733–742.
11) Koekkoek JA, Dirven L, Sizoo EM,et al. Symptoms and medication management in the end of life phase of high-grade glioma patients. J Neurooncol. 2014; Dec;120(3):589-95.
12) Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al. European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. Lancet Oncol. 2017; Jun;18(6): e330-e340
13) Pace A, Koekkoek JAF, van den Bent MJ, et al. Determining medical decision-making capacity in brain tumor patients: why and how? Neurooncol Pract. 2020; Jul 16;7 (6): 599-612.
14) Appelbaum PS, Grisso. The MacArthur Treatment Competence Study. I: Mental illness and competence to consent to treatment. Law and human behavior. 1995; 19(2): 105-26.
15) Triebel KL, Martin RC, Nabors LB, et al. Medical decision-making capacity in patients with malignant glioma. Neurology. 2009; 73(24): 2086-92.
16) Bosma I, Vos MJ, Heimans JJ, et al. The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients. Neuro Oncol. 2007; 9(1):53-62.
17) Andreassen P, Neergaard MA, Brogaard T, et al. The diverse impact of advance care planning: a long-term follow-up study on patients' and relatives' experiences. BMJ Support Palliat Care. 2015; 7(3):335-340.
18) Diamond EL, Russell D, Kryza-Lacombe M, et al. Rates and risks for late referral to hospice in patients with primary malignant brain tumors. 2016; Neuro Oncol. 18(1):78–86.
19) Earle CC, Park ER, Lai B, et al. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. J Clin Oncol. 2003; Mar 15;21(6):1133-8.
20) Sizoo EM, Taphoorn MJ, Uitdehaag B, et al. The end-of-life phase of high-grade glioma patients: dying with dignity? 2013; Oncologist. 18(2):198–203.
21) Sizoo EM, Pasman HRW, Buttolo J, et al.). Decision-making in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. Eur. J. Cancer. 2012; 48, 226–232.
22) Crooms RC, Goldstein NE, Diamond EL, et al. Palliative Care in High-Grade Glioma: A Review. Brain Sci. 2020; 10(10):723.
23) Pace A, Belleudi V, Tanzilli A, Villani V, Poggi FR, Benincasa D, Davoli M, Pinnarelli L. Pattern of care of brain tumor patients in the last months of life: analysis of a cohort of 3045 patients in the last 10 years. Neurol Sci. 2023; Mar 7. doi: 10.1007/s10072-023-06722-y. Epub ahead of print. PMID: 36882595.
24) Dover LL, Dulaney CR, Williams CP, et al. Hospice care, cancer-directed therapy, and Medicare expenditures among older patients dying with malignant brain tumors. Neuro-Oncology. 2017; 20, 986–993.
25) Walbert T. Palliative Care, End-of-Life Care, and Advance Care Planning in Neuro-oncology. Continuum (Minneap Minn). 2017; Dec;23(6, Neuro-oncology):1709-1726.
26) Song K, Amatya B, Voutier C, et al. Advance Care Planning in Patients with Primary Malignant Brain Tumors: A Systematic Review. 2016; Front. Oncol. 6, 223.
27) Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A. The effects of advance care planning on end-of-life care: a systematic review. Palliat Med. . 2014; 28(8):1000–25.
28) Korfage IJ, Carreras G, Arnfeldt Christensen CM, et al. Advance care planning in patients with advanced cancer: A 6-country, cluster-randomised clinical trial. PLoS Med. Nov 13;17(11).

L'infezione da **SARS-CoV-2** potrebbe portare a una slatentizzazione della **malattia di Parkinson**: **le evidenze in un report di sei casi clinici**

Uno studio pubblicato nel 2020 su pazienti COVID valutati fra marzo e maggio di quell'anno indicava che il 52% aveva come manifestazione inaugurale dell'infezione una sintomatologia neurologica che il restante 48% sviluppava comunque nel successivo decorso dell'infezione (1).
I sintomi neurologici di presentazione più comuni erano alterazione della coscienza (43%), stroke (34%), disturbi del cammino (22%), cefalea (17%), comizialità (13%), disturbi del visus (9%), eventi sincopali (4%) ed emorragie intracraniche (4%).
Il report 2020 dell'European Academy of Neurology (EAN) (2) indicava che fino a un terzo dei casi di COVID-19 presentava complicanze neurologiche. Già all'inizio della pandemia venne attivato il registro internazionale ENERGY per le manifestazioni neurologiche da COVID-19 e fu istituita la Task Force EAN NeuroCovid (3) che ha poi verificato come tali complicanze fossero associate a un peggiore outcome dell'infezione.
Nel nostro Paese la prima indagine condotta online dai neurologi dell'Università di Milano diretti da Alberto Priori ha riportato sintomi di tipo neurologico nell'87,3% dei pazienti, per lo più lievi e aspecifici, ma in alcuni casi gravi e severi (4).
I più frequenti erano tremore, disturbo del cammino, turbe visive, segni meningei, cefalea, crisi epilettiche, mialgie, facile affaticabilità, paralisi flaccida simil-poliomelitica, nonché alterazioni dello stato di coscienza e cefalea.
A fronte di questa pletora di sintomi neurologici, in tutto il mondo sono stati finora riportati solo pochissimi casi di malattia di Parkinson (PD) come complicanza da infezione da SARS-CoV-2, ma gli stessi Autori di quella prima indagine italiana riportano **ora in uno studio di recentissima pubblicazione, apparso sull'*European Journal of Neurology* (5), i primi 6 casi documentati in Italia di soggetti che hanno sviluppato PD dopo l'infezione.**
Si è trattato di uno studio multicentrico, condotto dall'IRCCS Mondino di Pavia e dall'Ospedale Universitario San Paolo di Milano tra marzo 2021 e giugno 2022. L'esame neurologico e le valutazioni di neuroimaging dei pazienti non hanno evidenziato alcuna correlazione fra gravità dell'infezione ed esordio dei sintomi parkinsoniani, verificatosi in media entro 4-7 settimane dalla fase viremica e della tempesta citochinica. L'esordio clinico si è presentato con tremore a riposo unilaterale che ha risposto adeguatamente al trattamento dopaminergico.
Le conclusioni degli Autori non pro-

F. Chiara, S. Allegra, S. De Francia et al.

Uno studio valuta l'impatto della **variazione stagionale** e del **genere** sulla **farmacocinetica** di alcuni **farmaci antiepilettici**

Italian Journal of Gender-Specific Medicine 2022; 8(3): 127-134

Nei soggetti con epilessia, si fa largo uso del monitoraggio terapeutico dei farmaci anticrisi, al fine di evitare l'inefficacia del trattamento o per comprendere l'origine dell'insorgenza di eventi avversi. In questo studio, Francesco Chiara dell'Università di Torino e colleghi hanno analizzato il ruolo dei mesi e delle stagioni di sospensione per la quantificazione plasmatica dei parametri farmacocinetici di oxcarbazepina, lamotrigina, fenitoina e levetiracetam e per la previsione degli esiti. A questo scopo, sono stati arruolati 175 pazienti adulti. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci sono state misurate mediante cromatografia liquida ad alta prestazione-UV (HPLC-UV).
L'analisi dei dati mostra come **le concentrazioni di oxcarbazepina in autunno e in inverno fossero più elevate di quelle registrate in primavera e in estate.** In un modello di regressione logistica, le stagioni calde sono state considerate fattori predittivi di un range terapeutico negativo.
Se si procede alla valutazione di uomini e donne separatamente, si osserva come l'influenza delle stagioni sulla concentrazione di oxcarbazepina rimanga solo nei pazienti di sesso maschile, anche considerando l'analisi di regressione logistica. Nessun fattore ha influenzato significativamente le concentrazioni di lamotrigina, fenitoina e levetiracetam o è stato considerato nei modelli di regressione come fattore predittivo degli esiti del trattamento.
Questi risultati suggeriscono per la prima volta l'effetto della stagionalità sulla terapia con oxcarbazepina.
L'applicazione di un approccio specifico per stagione e genere, secondo gli Autori, dovrebbe essere un fattore cruciale per ottimizzare il trattamento in ciascun paziente, in ogni periodo della sua vita.

pendono per un'induzione diretta della malattia, ma sono piuttosto a favore di un processo di slatentizzazione che accelera una condizione patologica già in nuce e che viene attivata dai processi immunitari messi in moto dall'infezione virale che plasmano la suscettibilità individuale portandola a sviluppare conseguenze a lungo termine per le quali occorrerà individuare l'esatta firma neuroinfiammatoria con studi su casistiche più ampie. Va peraltro considerato che a 3 anni dall'inizio della pandemia in 1 persona su 2 i sintomi del COVID-19 non si esauriscono nella fase acuta, ma possono prolungarsi con varie manifestazioni cliniche, dando luogo al cosiddetto long COVID dove, a fronte della negativizzazione del test diagnostico, dopo oltre 4 settimane dall'infezione persistono sintomi come fatica persistente/astenia, stanchezza eccessiva, febbre, ipotrofia muscolare, sindrome fibromialgico-simile, mio-artralgie, decadimento della salute percepita, anoressia, inappetenza ecc. Per la loro gestione nel luglio del 2021 l'Istituto Superiore di Sanità ha emanato raccomandazioni volte a uniformarne i trattamenti sul territorio nazionale (6) che non potevano tener conto di quanto ora emerso dallo studio di Priori e coll. Questo è infatti **il primo studio che dimostra come le sequele dell'infezione possono andare a oltre un anno dall'infezione come ha testimoniato la valutazione PET che in un caso evidenzia persino deposizione di amiloide, segno inequivocabile di derangement delle funzioni cognitive e dell'attività metabolica cerebrale che spiegherebbe anche molta sintomatologia del long COVID.** Potrebbe peraltro aprire nuove vie d'interpretazione nella patogenesi della malattia di Parkinson un po' come accadde negli anni Ottanta (7) con la scoperta che l'MTPT (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) allora usata per tagliare l'eroina, induceva nei tossicomani una sindrome simil-parkinsoniana per neurotossicità dopaminergico-specifica che aprì le porte alla comprensione della patogenesi e del trattamento di questa malattia (8).

A cura di **Cesare Peccarisi**

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. https://doi.rg/10.1111/ane.13399
2. https://doi.org/10.1111/ene.14652
3. https://doi.org/10.1111/ene.14521
4. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238159.g003
5. https://doi.org/10.1111/ene.15732
6. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2023/01/BuonePraticheLongCovid2023.pdf
7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6823561/
8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8721821/

G. Comi, L. Leocani, V. Zipoli et al.,
for Hi-Tec Italian Multicentre Study Group

Impatto del trattamento con **dimetil fumarato** sulla qualità del sonno in pazienti con SMRR: i risultati di uno studio multicentrico con **tracker indossabili**

Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinic 2023; Feb 8; 9(1); DOI: 10.1177/20552173221144229

Nei soggetti affetti da sclerosi multipla (SM), i disturbi del sonno sono comuni, e hanno un impatto negativo sul funzionamento diurno e sulla qualità della vita. Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che **in molti pazienti i disturbi del sonno non sono diagnosticati, seppure più comuni nella SM** rispetto ai soggetti sani, in particolare nelle donne, nei pazienti con durata di malattia più lunga, con elevato carico psicologico e trattati con immunoterapia. Pertanto, questi disturbi possono essere associati non solo alla malattia stessa, ma anche a problemi psicologici secondari alla SM, agli effetti collaterali delle terapie o ad altre comorbilità.

Un caso esemplare riguarda la fatica, il sintomo più comune della SM, spesso correlata ai disturbi del sonno. Proprio questa associazione potrebbe essere parzialmente spiegata dall'alterazione della microstruttura del sonno, dalla scarsa qualità soggettiva del sonno e dalla depressione. **Esistono pochi studi sull'impatto dei trattamenti modificanti la malattia sul sonno, e la maggior parte di essi presenta problemi metodologici rilevanti.** Il trattamento con interferone (IFN)-β può influire sul sonno e contribuire alla stanchezza, alla depressione e alla scarsa qualità di vita; al contrario, il trattamento con natalizumab migliora generalmente la qualità del sonno.

In questo lavoro, Giancarlo Comi, dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano e colleghi di una collaborazione multicentrica hanno valutato **l'effetto del trattamento orale con dimetil fumarato sulla qualità del sonno in pazienti con SM recidivante-remittente (SMRR).**

Il disegno è osservazionale, multicentrico su 223 soggetti affetti da SMRR che hanno iniziato il trattamento con dimetil fumarato (N= 177) o IFN-β (N= 46). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a misurazioni soggettive (Pittsburgh Sleep Quality Index) e oggettive (mediante un tracker indossabile) della qualità del sonno. Sono state inoltre valutate la stanchezza, la depressione e la qualità di vita ed è stata monitorata l'attività fisica. I risultati mostrano che il trattamento con dimetil fumarato era associato a un miglioramento significativo della qualità del sonno,

misurata con il Pittsburgh Sleep Quality Index (p <0,001).
Nel gruppo IFN, non sono stati osservati cambiamenti significativi nel punteggio del Pittsburgh Sleep Quality Index in alcuna delle rilevazioni eseguite.
Il sonno totale e profondo, misurato con un tracker indossabile, è diminuito alla settimana 12 con entrambi i trattamenti, per poi rimanere stabile per tutta la durata dello studio. La depressione è migliorata significativamente nei pazienti trattati con dimetil fumarato. Infine, non sono stati osservati cambiamenti significativi nella mobilità, nella fatica e nella qualità di vita. Secondo i risultati ottenuti dunque, nei pazienti affetti da SMRR, **il trattamento con dimetil fumarato è stato associato a miglioramenti nella qualità del sonno riferita dal paziente, ma, come sottolineano gli Autori, servono ulteriori studi randomizzati per confermare i benefici sul lungo periodo.**

E.M. Turco, A.M.G. Giovenale, J. Rosati et al.

Sindrome di Smith-Magenis: l'aploinsufficienza del gene RAI1 da delezione cromosomica o da mutazione del gene stesso altera il metabolismo lipidico e causa difetti di autofagia

Cell Death and Disease 2022; 13: 981

● Sulla rivista *Cell Death and Disease*, Elisa Maria Turco, della Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, in provincia di Foggia, e colleghi di un'ampia collaborazione presentano una completa caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base della sindrome di Smith-Magenis (SMS), grave patologia del neurosviluppo, non curabile, con una prevalenza di 1/15.000 neonati. Si manifesta con disturbi comportamentali, ritardi nel linguaggio e nelle capacità motorie, iperfagia e disturbi del sonno, forti deficit di memoria a lungo termine. Gli studi finora condotti indicano che la SMS è dovuta all'aploinsufficienza del gene RAI1, causata da una delezione cromosomica (SMS-del) o da una mutazione missense/nonsense di RAI1. Allo stato attuale, non esiste alcuna terapia per alleviare i sintomi o ritardare l'insorgenza della malattia, e i meccanismi molecolari di base rimangono sconosciuti. Per studiare i processi patogenetici alla base della SMS, i ricercatori hanno generato e caratterizzato cellule primarie derivate da 4 pazienti con SMS (due con SMS-del e due portatori di mutazioni puntiformi di RAI1) e da 4 soggetti controllo. Combinando analisi trascrittomiche e lipidomiche, **lo studio ha evidenziato un'alterata espressione di geni lipidici e lisosomiali, una disregolazione del metabolismo lipidico, l'accumulo di lipidi e il blocco del flusso autofagico.** Le cellule SMS presentavano un aumento della morte cellulare associata alla patologia mitocondriale e alla produzione di specie reattive dell'ossigeno. Inoltre, il trattamento con N-acetilcisteina ha ridotto la morte cellulare e l'accumulo di lipidi, il che suggerisce un legame causale tra disomeostasi metabolica e vitalità cellulare. I risultati evidenziano i processi patologici nelle cellule SMS umane che coinvolgono il metabolismo lipidico, i difetti di autofagia e la disfunzione mitocondriale e suggeriscono nuovi potenziali bersagli terapeutici.

G. Di Stefano, P. Falco, A. Truini et al.

Dolore neuropatico nel post-**COVID-19**: servono dati epidemiologici più robusti

European Journal of Pain 2023; 27: 44-53

● Esiste un'amplissima letteratura scientifica sulle sequele neurologiche del COVID-19 e tra queste, il dolore, nelle sue varie forme, è notevolmente rappresentato. Minore attenzione è stata dedicata al dolore neuropatico. In questa revisione con metanalisi, un gruppo di ricerca della Sapienza Università di Roma ha raccolto la letteratura sul dolore neuropatico associato a COVID-19 nei maggiori database. Gli Autori hanno preso in considerazione studi prospettici e retrospettivi pubblicati fino a settembre 2022, identificandone 149. Di questi, 17 sono stati inclusi nella revisione sistematica e sei che riportavano la frequenza del dolore neuropatico nella fase acuta/subacuta del COVID-19 nella metanalisi.
Dall'analisi statistica **è emersa una frequenza stimata del dolore neuropatico tra lo 0,4 e il 25%. L'analisi Forest plot ha mostrato che la frequenza complessiva dell'effetto casuale era del 10%, con un alto livello di eterogeneità.** Il rischio complessivo di bias era moderato in tutti gli studi selezionati, in particolare a causa della scarsa descrizione dei criteri diagnostici usati per l'identificazione del dolore neuropatico. I risultati emersi, si legge nelle conclusioni degli Autori, **documentano lo sviluppo di dolore neuropatico quale complicanza del COVID-19. Tuttavia, la frequenza calcolata dovrebbe essere considerata con cautela a causa dell'elevata eterogeneità tra gli studi e della scarsa descrizione dei criteri diagnostici utilizzati per questa forma di dolore.** Di conseguenza, per valutare meglio la frequenza di questa condizione sono necessari studi longitudinali che arruolino pazienti consecutivi affetti da COVID-19 e che specifichino i criteri diagnostici del dolore neuropatico.

IN BREVE

Tra i diversi disturbi del respiro nel sonno, le apnee ostruttive (OSA) sono tra le condizioni a più alta prevalenza nella popolazione adulta e costituiscono un importante problema di salute pubblica. Uno dei sintomi più penalizzanti, inquadrabile anche come complicanza dell'OSA, è l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS), che interferisce in maniera negativa con le attività quotidiane di chi ne è affetto. Particolare attenzione merita la EDS residua (rEDS), una condizione che persiste nel paziente nonostante un trattamento ottimale per l'OSA. La presenza di rEDS dovrebbe essere indagata al fine di adottare un approccio terapeutico specifico.

L'AUTRICE

Carolina Lombardi

Direttore Unità Semplice Centro Medicina del Sonno-Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Ospedale San Luca, Milano; Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università di Milano-Bicocca

Eccessiva sonnolenza residua nell'OSAS e rischio cardiovascolare

Implicazioni per una corretta scelta terapeutica

I disturbi del respiro nel sonno sono un insieme di patologie caratterizzate in prevalenza dalla ricorrenza di episodi di parziale o totale assenza di flusso nelle vie aeree superiori durante il sonno (ipopnee e apnee).
Uno dei sintomi cardine di queste patologie è l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS); manifestazione peculiare dell'EDS è inoltre quella che viene definita EDS residua (rEDS) e cioè quella condizione caratterizzata dalla persistenza di EDS anche dopo trattamento delle apnee, nonostante la normalizzazione del pattern ventilatorio in sonno, dell'ossigenazione e della qualità del sonno.
Le apnee ostruttive del sonno (OSA) sono il disturbo a maggior prevalenza tra i diversi disturbi del respiro nel sonno e sono un problema di salute pubblica in continua crescita, che colpisce a oggi quasi un miliardo di persone in tutto il mondo. Il peso dell'OSA sullo stato di salute in generale e sulla spesa sanitaria è essenzialmente legato, da un lato all'incremento del rischio di patologie cardiovascolari, dall'altro alla sonnolenza diurna, strettamente associata al rischio di incidenti alla guida o sul posto di lavoro. La prevalenza dell'OSA è aumentata negli ultimi decenni, parallelamente al costante aumento della prevalenza del sovrappeso e dell'obesità e al momento risulta ancora spesso sotto-diagnosticata, con stime di circa trenta milioni di diagnosi mancate nella sola Europa.
Le OSA sono caratterizzate dal collasso delle vie aeree superiori durante il sonno, associato ad ipossia intermittente, a oscillazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e a frammentazione del sonno. Durante un'apnea ostruttiva si osserva l'interruzione del passaggio dell'aria attraverso le alte vie aeree, associata a persistenza di movimenti respiratori toraco-addominali che risultano in opposizione di fase (contrariamente a quanto avviene durante la normale ventilazione) e che rappresentano lo sforzo respiratorio necessario per riaprire le prime vie aeree alla fine dell'apnea stessa **(FIGURA 1)**.

PATOGENESI DELL'OSA

Il collasso della muscolatura dell'ipofaringe è il punto centrale della patogenesi dell'OSA.
Diversi elementi contribuiscono a determinare la collassabilità di un tratto delle vie aeree, quello oro-faringeo, non mantenuto pervio da una compagine rigida. I meccanismi fondamentali chiamati in causa sono:

- elementi anatomici che determinano globalmente un restringimento delle prime vie aeree;
- la soglia di arousal (arousal threshold): il grado di stimolazione necessaria perché si abbia un alleggerimento del sonno e la ripresa della ventilazione a fine ap-

nea viene definito "soglia" e una soglia troppo bassa può contribuire all'instabilità sia del sonno che della ventilazione;

- loop gain: un termine che indica un meccanismo di controllo della respirazione ad anello (loop);
- eccitabilità neuromuscolare a livello dei muscoli delle prime vie aeree.

Il collasso delle alte vie aeree può essere di vario grado e manifestarsi come ostruzione parziale (ipopnea) fino all'ostruzione completa (apnea).

Il numero di eventi ostruttivi per ora di sonno, calcolato sul tracciato polisonnografico (PSG), viene detto Indice Apnea Ipopnea (AHI). Viene considerato patologico quando è ≥ 5 eventi per ora di sonno: l'OSA viene definita lieve se si hanno da 5 a 15 eventi per ora, moderata se si hanno da 15 a 30 eventi per ora, infine, severa se maggiore di 30 eventi per ora. Altri indici utilizzati per indicare la severità del disturbo respiratorio nel sonno riguardano la saturazione ematica di ossigeno; tra questi, i più utilizzati sono l'Indice di Desaturazione Ossiemoglobinica (Oxygen Desaturation Index-ODI), inteso come numero di desaturazioni significative per ora di sonno; la saturazione media di ossigeno, la saturazione minima di ossigeno, e il t90, ovvero il valore percentuale del tempo trascorso con saturazione <90%, rispetto alle ore totali di sonno. Recentemente sono stati poi introdotti diversi algoritmi per un calcolo più approfondito del carico ipossico globale che viene genericamente indicato come "hypoxic burden".

PREVALENZA

In un recente studio europeo si stima una prevalenza dell'OSA del 50% negli uomini e del 25% nelle donne tra i 40 e gli 80 anni, definita come AHI >15, addirittura dell'80% negli uomini e del 60% nelle donne se si considera un AHI >5. Le percentuali si riducono se si considera il quadro sindromico (OSAS da Obstructive Sleep Apnea Syndrome) che include anche la sonnolenza diurna; in questo caso si hanno dati di prevalenza del 19% negli uomini e dell'11% nelle donne considerando un AHI >5.

Recentemente, il Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS) dell'Università Bocconi di Milano ha stimato in Italia la prevalenza di OSA moderata-grave nel 27% della popolazione generale, con una prevalenza complessiva di OSA lieve e medio-grave di oltre 24 milioni di persone nelle età comprese tra i 15 e i 74 anni (54% popolazione adulta). L'OSA è più frequente negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto stimato M:F di 2:1 nella popolazione generale. Le differenze di genere nella prevalenza dell'OSA sembrano attenuarsi con l'avanzare dell'età, con un incremento della prevalenza di OSA nelle donne nel periodo post-menopausale.

FIGURA 1 Apnee ostruttive (A) e apnee centrali (B)

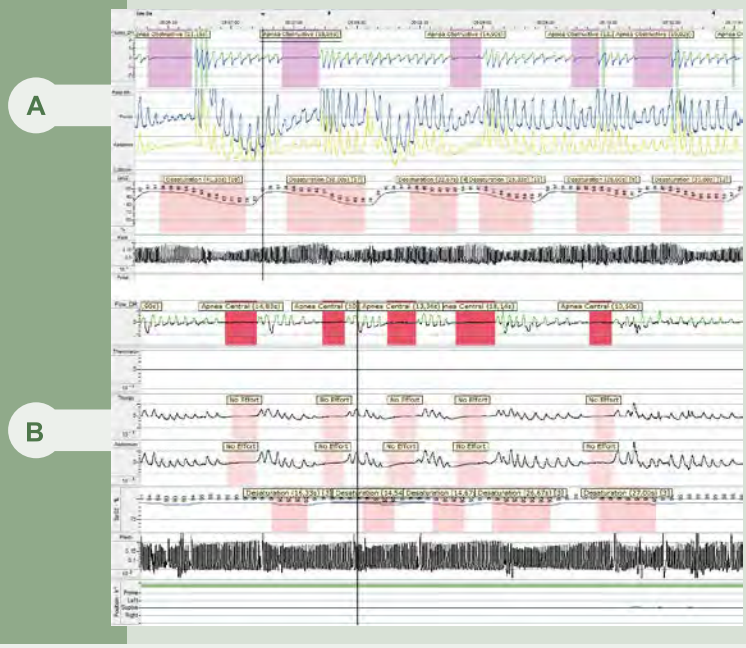


TABELLA 1. Apnea ostruttiva nel sonno: sintomi e segni nell'adulto

Sintomi diurni

- **Sonno non ristoratore**
- **Cefalea al risveglio**
- **Eccessiva sonnolenza**
- **Astenia**
- **Alterazioni psichiche superiori (deficit attentivi, mnesici, difficoltà di concentrazione)**
- **Disfunzioni sessuali (riduzione della libido)**
- **Disturbi dell'umore (irascibilità, depressione)**

Sintomi notturni

- **Russamento abituale (tutte le notti) e persistente (da almeno 6 mesi)**
- **Interruzioni del respiro riferite dal partner**
- **Risvegli con sensazione di soffocamento**
- **Sonno frammentato con frequenti risvegli o movimenti del corpo**
- **Risvegli con sensazione di bocca asciutta**
- **Nicturia**
- **Diaforesi**

Segni

- **Circonferenza collo >43 cm nel maschio e >41 cm nella femmina**
- **Dismorfismi cranio-facciali (retrognazia, ipoplasia mascellare)**
- **Anomalie oro-faringee (macroglossia, ipertrofia tonsillare, ipertrofia palato molle e uvula, ridotte dimensioni del lume faringeo)**

TABELLA 2. Classificazione dell'eccessiva sonnolenza diurna

A. Sonnolenza diurna	
1	**Lieve**: sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono poca attenzione (es. guardare la televisione, leggere, viaggiare come passeggero). Minima compromissione del rendimento socio-lavorativo.
2	**Moderata**: sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono un livello medio di attenzione (es. assistere a un concerto, a una rappresentazione teatrale, a una conferenza). Moderata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
3	**Severa**: sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono molta attenzione (es. guidare, camminare, conversare). Marcata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
B. Indice di Apnea-Ipopnea (Apnea-Hypopnea Index, AHI): eventi/ora sonno	
Lieve: 5-15 eventi/ora sonno	
Moderata: 15-30 eventi/ora sonno	
Severa: >30 eventi/ora sonno	

Fonte: American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999; 22: 667-689.

SINTOMI

Tra i sintomi notturni il russamento abituale e persistente è una costante; viene spesso descritto come intermittente in quanto interciso dalle pause respiratorie. Tra gli altri sintomi notturni di OSA si riscontrano nicturia, reflusso gastroesofageo e frequenti risvegli, sudorazione notturna e attività motoria in sonno.
Tra i sintomi diurni vanno annoverati cefalea al risveglio e sonno non ristoratore, irritabilità, difficoltà di concentrazione, deficit mnesici, disturbi della sfera sessuale e sintomi depressivi. La sonnolenza diurna ha indubbiamente un ruolo di spicco che discuteremo in dettaglio più avanti (TABELLA 1).

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

• OSA e ipertensione arteriosa

Secondo linee guida internazionali l'OSA è una delle cause di ipertensione secondaria e di ipertensione resistente al trattamento farmacologico. Tipicamente la pressione arteriosa monitorata per 24 ore nel paziente apnoico risulta avere un profilo "nondipping" (assenza del calo fisiologico notturno di almeno il 10% rispetto ai valori diurni).
Inoltre l'OSA/OSAS può essere causa di ipertensione mascherata, in quanto il rialzo dei valori pressori, interessando prevalentemente le ore notturne, può sfuggire all'osservazione del medico e, soprattutto, alla singola misurazione pressoria durante la visita ambulatoriale. I dati epidemiologici supportano significativamente questo legame.
In particolare l'OSA nei diversi studi risulta avere una prevalenza nel paziente con ipertensione che varia dal 50 al 70% ed è più elevata aggirandosi attorno al 90% nei pazienti, soprattutto maschi, con ipertensione arteriosa resistente.

• OSA, aritmie cardiache e fibrillazione atriale

L'OSA è associata a molteplici meccanismi fisiopatologici che possono essere implicati direttamente o indirettamente nella patogenesi di aritmie cardiache ventricolari e sopraventricolari.
In particolare l'OSA aumenta il rischio di incidenza di fibrillazione atriale e di recidiva dopo trattamento specifico.
Nei pazienti con OSA la prevalenza della fibrillazione atriale è di circa il 5% (vs l'1-2% nella popolazione generale) e, d'altra parte, la prevalenza di OSA nei pazienti con fibrillazione atriale risulta tra il 32 e il 39%.

FIGURA 2. Epworth Sleepiness Scale

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.
Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi a immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto a ogni situazione:
0 = non mi addormento mai
1 = ho qualche probabilità di addormentarmi
2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi
3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

SITUAZIONI

- a. Seduto mentre leggo ☐
- b. Guardando la TV ☐
- c. Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, a una conferenza) ☐
- d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta ☐
- e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione ☐
- f. Seduto mentre parlo con qualcuno ☐
- g. Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcolici ☐
- h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico ☐

• OSA e scompenso cardiaco

Le alterazioni della funzionalità cardiaca sia nel caso di scompenso a frazione di eiezione conservata che a frazione d'eiezione ridotta sono strettamente correlate ai disturbi del respiro nel sonno e la prevalenza delle apnee notturne in questa popolazione di pazienti varia dal 50 all'80%. In un nostro recente studio (PROMISES: PROgetto Multicentrico Italiano Sonno E Scompenso) su una popolazione italiana di pazienti con scompenso cardiaco cronico applicando un cut-off di AHI =5 la prevalenza di disturbi del respiro nel sonno è risultata di 82% e nello specifico di OSA era del 65,1%.

Le apnee ostruttive rivestono un ruolo patogenetico importante in tale contesto, come dimostrato dagli studi che sottolineano una maggiore incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti OSA. Anche l'impatto prognostico delle apnee sia centrali che ostruttive nello scompenso cardiaco è ben dimostrato.

• OSA e ictus ischemico

L'OSA rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'ictus ischemico e, secondo una recente revisione della letteratura, è presente in media nel 76% dei pazienti con Stroke/TIA considerando un AHI>5 e nel 22% dei pazienti considerando un AHI>30 e quindi di grado severo. Inoltre l'OSA peggiora la prognosi dell'ictus aumentandone la mortalità e ne prolunga la necessità di riabilitazione in chi sopravvive alla fase acuta.

SONNOLENZA DIURNA

Il sintomo diurno sicuramente più disturbante e inquadrabile anche come complicanza dell'OSA è la eccessiva sonnolenza diurna (EDS), che viene definita come un'elevata propensione al sonno anche in situazioni inappropriate, che interferisce con le normali attività quotidiane, e che ha una potenziale pericolosità per il paziente **(TABELLA 2)**. Gli incidenti alla guida attribuibili alla sonnolenza risultano tra il 10 e il 30% e sono spesso mortali (11,4% vs 5,6%). La prevalenza e l'intensità della sonnolenza sono molto variabili nel paziente OSA e non sempre linearmente correlate alla severità del disturbo del respiro nel sonno. I determinanti della sonnolenza diurna non sono del tutto chiariti, anche se sicuramente hanno un ruolo: il numero e l'intensità delle apnee, il grado di alterazione della macro- e microstruttura ipnica, l'ipossia e l'ipercapnia, l'obesità, l'attività del sistema nervoso vegetativo, con particolare riferimento alla sensibilità del baroriflesso e alle potenziali comorbilità sonno correlate (PLMS, shift work ecc.) o sistemiche, tra cui soprattutto il diabete mellito, la sindrome metabolica, l'ipotiroidismo e le patologie psichiatriche.

L'EDS viene riferita, secondo i diversi studi, dal 40-80% dei pazienti con apnee e questi valori discrepanti di prevalenza potrebbero essere dovuti a una serie di motivi, tra cui la sottostima nella routine clinica a causa delle diverse manifestazioni dell'EDS e, quindi, alla conseguente ambiguità del paziente nel riferirla, al ruolo delle diverse comorbilità, all'insufficiente accuratezza dei questionari di screening disponibili, e alla scarsa concordanza tra i vari strumenti di valutazione dell'EDS.

I pazienti possono non sempre percepire il proprio grado di sonnolenza e spesso utilizzano termini differenti per indicare la loro condizione; possono descrivere di sentirsi non riposati, apatici, irritabili o con difficoltà di concentrazione.

Per quantificare la sonnolenza esistono dei metodi di valutazione soggettiva (scale e questionari, tra cui la più utilizzata è la scala di Epworth) **(FIGURA 2)** e metodiche oggettive (tra cui i più diffusi sono il Multiple Sleep Latency Test, il Manteinance Wakefulness Test e il Test di Osler). Non sempre le due tipologie di indagini (oggettiva vs soggettiva) sono concordanti, in quanto la percezione soggettiva dell'intensità della sonnolenza può non equivalere con quanto misurato con tecniche oggettive che si basano sulla registrazione polisonnografica strumentale.

Come accennato all'inizio, sempre più attenzione, soprattutto negli ultimi anni, è stata rivolta verso quella che viene definita la sonnolenza residua nel paziente

TABELLA 3.
Diagnosi differenziale EDS

Trattamento non ottimale per OSA
- **Insufficiente aderenza**
- **Non normalizzazione di AHI**
- **Supporto ventilatorio inappropriato**
- **Errato posizionamento o scelta della maschera**

Stile di vita
- **Privazione di sonno**
- **Alimentazione**
- **Attività fisica**

Disturbi del sonno
- **Narcolessia**
- **Ipersonnia idiopatica**
- **Sindrome di Kleine-Levin**
- **Sindrome delle gambe senza riposo**
- **Disturbo da movimenti periodici nel sonno**
- **Disturbo del ritmo circadiano**

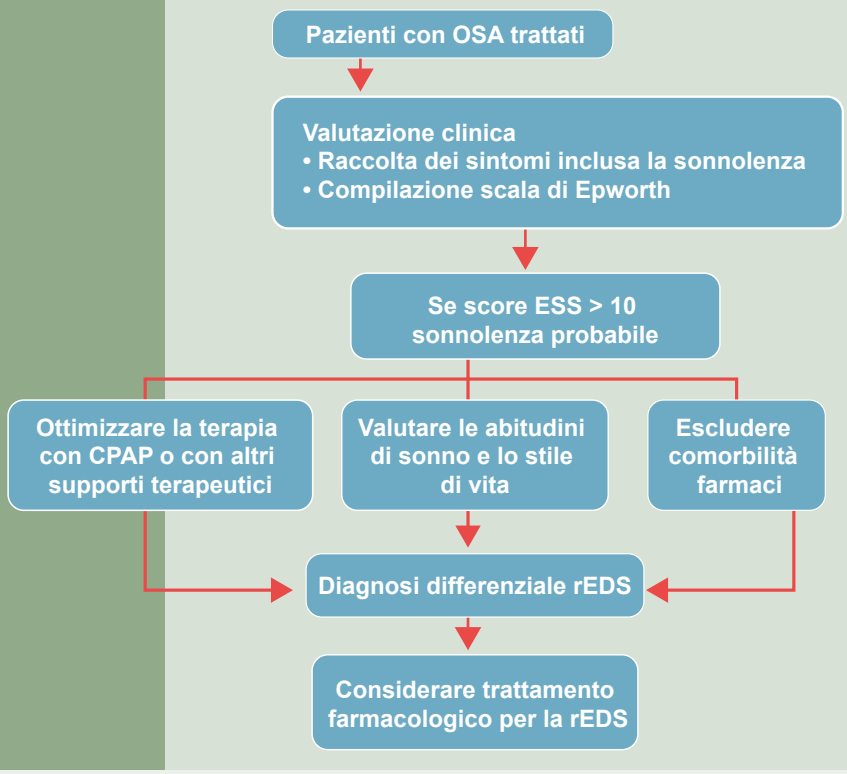
Disturbi psichiatrici
- **Depressione**
- **Ansia**
- **Abuso di sostanze**

Patologie internistiche
- **Diabete mellito**
- **Ipotiroidismo**
- **Insufficienza renale**
- **Encefalopatia epatica**
- **Patologie infiammatorie**
- **Stroke**
- **Patologie neurodegenerative**

Farmaci
- **Alfa-2 antagonisti**
- **Antistaminici**
- **Ansiolitici**
- **Antidepressivi**
- **Antiepilettici**
- **Antiemetici e antidiarroici**
- **Antimuscarinici**
- **Antiparkinsoniani**
- **Antipsicotici**
- **Antitussivi**
- **Benzodiazepine**
- **Oppioidi**
- **Sedativo-ipnotici**

FIGURA 3

Flow-chart diagnostica per rEDS



OSA (rEDS). Con tale termine si indica una condizione in cui la EDS persiste nel paziente apnoico anche dopo inizio di trattamento specifico ottimizzato.

Il trattamento più utilizzato per l'OSA, oltre alle modifiche dello stile di vita soprattutto in presenza di obesità, è l'applicazione della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) durante il sonno. Studi di popolazione hanno stimato che dal 9 al 22% dei pazienti in trattamento con CPAP riferiscono EDS residua soggettiva ma misure oggettive, come MWT o MSLT, indicano che fino al 65% dei pazienti può manifestare EDS residua. L'uso di CPAP per almeno 4 ore sul 70% delle notti è considerato la soglia per una buona aderenza. Esiste una relazione dose-risposta tra l'aderenza alla CPAP misurata oggettivamente e EDS residua; la prevalenza dell'EDS residua, infatti, è significativamente inferiore tra coloro che usano la CPAP per >6 ore per notte rispetto a coloro che la usano per ≤5 ore per notte.

In un recente studio retrospettivo multicentrico italiano, indicato con l'acronimo di OSAREDS (da OSA-related Residual EDS prevalence in Italian patients), la prevalenza della EDS residua è stata quantificata con una scala soggettiva di valutazione della sonnolenza, la Epworth Sleepiness Scale (ESS). Dopo 3-12 mesi di terapia con CPAP la prevalenza della rEDS è risultata del 6,6% (95% CI 5,0-8,3, p <0,01) considerando l'intera coorte di 861 pazienti con due visite, pre e post CPAP, e del 15,7% nei pazienti di questo gruppo che avevano EDS al basale.

I fattori di rischio per l'EDS residua nei pazienti con OSA non sono del tutto chiari, ma l'analisi della letteratura esistente ha identificato l'età più giovanile e la depressione come principali; viceversa non risultano correlati l'AHI basale e l'indice di massa corporea (BMI). Se un paziente lamenta rEDS, vanno vagliate diverse ipotesi diagnostiche tra cui la possibilità che il trattamento in corso non sia ottimizzato (utilizzo insufficiente, efficacia insufficiente). Vanno inoltre valutati gli stili di vita e le abitudini del sonno (tra cui il tempo totale di sonno, le caratteristiche del ritmo circadiano, l'aderenza alle norme di igiene del sonno), vanno esaminate le possibili comorbidità (tra cui altri disturbi del sonno come la narcolessia, l'ipersonnia idiopatica, la sindrome delle gambe senza riposo, le patologie internistiche tra cui per esempio il diabete, l'ipotiroidismo e le patologie psichiatriche) e infine i farmaci assunti (ad esempio: sedativi, antidepressivi, oppioidi, antistaminici) **(TABELLA 3, FIGURA 3)**. Nel momento in cui si arriva a una diagnosi di rEDS che ha un impatto negativo sulla qualità di vita e sulla salute del paziente, soprattutto in pazienti che esercitano professioni che possono rappresentare un rischio per la sicurezza personale e/o pubblica (ad esempio: trasporti pubblici, sanità, assistenza all'infanzia), dopo aver escluso le altre cause sin qui descritte, può essere ipotizzabile l'utilizzo di una farmacoterapia specifica per la sonnolenza, che generalmente dovrebbe essere proposta da uno specialista di medicina del sonno o di disturbi respiratori del sonno, valutando nel dettaglio il quadro generale e la severità della EDS. Importantissimo sottolineare che l'eventuale approccio farmacologico alla eccessiva sonnolenza diurna non sostituisce la terapia primaria per le apnee ostruttive e che, quindi, il paziente deve essere sempre incoraggiato a proseguire nella correzione dei fattori alla base del collasso delle vie aeree per ridurre/annullare le altre complicanze sistemiche diverse dalla sonnolenza. Esistono diversi farmaci che contrastano la sonnolenza e che stimolano la veglia, che sono stati prevalentemente immessi in commercio per la terapia della narcolessia con o senza cataplessia o dell'ipersonnia idiopatica. Con il tempo poi sono stati anche testati, con successo, in pazienti trattati con CPAP ma rEDS e in pazienti OSA non complianti o che rifiutano la CPAP. Tra questi farmaci i principali sono modafinil/armodafinil e, più recentemente solriamfetol e pitolisant. I meccanismi d'azione di questi tre principi sono differenti e vanno attentamente conosciuti, anche per decidere il miglior approccio nel singolo paziente, considerando anche le comorbidità, soprattutto in ambito cardiovascolare (CV), che possono essere influenzate dalla scelta terapeutica.

Modafinil e armodafinil sono approvati negli Stati Uniti per ridurre la EDS associata a narcolessia, OSA, o disturbi del

ritmo circadiano. Modafinil in Europa è stato registrato solo per trattare la EDS associata a narcolessia. Modafinil, appartenente al gruppo dei simpaticomimetici ad azione centrale, era stato approvato anche in Europa per il trattamento della EDS nell'OSA, ma, nel 2011, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha ritirato questa indicazione a causa di potenziali effetti avversi CV e l'Agenzia regolatoria USA (FDA) ha sottolineato la controindicazione di questo farmaco in pazienti con note malattie cardiovascolari.

Solriamfetol è un inibitore della ricaptazione della dopamina/noradrenalina approvato negli Stati Uniti e in Europa per ridurre EDS associata a narcolessia o a OSA. Gli effetti indesiderati più comuni del trattamento con solriamfetol includono mal di testa, nausea, diminuzione dell'appetito, insonnia, e ansia. Inoltre, solriamfetol è stato associato ad aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna nei pazienti con OSA, effetto sicuramente non desiderato in questa categoria di pazienti e da tenere attentamente monitorato, dato l'incremento del rischio CV già intrinsecamente presente nei pazienti OSA. La FDA consiglia di evitare l'uso in pazienti con malattia CV instabile, aritmie o altri gravi problemi cardiaci.

Pitolisant è un antagonista/agonista inverso del recettore H3 dell'istamina approvato negli Stati Uniti e in Europa per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia negli adulti e, in Europa, per la cura della EDS residua nei pazienti con OSAS in terapia con la CPAP e della EDS dei soggetti con OSAS che hanno rifiutato o non hanno tollerato l'impiego di tale dispositivo. Infatti RCT di fase 3 hanno indicato che pitolisant può ridurre l'EDS in questi tipi di pazienti. Un aspetto interessante del profilo di sicurezza, per l'impiego di questo farmaco nei pazienti con OSA, è legato al dato che nei trials condotti non sono stati riportati effetti collaterali significativi in ambito CV, tranne rari casi di prolungamento dell'intervallo QT a dosi sovraterapeutiche. In particolare, durante il trattamento, non sono state riscontrate differenze significative nei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica e nella frequenza cardiaca misurate durante la valutazione medica. Tale dato è di particolare rilievo poiché lo studio è stato condotto in una popolazione, quella dei pazienti con OSA complianti o non complianti alla CPAP, che presentava già al baseline un'elevata prevalenza di patologie CV e metaboliche e che, quindi, è da considerarsi, dal punto di vista del profilo di rischio, una popolazione potenzialmente a elevato rischio di complicanze vascolari. L'assenza di significative variazioni nelle misurazioni ambulatoriali di pressione arteriosa e frequenza cardiaca durante terapia fino a 18 mg di pitolisant supporta la sicurezza riguardo al suo uso in tali popolazioni a elevato rischio CV e con numerose comorbidità.

Bibliografia

- American Academy of Sleep Medicine. Obstructive sleep apnea, adult. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. p. 53–62
- Bailly S, Grote L, Hedner J, Schiza S, McNicholas WT, Basoglu OK, Lombardi C, Dogas Z, Roisman G, Pataka A, Bonsignore MR, Pepin JL; ESADA Study Group. Clusters of sleep apnoea phenotypes: A large pan-European study from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). Respirology. 2021 Apr;26(4):378-387. doi: 10.1111/resp.13969. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140467.
- Bonsignore MR, Lombardi C, Lombardo S, Fanfulla F. Epidemiology, Physiology and Clinical Approach to Sleepiness at the Wheel in OSA Patients: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Jun 27;11(13):3691. doi: 10.3390/jcm11133691. PMID: 35806976; PMCID: PMC9267880.
- Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C, Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(11):869-878.
- Ciccone A, Proserpio P, Roccatagliata DV, Nichelatti M, Gigli GL, Parati G, Lombardi C, Pizza F, Cirignotta F, Santilli IM, Silani V, Sterzi R, Nobili L; DARIA (Detection of Sleep Apnea as Risk Factor in Acute Stroke) Investigators. Wake-up stroke and TIA due to paradoxical embolism during long obstructive sleep apnoeas: a cross-sectional study. Thorax. 2013 Jan;68(1):97-104. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201643. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23076389.
- Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Lévy P, Scart-Gres C, Lecomte JM, Schwartz JC, Pépin JL; HAROSA II Study Group collaborators. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020 May 1;201(9):1135-1145. doi: 10.1164/rccm.201907-1284OC. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul 1;202(1):154-155. PMID: 31917607; PMCID: PMC7193861.
- Fietze I, Laharnar N, Bargiotas P, Basoglu OK, Dogas Z, Drummond M, Fanfulla F, Gislason T, Gouveris H, Grote L, Hein H, Jennum P, Joppa P, van Kralingen K, Kvamme JA, Lombardi C, Ludka O, Mallin W, Marrone O, McNicholas WT, Mihaicuta S, Montserrat J, Pillar G, Pataka A, Randerath W, Riha RL, Roisman G, Saaresranta T, Schiza SE, Sliwinski P, Svaza J, Steiropoulos P, Tamisier R, Testelmans D, Trakada G, Verbraecken J, Zablockis R, Penzel T. Management of obstructive sleep apnea in Europe - A 10-year follow-up. Sleep Med. 2022 Sep;97:64-72. doi: 10.1016/j.sleep.2022.06.001. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35724441.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015 Apr;3(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25682233; PMCID: PMC4404207.
- Karimi M, Hedner J, Lombardi C, Mcnicholas WT, Penzel T, Riha RL, Rodenstein D, Grote L; Esada Study Group. Driving habits and risk factors for traffic accidents among sleep apnea patients--a European multi-centre cohort study. J Sleep Res. 2014 Dec;23(6):689-699. doi: 10.1111/jsr.12171. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25040185.
- King, Sharon, and Norma Cuellar. "Obstructive sleep apnea as an independent stroke risk factor: a review of the evidence, stroke prevention guidelines, and implications for neuroscience nursing practice."

Journal of Neuroscience Nursing 48.3 (2016): 133-142.
- Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. Eur Respir J. 2009;34(3):687–693. .
- Lal C, Weaver TE, Bae CJ, et al. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: mechanisms and clinical management. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(5):757–768.
- Lombardi C, Parati G, Cortelli P, Provini F, Vetrugno R, Plazzi G, Vignatelli L, Di Rienzo M, Lugaresi E, Mancia G, Montagna P, Castiglioni P. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. J Sleep Res. 2008 Sep;17(3):263-70. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00659.x. Epub 2008 May 20. PMID: 18503513.
- Lombardi C, Faini A, La Rovere M, Fanfulla F, Mattaliano P, Caravita S, Contini M, Agostoni P, Perrone-Filardi P, Parati G; PROMISES Investigators. Heart failure and sleep related breathing disorders: Data from PROMISES (Progetto Multicentrico Italiano Sonno e Scompenso Cardiaco) study. Int J Cardiol. 2018 Nov 15;271:140-145. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.001. PMID: 30223347.
- Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2018 Dec;10(Suppl 34):S4231-S4243. doi: 10.21037/jtd.2018.12.57. PMID: 30687539; PMCID: PMC6321893.
- Lombardi C, Faini A, Mariani D, Gironi F, Castiglioni P, Parati G. Nocturnal Arrhythmias and Heart-Rate Swings in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Treated With Beta Blockers. J Am Heart Assoc. 2020 Nov 3;9(21):e015926. doi: 10.1161/JAHA.120.015926. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33107361; PMCID: PMC7763417.
- Lombardi C, Parati G, Cortelli P, Provini F, Vetrugno R, Plazzi G, Vignatelli L, Di Rienzo M, Lugaresi E, Mancia G, Montagna P, Castiglioni P. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. J Sleep Res. 2008 Sep;17(3):263-70. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00659.x. Epub 2008 May 20. PMID: 18503513.
- Mattaliano P, Lombardi C, Sangalli D, Faini A, Corrà B, Adobbati L, Branzi G, Mariani D, Silani V, Parati G. Impact of obstructive sleep apnea on cardiac organ damage in patients with acute ischemic stroke. J Hypertens. 2018 Jun;36(6):1351-1359. doi: 10.1097/HJH.0000000000001697. PMID: 29570509.
- Metra M, Zacà V, Parati G, Agostoni P, Bonadies M, Ciccone M, Cas AD, Iacoviello M, Lagioia R, Lombardi C, Maio R, Magrì D, Musca G, Padeletti M, Perticone F, Pezzali N, Piepoli M, Sciacqua A, Zanolla L, Nodari S, Filardi PP, Dei Cas L; Heart Failure Study Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2011 Feb;12(2):76-84. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834058d1. PMID: 20962666.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens. 2012 Apr;30(4):633-46. doi: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b. PMID: 22406463.
- Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007 Oct;293(4):R1671-83. doi: 10.1152/ajpregu.00400.2007. Epub 2007 Jul 25. PMID: 17652356.
Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K, Lombardi C. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. Hypertens Res. 2014 Jul;37(7):601-13. doi: 10.1038/hr.2014.80. Epub 2014 May 8. PMID: 24804613.
- Parati G, Lombardi C, Castagna F, Mattaliano P, Filardi PP, Agostoni P; Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure members. Heart failure and sleep disorders. Nat Rev Cardiol. 2016 Jul;13(7):389-403. doi: 10.1038/nrcardio.2016.71. Epub 2016 May 12. PMID: 27173772.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Lévy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur Respir J. 2013 Mar;41(3):523-38. doi: 10.1183/09031936.00226711. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23397300.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):335–343
- Perger E, Mattaliano P, Lombardi C. Menopause and Sleep Apnea. Maturitas. 2019 Jun;124:35-38. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.02.011. Epub 2019 Feb 28. PMID: 31097176.
- Pengo MF, Faini A, Grote L, Ludka O, Joppa P, Pataka A, Dogas Z, Mihaicuta S, Hein H, Anttalainen U, Ryan S, Lombardi C, Parati G; ESADA Working Group. Impact of Sleep Apnea on Cardioembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: Data From the ESADA Cohort. Stroke. 2021 Jan;52(2):712-715. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030285. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33272126.
- Plazzi G, Lo Bue A, Fanfulla F, Ferini Strambi L, Sacco T, Braghiroli A, Romigi A, Placidi F, Bonsignore MR. OSAREDS study preliminary results: Eds in Italian patients with OSAS and REDS after CPAP treatment. Congresso della European Society of Sleep Research, Atene 27-30 settembre 2022: O215/P713.
- Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, Tamisier R, Lévy P, Lecomte I, Lecomte JM, Schwartz JC, Dauvilliers Y; HAROSA I Study Group. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest. 2021 Apr;159(4):1598-1609. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.281. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33121980.
- Rosenberg R, Schweitzer PK, Steier J, Pepin JL. Residual excessive daytime sleepiness in patients treated for obstructive sleep apnea: guidance for assessment, diagnosis, and management. Postgrad Med. 2021 Sep;133(7):772-783. doi: 10.1080/00325481.2021.1948305. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34292843.
- Sukhal S, Khalid M, Tulaimat A. Effect of wakefulness-promoting agents on sleepiness in patients with sleep apnea treated with CPAP: a meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2015;11(10):1179–1186

IN BREVE

L'insonnia cronica ha una prevalenza intorno al 10% tra gli adulti. Esistono alcune categorie maggiormente esposte al rischio di sviluppare la patologia, come per esempio donne in menopausa, anziani, turnisti e operatori sanitari. Trattandosi di una condizione che inficia la qualità di vita del paziente e che espone a un aumentato rischio di sviluppare altre patologie, è opportuno diagnosticare l'insonnia cronica il più precocemente possibile. In questo modo è possibile attuare una strategia terapeutica mirata

L'AUTORE

Giuseppe Didato
S.C. Epilettologia Clinica e Sperimentale - Centro di Medicina del Sonno Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

INSONNIA CRONICA

Inquadramento clinico-diagnostico

Il sonno è una funzione altamente preservata nell'albero filogenetico degli esseri viventi, nonostante l'apparente svantaggio della condizione stessa del dormire: durante il sonno, oltre a non potersi nutrire, bere, socializzare, riprodursi, si è esposti a vari pericoli, data la vulnerabilità insita nell'atto del dormire. Pertanto, se è mantenuto a tutti i livelli degli organismi viventi, dai più semplici ai più complessi, ciò rispecchia il fatto che il sonno è una funzione essenziale per mantenere l'omeostasi di diversi sistemi [1]. Infatti, il sonno svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo di diversi apparati, oltre che nell'equilibrio delle emozioni e delle funzioni immunitarie [2]. Prove recenti hanno dimostrato che i disturbi del sonno potrebbero aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, dismetaboliche, infettive, autoimmuni, tumorali e l'incidenza di disturbi psichiatrici. Pertanto, nell'epoca della pandemia di Covid-19, studiare la qualità del sonno e identificare misure strategiche per prevenire o ridurre al minimo i disturbi del sonno nella popolazione e in categorie speciali, come per es. gli operatori sanitari, è stato ritenuto essenziale per migliorare la loro immunità contro il coronavirus. Inoltre, considerando l'effetto del sonno insufficiente sulla salute mentale, il trattamento dei disturbi del sonno è anche fondamentale per prevenire malattie psichiatriche a lungo termine.

DEFINIZIONI ED EPIDEMIOLOGIA

L'insonnia rappresenta uno dei disturbi del sonno più frequenti in medicina generale e in neurologia. Si stima che il 30-40% dei soggetti adulti ha sperimentato occasionale sonno di cattiva qualità o insonnia almeno una volta nel corso della vita. Se però si prende in considerazione l'insonnia cronica, la prevalenza è di circa il 10% nella popolazione adulta [3]. La definizione generica di insonnia comporta la presenza di uno o più dei seguenti sintomi, riportati dal paziente o da un caregiver:

1. Difficoltà a iniziare il sonno
2. Difficoltà a mantenere il sonno
3. Svegliarsi prima dell'orario desiderato
4. Resistenza ad andare a letto secondo un programma appropriato
5. Difficoltà a dormire senza l'intervento di genitori o del caregiver

Quando si parla di insonnia cronica, oltre a uno o più dei sintomi sopra elencati, è presente anche uno o più dei seguenti sintomi correlati al sonno notturno disturbato:

1. Affaticamento/malessere
2. Disturbi di attenzione, concentrazione o della memoria
3. Prestazioni sociali, familiari, professionali o accademiche compromesse
4. Disturbi dell'umore/irritabilità
5. Sonnolenza diurna
6. Problemi comportamentali (es. iperattività, impulsività, aggressività)
7. Riduzione della motivazione/energia/iniziativa
8. Propensione a errori/incidenti
9. Preoccupazioni o insoddisfazione per il sonno

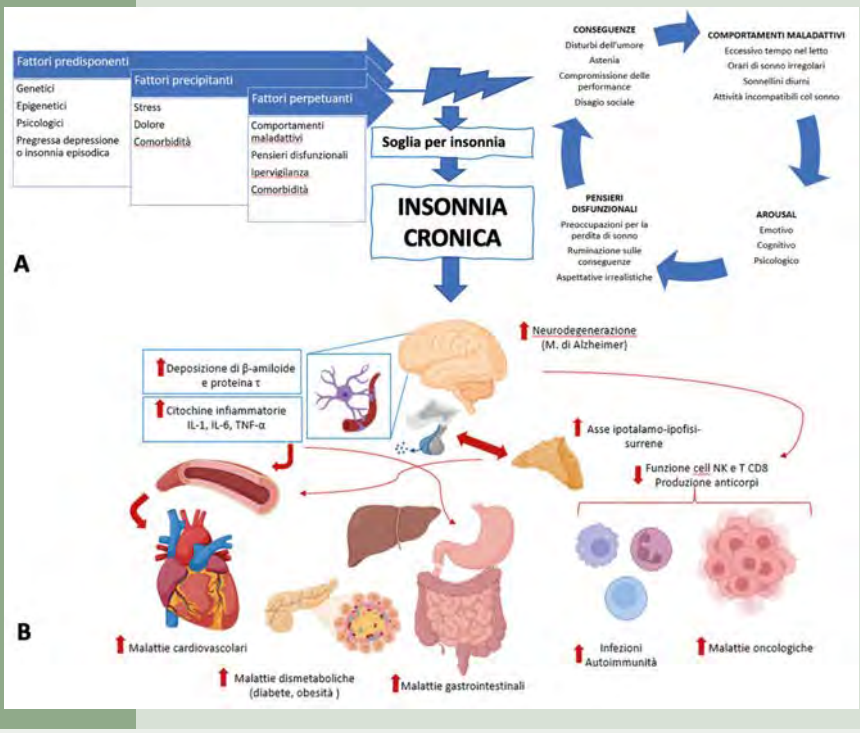
Inoltre, per poter formulare la diagnosi di insonnia cronica, i disturbi sopra riportati devono occorrere almeno tre volte a settimana, per almeno tre mesi consecutivi e non devono essere spiegati da altri disturbi del sonno né da inadeguata opportunità o circostanze al sonno (es. privazione di sonno per motivi professionali o ludici, ambiente inadatto al sonno per eccessiva luminosità o rumore) [3]. Alcune popolazioni speciali (donne, soprattutto in menopausa, soggetti anziani, lavoratori ospedalieri, turnisti) sono particolarmente suscettibili allo sviluppo di insonnia cronica [3-5]. Peraltro, nel recente passato, la pandemia di Covid-19 ha posto le basi per un incremento della prevalenza di insonnia nella popolazione generale. Nel caso degli operatori sanitari, dall'inizio della pandemia essi hanno dovuto affrontare condizioni di emergenza senza precedenti, associate a un consistente disagio psicologico che predispone all'insonnia [6]. La pandemia potrebbe aver intensificato una condizione preesistente in questi lavoratori, che sembrano particolarmente inclini ai disturbi del sonno e recenti evidenze suggeriscono che la scarsa qualità del

sonno è una loro lamentela frequente [4]. La rapida diffusione del Covid-19 ha sottoposto gli operatori sanitari a uno stress che li ha resi più vulnerabili all'insonnia, oltre che all'ansia e alla depressione, come anche in precedenti pandemie [7-10].

PATOGENESI DELL'INSONNIA

La teoria più accreditata sulla genesi dell'insonnia cronica è il cosiddetto modello delle tre P. Affinché si manifesti e si instauri un disturbo duraturo del sonno occorrono: 1) fattori predisponenti; 2) fattori precipitanti; 3) fattori perpetuanti [11]. Come per altre patologie, anche l'insonnia insorge in persone con un background genetico predisponente, oltre che in soggetti con condizioni psicologiche favorenti. Non è raro che un individuo affetto da insonnia riporti una familiarità positiva per il disturbo. Si ritiene inoltre che anche fattori epigenetici siano implicati nella patogenesi dell'insonnia: l'occorrenza di insonnia nella madre durante la gravidanza (stress prenatale) o un sonno inadeguato nei primi mesi di vita, risultano associati con una maggiore probabilità di sviluppare insonnia nell'adolescenza o in età adulta. Infatti, dati scientifici sempre più numerosi attribuiscono la predisposizione all'insonnia ad un pannello di geni implicati nella regolazione del ritmo sonno-veglia [12]. Non va peraltro trascurato il fatto che molti pazienti adulti affetti da insonnia datano l'insorgenza del disturbo nell'età pediatrica, spesso riferendo che fin dai primi anni di vita non hanno avuto un buon rapporto con il sonno. In tale contesto, è necessario d'altronde rammentare che il corretto approccio al sonno viene, e deve essere, appreso fin dai primissimi mesi di vita, rappresentando in tal senso una responsabilità dei genitori. Questi ultimi, infatti, non raramente commettono degli errori, il più delle volte involontariamente e in buona fede, nel processo di educazione della propria prole al "buon sonno". Questi errori non raramente, specialmente nei bambini con un substrato genetico predisponente, si tramutano nella strutturazione di un approccio al sonno di tipo disfunzionale [11]. Quindi, se ai fattori predisponenti si sovrascrivono fattori precipitanti, come possono essere quelli sopra citati ("educazione" al sonno da parte dei genitori) oppure eventi disturbanti di ordine ambientale (es. trasloco in un nuovo appartamento rumoroso, viaggio di lunga durata in luogo non confortevole), emotivo/psicologico (es. stress lavorativo, scolastico, disagio psicologico), si innesca un meccanismo perpetuante che frequentemente riverbera sul sonno la maggior parte delle aspettative e delle preoccupazioni del soggetto. Ciò determina l'insorgenza di errate convinzioni e/o di comportamenti maladattivi che, messi in atto dal soggetto con l'intento di migliorare il sonno notturno, si tramutano in realtà in una cronicizzazione del disturbo stesso. Gli individui che iniziano a dormire male, iniziando a sperimentare i sintomi diurni del sonno di insufficiente qualità, restano imbrigliati nelle maglie delle preoccupazioni sulle conseguenze dell'insonnia. Percependo la minor efficienza delle proprie prestazioni in ambito lavorativo e familiare, oltre che l'interferenza nelle relazioni interpersonali, il paziente con insonnia sviluppa disturbi dell'umore e mette in atto abitudini disfunzionali, come aumentare il tempo trascorso a letto, fare sonnellini diurni o svolgere azioni incompatibili col sonno (es. lavorare o adoperare tablet o smartphone fino a tarda sera, nell'attesa di addormentarsi). In definitiva, in tal modo si instaura un circolo vizioso che autoalimenta il disturbo del sonno e ne causa l'automantenimento e la cronicizzazione **(FIGURA 1)** [11].

FIGURA 1 Patogenesi (A) e conseguenze/comorbidità (B) dell'insonnia



DIAGNOSI

La raccolta anamnestica dettagliata, coadiuvata mediante la somministrazione di questionari dedicati, rappresenta il metodo iniziale e imprescindibile per formulare la diagnosi di insonnia cronica. Si considerano patologici tempi di addormentamento (insonnia inziale) o di veglia

infrasonno maggiori di 30 minuti, o un risveglio mattutino precoce che preceda di almeno 30 minuti quello considerato normale per il soggetto (insonnia di mantenimento). Spesso tutte e tre le condizioni si verificano nello stesso paziente. Inoltre, i sintomi diurni e la durata del disturbo nel tempo devono essere indagati, oltre alle abitudini diurne, soprattutto pomeridiane e serali, come specificato nei criteri diagnostici [3].

Tali informazioni possono essere chieste al paziente nel corso della visita in ambulatorio, facendo anche compilare questionari come il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), l'Insomnia Severity Index (ISI) o lo Sleep Condition Indicator (SCI), scale validate in italiano che consentono di estrarre un dato quantitativo, che può essere utile per supportare le informazioni raccolte mediante l'intervista clinica [12-15].

Nella maggior parte dei casi, i dati ottenuti per mezzo dell'intervista clinica e dei questionari sono sufficienti per formulare una diagnosi corretta di insonnia cronica e per impostare un idoneo programma terapeutico.

Quando persistono dei dubbi sull'inquadramento clinico o se le informazioni fornite dal paziente sono incomplete o fuorvianti, si può ricorrere a strumenti diagnostici ulteriori e più sofisticati. Si può proporre al paziente di compilare un diario del sonno per una o più settimane, allo scopo di valutare più in dettaglio il ritmo sonno-veglia e le abitudini quotidiane del paziente. Tale metodo può risultare più informativo se appaiato alla registrazione con l'actigrafo: si tratta di uno strumento semplice, un accelerometro indossabile come un braccialetto o un orologio digitale, che registra l'attività motoria del soggetto e l'esposizione alla luce o al buio. Può essere applicato per più giorni consecutivi, fino a quattro o più settimane se necessario, consentendo di estrarre un grafico del ritmo sonno-veglia del soggetto su un arco temporale di osservazione prolungato. Può essere utile soprattutto quando il clinico ha il dubbio che il paziente abbia un disturbo del ritmo sonno-veglia (anticipato o posticipato) o un eccesso di tempo trascorso a letto senza dormire (es. pensionati) oppure una errata percezione del proprio sonno, ovvero la cosiddetta insonnia paradossa: il soggetto stima il proprio tempo di sonno molto più breve del reale. In tal senso, il confronto tra il tracciato actigrafico e il diario del sonno e/o i questionari compilati dal paziente risulta informativo ai fini della corretta diagnosi. L'actigrafo inoltre può essere utile per monitorare l'efficacia della terapia, come viene effettuato sempre più frequentemente nei trial clinici farmacologici [16].

Quando le informazioni raccolte con gli strumenti sopra descritti non risultano sufficienti, si ricorre al polisonnogramma, ovvero all'esame gold standard per documentare con il più alto dettaglio diagnostico possibile la struttura e la qualità del sonno. È un esame effettuato nei centri di medicina del sonno, sia in regime di ricovero, qualora necessario, che al domicilio del paziente e documenta i parametri neurofisiologici, cardiorespiratori e motori (usualmente movimento delle gambe) di una notte di sonno. È necessario prescrivere il polisonnogramma nei casi in cui le cause che determinano la difficoltà a iniziare o a mantenere il sonno permangono poco chiare sulla base dei dati forniti dal paziente durante l'intervista clinica oppure nei casi di insonnia resistente al trattamento. Solo per citare alcuni esempi, il clinico può avere il dubbio che il paziente abbia un disturbo sensitivo-motorio in sonno (sindrome delle gambe senza riposo o disturbo da movimenti periodici degli arti inferiori) o un disturbo respiratorio in sonno (apnee notturne), che interferisce con l'inizio e/o il mantenimento del sonno [17].

In definitiva, è opportuno ricorrere alle indagini strumentali quando è necessario effettuare una diagnosi differenziale tra insonnia cronica e altre patologie o nei casi in cui occorrono informazioni più dettagliate sull'insonnia del paziente per poterne impostare e monitorare il trattamento.

CONSEGUENZE DELL'INSONNIA E COMORBIDITÀ

La ridotta qualità del sonno che si instaura nei soggetti affetti da insonnia cronica non è priva di conseguenze, sia nel breve che nel lungo termine. Oltre ai più comuni sintomi diurni, che fanno parte dei criteri diagnostici sopra descritti, i soggetti affetti da insonnia cronica riportano con maggior frequenza rispetto alla popolazione generale sintomi come cefalea, dolori muscolari, disfunzioni gastrointestinali, ansia e depressione. A proposito degli ultimi due sintomi, il controllo che il sonno esercita sull'affettività e sulla regolazione delle emozioni rende atto dell'importante associazione tra disturbi psichiatrici e insonnia, la quale peraltro rappresenta uno dei sintomi cardine delle principali malattie psichiatriche. Ai disturbi finora enunciati si aggiunge anche la sempre più documentata evidenza di una maggiore predisposizione dei soggetti con insonnia a patologie cardiovascolari, dismetaboliche, autoimmuni, infettive, neurodegenerative e tumorali [18-19].

L'associazione tra queste patologie e l'insonnia si basa su dati scientifici attuali e di crescente significatività, i quali si fondano sullo studio delle funzioni del sonno e sulle ripercussioni della destrutturazione del sonno sui diversi sistemi dell'organismo umano. Modelli animali e prove cliniche supportano la correlazione tra patologie croniche e disturbi del sonno, in particolar modo la deprivazione di sonno che è insita nell'insonnia cronica. Un sonno di buona qualità garantisce l'equilibrio della funzione di quasi tutti gli organi e apparati, favorendo il mantenimento dell'omeostasi, l'eliminazione di prodotti di scarto del metabolismo

cellulare e prevenendo l'esaurimento energetico. Durante la notte si verifica, in condizioni fisiologiche, una riduzione del tono ortosimpatico, a favore di una riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, si facilita un assetto metabolico normoglicemico e normolipidico, si modifica l'assetto ormonale di una serie di ghiandole endocrine (attivandosi o inattivandosi a seconda della ghiandola) e nel sistema nervoso centrale si incrementa l'eliminazione di prodotti di accumulo dell'attività neuronale, in primis la sostanza beta-amiloide e la proteina tau. Inoltre, durante il sonno di adeguata stabilità viene agevolato un assetto del sistema immunitario di tipo antinfiammatorio e favorevole per un'efficace risposta agli agenti patogeni (durante il sonno si instaura la memoria immunologica). Per contro, in condizioni di insufficiente durata e/o qualità del sonno, il sistema cardiovascolare ed endocrino risultano impostati su un perenne funzionamento ad alto tenore, con maggiore probabilità di ipertensione arteriosa, aritmie cardiache, diabete, obesità [18-19]. Nelle medesime condizioni, il sistema immunitario è attivato in una modalità pro-infiammatoria, cosiddetta infiammazione sterile (IL-1, IL-6, TNF-α), che non è orientata alla risposta mirata ai patogeni e quindi predispone a una maggiore suscettibilità alle patologie infettive o, addirittura, alle patologie autoimmunitarie. Tenendo in considerazione il ruolo del sistema immunitario anche nel controllo della crescita cellulare, in particolar modo delle cellule tumorali, ne deriva che una disfunzione del sistema immunitario si traduce anche in una maggiore predisposizione a patologie tumorali [19].

Infine, ma non meno importante, una cronica inefficienza del sonno interferisce con i meccanismi del sistema glinfatico, il quale rappresenta il principale sistema di eliminazione dei prodotti di scarto delle cellule nervose, favorendo il patologico accumulo di sostanze come la beta-amiloide e la proteina tau, che contribuiscono alla patogenesi di malattie neurodegenerative, primariamente della malattia di Alzheimer. Inoltre, i disturbi di memoria costituiscono uno dei sintomi diurni più tipici dell'insonnia, dato il ruolo del sonno nel consolidamento della memoria **(FIGURA 1)** [19].

Va peraltro considerato che la maggior parte delle patologie croniche interferiscono con il sonno, con meccanismi patogenetici differenti, facendo sì pertanto che l'insonnia, secondo una relazione di tipo bidirezionale, si associ a molte patologie come effetto diretto o indiretto di queste sulla stabilità e continuità del sonno.

TABELLA 1 NORME DI IGIENE DEL SONNO

1	Mantenere un orario di sonno regolare, sia per l'addormentamento che per il risveglio, consoni alla propria tendenza naturale al sonno
2	Limitare il tempo passato a letto a quello effettivamente necessario per dormire, evitando di dormire di più la mattina seguente se si è dormito poco di notte o di andare a letto se non si ha sonno: il sonno non può essere "forzato"
3	Evitare di usare il letto per guardare la tv, mangiare, lavorare al PC, studiare o video-giochi: nel letto è opportuno non svolgere attività coinvolgenti sul piano mentale e/o emotivo
4	Si sconsiglia la collocazione nella camera da letto di TV, PC, scrivanie e altro che possa indurre a stabilire legami tra attività non rilassanti e l'ambiente in cui si deve dormire
5	Il bagno caldo serale non dovrebbe essere fatto nell'immediatezza di coricarsi ma a distanza di 1-2 ore
6	Rispettare degli orari regolari per i pasti ed evitare la sera pasti ipercalorici e iperproteici (carne, pesce) che rendono difficile la digestione e ritardano l'addormentamento
7	Evitare il consumo di caffeina (e di tè, cioccolata, coca cola), e di tabacco nelle ore pomeridiane e soprattutto serali
8	Non assumere la sera né adoperare l'alcol (vino, birra, superalcolici) a scopo ipnoinducente
9	Fare esercizio fisico durante la giornata piuttosto che la sera
10	Controllare attentamente l'ambiente della camera da letto: rumore, temperatura, umidità e luminosità sono fattori che influiscono molto sul sonno
11	Evitare di fare "pisolini" durante il giorno e soprattutto dopo le 15, poiché questi influiscono negativamente sul sonno della notte
12	Evitare di addormentarsi la sera dopo cena davanti alla TV

TERAPIA

Il trattamento dei disturbi del sonno non può prescindere dal ripristino delle corrette abitudini correlate al sonno, che spesso risultano alterate, come discusso sopra a proposito della patogenesi. Dunque, è fondamentale istruire il paziente al rispetto delle norme di igiene del sonno **(TABELLA 1)**.

Qualora ciò non sia sufficiente a recuperare un'idonea stabilità del sonno notturno, è raccomandato il ricorso alla psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT), individuale o di gruppo, con l'obiettivo di agire sui meccanismi maladattivi che contribuiscono all'automantenimento dell'insonnia [5, 17].

Tuttavia, è frequente la necessità di trattare l'insonnia, anche in associazione alla CBT, con una terapia farmacologica. Le linee guida raccomandano l'utilizzo di melatonina a rilascio prolungato (so-

prattutto in soggetti > 55 anni), di benzodiazepine a breve emivita (es. triazolam, lormetazepam) o delle Z-drug (zolpidem, zopiclone e il più recente eszopiclone, anche detti ipnotici non benzodiazepinici) oppure di farmaci antidepressivi sedativi (es. trazodone, mirtazapina, citalopram). Molto recentemente, dalla fine del 2022, la farmacopea del trattamento dell'insonnia si è arricchita di una nuova categoria, rappresentata dai DORA (antagonisti dei recettori dell'orexina, in Italia è disponibile il daridorexant), che agiscono antagonizzando i circuiti che mantengono la veglia durante la notte [5, 17, 20]. Si raccomanda che la terapia farmacologica per l'insonnia duri il minor tempo possibile e che venga rivalutata periodicamente.

CONCLUSIONI

L'insonnia cronica è un disturbo altamente prevalente nella popolazione generale, ancor più in alcune categorie particolari. Nonostante ciò, talora non è correttamente diagnosticata né opportunamente trattata. La pandemia da Covid-19 ha condizionato un'aumentata incidenza dei disturbi del sonno, in primis l'insonnia, sottolineando l'importanza del corretto approccio diagnostico-terapeutico a questa patologia, anche per le sue ripercussioni su numerose altre patologie, le quali possono essere facilitate e intensificate in soggetti affetti da un'inefficienza cronica del sonno.

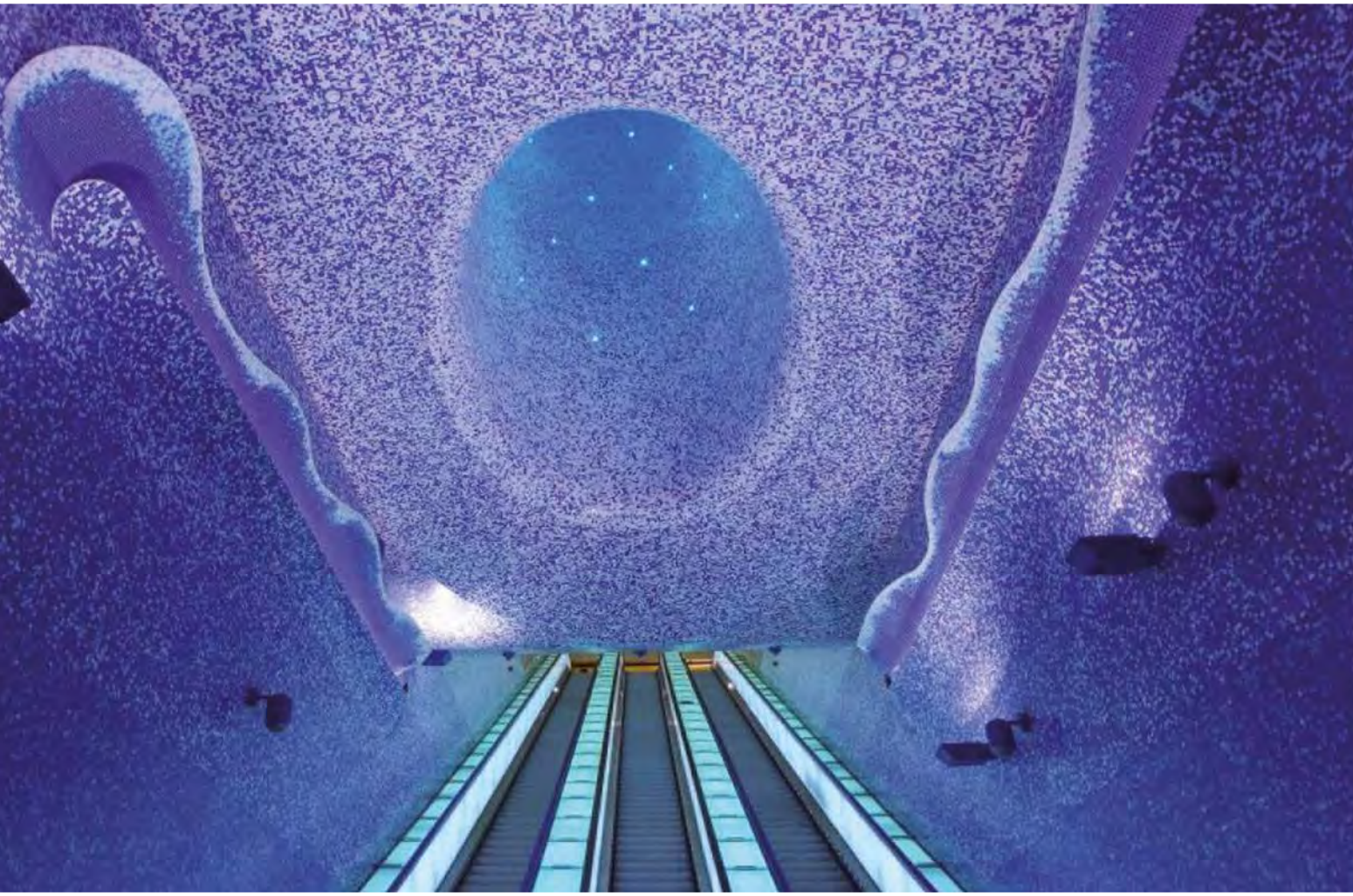
Bibliografia

1. Walker MP, Sleep essentialism. Brain 2021 2021 Apr 12;144(3):697-699. doi: 10.1093/brain/awab026.
2. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. 2015 Annu Rev Psychol 66:143–172. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205.
3. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
4. Zeng L-N, Yang Y, Wang C, et al. Prevalence of Poor Sleep Quality in Nursing Staff: A Meta-Analysis of Observational Studies. 2020 Behav Sleep Med 18:746–759. https://doi.org/10.1080/15402002.2019.1677233.
5. Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, Nappi RE.Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. Climateric 2020 Dec;23(6):539-549. doi: 10.1080/13697137.2020.1799973.
6. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. 2003 Psychosom Med 65:259–267. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000030391.09558.a3.
7. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. 2020 Brain Behav Immun 88:901–907. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.026.
8. Zhang C, Yang L, Liu S, et al. Survey of Insomnia and Related Social Psychological Factors Among Medical Staff Involved in the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak. 2020 Front Psychiatry. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00306.
9. Wang S, Xie L, Xu Y, et al (2020) Sleep disturbances among medical workers during the outbreak of COVID-2019. Occup Med. https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa074.
10. Proserpio P, Zambrelli E, Lanza A, Dominese A, Di Giacomo R, Quintas R, Tramacere I, Rubino A, Turner K, Colosio C, Cattaneo F, Canevini MP, D'Agostino A, Agostoni EC, Didato G. Sleep disorders and mental health in hospital workers during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional multicenter study in Northern Italy. Neurol Sci. 2022 Apr;43(4):2241-2251. doi: 10.1007/s10072-021-05813-y.
11. Palagini L, Drake CL, Gehrman P, Meerlo P, Riemann D.Early-life origin of adult insomnia: does prenatal-early-life stress play a role? Sleep Med. 2015 Apr;16(4):446-56. doi: 10.1016/j.sleep.2014.10.013.
12. Palagini L, Biber K, Riemann D. The genetics of insomnia--evidence for epigenetic mechanisms? Sleep Med Rev. 2014 Jun;18(3):225-35. doi: 10.1016/j.smrv.2013.05.002.
13. Curcio G, Tempesta D, Scarlata S, et al (2013) Validity of the Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol 34:511–519. https://doi.org/10.1007/s10072-012-1085-y.
14. Castronovo V, Galbiati A, Marelli S, Brombin C, Cugnata F, Giarolli L, Anelli MM, Rinaldi F, Ferini-Strambi L. Validation study of the Italian version of the Insomnia Severity Index (ISI). Neurol Sci. 2016 Sep;37(9):1517-24. doi: 10.1007/s10072-016-2620-z.
15. Palagini L, Ragno G, Caccavale L et al. Italian validation of the Sleep Condition Indicator: A clinical screening tool to evaluate Insomnia Disorder according to DSM-5 criteria. Int J Psychophysiol 2015; 98: 435–440. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.08.008.
16. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, Carden KA. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2018 Jul 15;14(7):1231-1237. doi: 10.5664/jcsm.7230.
17. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017 Dec;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
18. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep. 2007 Feb;30(2):213-8. doi: 10.1093/sleep/30.2.213.
19. Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. Commun Biol. 2021 Nov 18;4(1):1304. doi: 10.1038/s42003-021-02825-4.
20. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, Pain S, Kinter DS, Roth T; investigators. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Neurol. 2022 Feb;21(2):125-139. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1.

53° CONGRESSO SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Napoli - 21-24 ottobre 2023

Centro Congressi - Mostra d'Oltremare



Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

FONDAZIONE SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA
Sin

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA SIN
SienaCongress
Via del Rastrello 7 - 53100 Siena
Tel. 0577 286003 - email: info@neuro.it - www.neuro.it

IN BREVE

L'interazione tra sonno e i principali ritmi biologici cardiovascolari, neuroendocrini e riproduttivi è ben riconosciuta. In conseguenza, l'alterazione quantitativa e qualitativa del sonno, specialmente se protratta nel tempo, incide sull'equilibrio psicofisico e sulla funzione globale, predisponendo all'insorgenza di patologie organiche o psichiche. Numerose evidenze avvalorano il legame tra alterazione del sonno e rischio di patologie cardiovascolari (per esempio coronaropatie e ictus) e metaboliche

L'AUTORE

A cura della redazione
(Folco Claudi)

In collaborazione con **Idorsia**

L'insonnia cronica e le sue COMORBILITÀ

Evidenze in letteratura

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la salute non è solo l'assenza di malattie, ma anche la piena funzionalità fisica, emotiva, mentale e sociale dell'essere umano [1]. Questa definizione si adatta perfettamente per illustrare la compromissione della salute che può derivare dall'insonnia cronica, per la complessità delle implicazioni organiche, psichiche ed emotive che questo disturbo comporta.
Considerata la forte interazione tra sonno e i più importanti ritmi biologici cardiovascolari, neuronendocrini e riproduttivi, l'alterazione qualitativa e quantitativa del riposo notturno, protratta nel tempo, non può che incidere sull'equilibrio psicofisico e sulla funzione globale, predisponendo all'insorgenza di patologie organiche o psichiche [2]. L'ampia gamma di comorbilità fisiche e mentali dell'insonnia è una caratteristica universalmente riconosciuta e può spiegare, almeno in parte, la difficoltà incontrata, fino a tempi recenti, a riconoscerla come una patologia a sé stante [3].

L'INSONNIA CRONICA: INQUADRAMENTO DEL PROBLEMA

L'insonnia può essere definita come la difficoltà nella fase di addormentamento e/o di persistenza del sonno nonché di scarsa qualità di riposo [2]. In questi termini, si tratta chiaramente di un disturbo comune, soprattutto nella sua manifestazione acuta, con remissione spontanea. Diventa invece una vera patologia una volta che si associa a un distress significativo e a una riduzione della funzionalità nella sfera sociale o lavorativa [2].
Per la classificazione dell'insonnia è fondamentale definirne la durata temporale: si distinguono una forma cronica, quando il paziente sperimenta, per almeno tre mesi, disturbi che influiscono sul sonno notturno per almeno tre volte alla settimana, e una forma acuta, quando invece i disturbi durano da meno di tre

mesi. I disturbi del sonno che non soddisfano i criteri dell'insonnia cronica o del disturbo da insonnia di breve durata sono classificati nella categoria "altro disturbo da insonnia" [4].
Da rilevare inoltre, che l'insonnia non è definita da una quantità specifica di sonno; anche gli individui con altri disturbi del sonno e con restrizioni volontarie del sonno possono riferire di dormire poco. Gli individui affetti da insonnia si distinguono con certezza dai buoni dormitori in base ai sintomi del sonno auto-riferiti, come la latenza del sonno (tempo per addormentarsi) o la veglia dopo l'inizio del riposo maggiore di 30 minuti [5].
Sebbene l'insonnia sia considerata un disturbo del sonno, la sua fisiopatologia suggerisce la presenza di iperarousal sia durante il sonno sia durante la veglia. Questa conclusione è supportata dall'evidenza di un elevato tasso metabolico corporeo durante il sonno e la veglia, di un aumento del cortisolo e dell'ormone adrenocorticotropo durante il periodo iniziale del sonno, di una riduzione del tono parasimpatico nella variabilità della frequenza cardiaca e di un aumento dell'attività elettroencefalografica ad alta frequenza durante il sonno non REM [5].
Le cifre epidemiologiche, d'altra parte, mostrano una prevalenza notevole. L'insonnia è infatti il disturbo del sonno più frequentemente riscontrato nei paesi industrializzati e uno dei disturbi riscontrato più di frequente in ambito clinico. A documentarlo è stata una survey, condotta in sette Paesi europei come Francia, Regno Unito, Germania, Italia, Portogallo, Spagna e Finlandia su circa 26.000 soggetti di età compresa tra i 15 e i 100 anni. L'indagine ha mostrato che i sintomi dell'insonnia sono molto frequenti, essendo presenti in circa il 36,8% della popolazione generale. In Italia, inoltre, le percentuali sembrano essere ancora maggiori. Nonostante questa diffusione e malgrado i loro evidenti effetti sulla qualità di vita, i disturbi del sonno sono ancora sotto-diagnosticati e sotto-trattati [3].
Interessanti anche le stime epidemiologiche che distinguono tra le sue differenti manifestazioni: la difficoltà a mantenere il sonno è la più diffusa (circa il 50-70%), seguita dalla difficoltà di iniziare il sonno (35-60%) e dal sonno non ristoratore (20-25%) [5].

FIGURA 1 **I Life's Essential 8**

Note: Secondo l'American Heart Association gli 8 componenti della salute cardiovascolare sono: una dieta sana, la partecipazione all'attività fisica, la rinuncia alla nicotina, un sonno sano, un peso sano e livelli sani di lipidi, glucosio e pressione sanguigna
Fonte: Lloyd-Jones DM et al., 2022 [6].

INSONNIA E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Nel 2010, negli Stati Uniti l'American Heart Association (AHA) ha caldeggiato un vero e proprio cambio di paradigma culturale nel proprio settore, al fine di abbandonare la tradizionale visione, in cui il focus era concentrato sulle patologie cardiovascolari e dei relativi fattori di rischio, a favore di una prospettiva più ampia, in cui l'attenzione veniva posta alle nuove strategie atte a promuovere direttamente la salute della popolazione e degli individui. Il fulcro di questo nuovo approccio è stata la creazione di una definizione operativa di "salute cardiovascolare". Uno degli elementi più interessanti di questo mutamento di prospettiva è la nuova definizione dei fattori determinanti per la salute cardiovascolare, stabiliti sulla base delle evidenze cliniche, che sono passati dai sette del 2010 – dieta, attività fisica, fumo di sigaretta, indice di massa corporea, glicemia a digiuno, colesterolo totale e valori di pressione sanguigna – agli otto del 2022, con l'aggiunta della qualità del sonno. Lo stesso documento in cui vengono esposti i nuovi Life's Essential 8, sottolinea come il riposo notturno agisca sulla salute cardiovascolare sia in modo indiretto, influenzando gli altri sette fattori determinanti, sia in modo diretto e indipendente **(FIGURA 1)**.
Le prove dell'impatto dell'igiene del sonno sulla salute cardiovascolare sono innumerevoli. Studi di popolazione hanno mostrato per esempio come una durata del sonno inappropriata sia associata alla malattia coronarica. Riferirsi puramente alla durata del sonno, così come fa la maggior parte della letteratura esistente sull'argomento, appare in ogni caso riduttivo. Va infatti sottolineato come qualità del sonno sia un costrutto multidimensionale con componenti sovrapposte, tra cui la durata, la tempistica, la regolarità, l'efficienza, la soddisfazione e l'impatto sulla vigilanza diurna [6].
Di recente, un ampio studio prospettico ha incluso 385.292 soggetti, senza malattie cardiovascolari al basale, i cui dati clinici sono raccolti nell'ampio database britannico UK Biobank. Gli autori di questa ricerca hanno stratificato i soggetti sulla base di un punteggio di "sonno sano" che contemplava cinque fattori: cronotipo precoce, sonno di 7-8 ore al giorno, insonnia rara o assente, nessun russamento e nessuna frequente eccessiva sonnolenza diurna. Hanno inoltre calcolato i punteggi di rischio genetico ponderato di malattia coronarica (CHD) o ictus. Durante una media di 8,5 anni di follow-up, sono stati documentati 7.280 casi di malattia cardiovascolare incidente, di cui 4.667 casi di CHD e 2.650 casi di ictus. Rispetto a coloro che avevano un punteggio più basso, con 0 o 1 dei fattori di sonno sano, i partecipanti con un punteggio di 5 avevano un rischio ridotto di CVD, CHD e ictus rispettivamente del 35% (19-48%), 34% (22-44%) e 34% (25-42%). Inoltre, quasi il 10% degli eventi cardiovascolari in questa coorte poteva essere attribuito a un sonno di scarsa qualità. Infine, i partecipanti caratterizzati sia da una

scarsa qualità del sonno sia da un elevato rischio genetico hanno mostrato il rischio più elevato di CHD e ictus [7].

INSONNIA E FISIOPATOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La fisiopatologia alla base della correlazione tra insonnia e malattie CVD non è stata del tutto chiarita, ma sono state avanzate alcune ipotesi, che contemplano la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario (HPA), la modulazione anomala del sistema nervoso autonomo, l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico (SNS), l'aumento dell'infiammazione sistemica e l'aumento dell'aterogenesi. È dimostrato che sia l'ormone adrenocorticotropo sia la secrezione di cortisolo sono aumentati nei pazienti con insonnia, in particolare in quelli con un'oggettiva breve durata del sonno, suggerendo un'aumentata attività dell'asse HPA. L'attivazione cronica o la disregolazione dell'asse HPA può portare non solo a un aumento del rischio CVD, ma anche a insulino-resistenza, diabete e disturbi mentali come ansia e depressione. A tal fine, l'insonnia è associata a un alterato metabolismo del glucosio e al diabete, che possono fungere da mediatori nel percorso verso le malattie CVD **(FIGURA 2)** [8].

INSONNIA E SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica (MetS) è definita come un insieme di fattori di rischio endogeni per lo sviluppo di malattie cardiometaboliche: aumento dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL, aumento della pressione arteriosa, aumento dell'adiposità centrale e aumento del glucosio a digiuno. È ben noto che ciascun fattore di rischio cardiometabolico aumenta in modo indipendente la probabilità di sviluppare diabete e/o malattie cardiovascolari, mentre la loro intercorrelazione ne aggrava il rischio [1].

Esiste una relazione significativa tra insonnia e sindrome metabolica, documentata da numerosi studi trasversali. In uno studio pubblicato nel 2020, è stata valutata la relazione tra insonnia e sindrome metabolica in 830 adulti svedesi di mezza età (50-64 anni), in cui il 12,4% presentava insonnia, definita da un punteggio Insomnia Severity Index maggiore o uguale a 15, e il 17,1% sindrome metabolica. La prevalenza di sindrome metabolica era di 24,3% e 16,1% nei gruppi di soggetti con insonnia e senza insonnia, rispettivamente. L'analisi dei dati ha mostrato come l'insonnia aumentasse in modo indipendente il rischio di sindrome metabolica, quasi raddoppiandolo (odds ratio [OR]: 1,97; IC al 95%: 1,00-3,86) anche controllando la durata del sonno e l'apnea notturna. I soggetti affetti da insonnia avevano un colesterolo HDL più basso e trigliceridi più alti rispetto a quelli senza insonnia **(FIGURA 3)** [9].

Allo stesso modo, in un ampio campione (N =26.016) di adulti taiwanesi di età pari o superiore a 35 anni, i sintomi dell'insonnia aumentavano significativamente le probabilità di avere ciascuno dei fattori che compongono la sindrome metabolica, tra cui elevata circonferenza della vita, basso colesterolo HDL, alto colesterolo LDL, alti trigliceridi e alto glucosio plasmatico a digiuno dopo controllo per la durata del sonno [9].

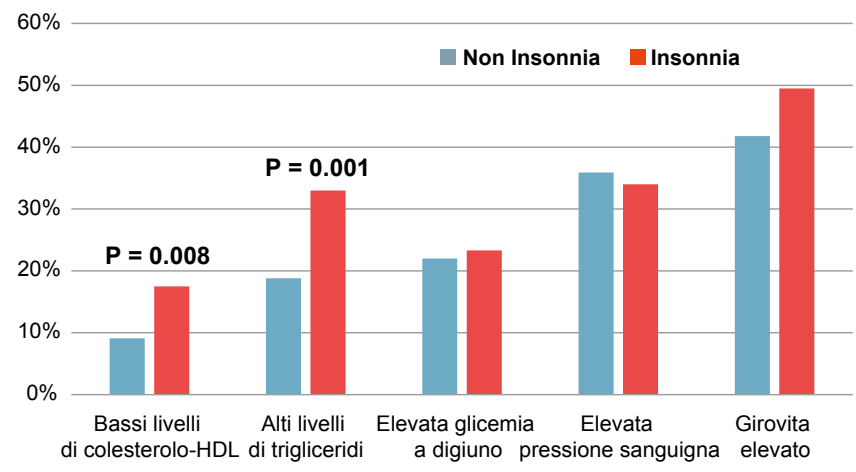
Due diversi studi trasversali hanno esaminato la relazione tra sintomi specifici dell'insonnia (per esempio, difficoltà a iniziare il sonno, difficoltà a mantenerlo, risveglio mattutino precoce) e sindrome metabolica. In un campione basato sulla popolazione di Taiwan (N =4.197), la difficoltà a iniziare il sonno (OR: 1,24, IC al 95%: 1,01-1,51) e la difficoltà a mantenere il sonno (OR: 1,28; IC al 95%: 1,02-1,61) erano associate alla sindrome metabolica [10]. In Francia, in una popolazione anziana con età superiore a 65 anni (N =6.354), erano associate in modo indipendente alla sindrome metabolica sia la difficoltà a mantenere il sonno (OR: 1,23, IC al 95%: 1,06-1,43)

FIGURA 2 **Diagramma di flusso relativo ai possibili meccanismi fisiopatologici alla base della relazione tra insonnia e malattie cardiovascolari (CVD)**

Fonte: tradotta da Jahaveri S et al., 2017 [8].

FIGURA 3 **Percentuale di soggetti che soddisfano ciascuna delle componenti della sindrome metabolica nei gruppi insonnia e non insonnia**

(Valore p per il confronto tra i gruppi insonnia e non insonnia)



Fonte: tradotta da Zou D et al., 2021 [9].

sia l'eccessiva sonnolenza diurna (OR: 1,46; IC al 95%: 1,18-1,81 per "frequentemente"; OR: 1,99, IC al 95%; 1,49-1,67 per "spesso") [11].

INSONNIA E SALUTE MENTALE

Non mancano, infine, gli studi che hanno approfondito il rapporto tra cattiva qualità del sonno e disturbi mentali. Uno studio longitudinale del 2022 si è occupato in particolare del declino della memoria in soggetti di mezza età e anziani. Sono stati coinvolti 26.363 soggetti con età di 45 anni o più, che hanno completato valutazioni del sonno e della memoria al basale e al follow-up (tre anni dopo il basale) e test neuropsicologici nei domini cognitivi della memoria, delle funzioni esecutive e della velocità psicomotoria. I partecipanti sono stati classificati come affetti da probabile disturbo da insonnia (PID), da soli sintomi di insonnia (ISO) o da nessun sintomo di insonnia (NIS), sulla base dei questionari del sonno. I partecipanti sono stati ulteriormente raggruppati in base alla variazione del sonno nel tempo. Le probabilità prospettiche di peggioramento della memoria auto-riferite sono state valutate mediante regressione logistica e le associazioni tra insonnia e prestazioni cognitive sono state valutate mediante un modello lineare a effetti misti, aggiustato per fattori demografici, di stile di vita e clinici [12]. L'analisi statistica ha mostrato una maggiore probabilità (OR 1,70; IC al 95%: 1,29-2,26) di peggioramento della memoria auto-riferita per i partecipanti NIS al basale che hanno sviluppato PID al follow-up rispetto a quelli che hanno sviluppato ISO o sono rimasti NIS. Inoltre, i partecipanti il cui sonno è peggiorato dal basale al follow-up (cioè sono passati da NIS a ISO, da ISO a PID o da NIS a PID) hanno mostrato probabilità maggiori (OR 1,22; IC al 95%: 1,10-1,34) di peggioramento della memoria soggettiva al follow-up rispetto a coloro che sono rimasti senza insonnia o hanno migliorato il loro sonno. In ultimo, non sono state riscontrate associazioni significative tra lo sviluppo di PID o il peggioramento del sonno e le prestazioni ai test neuropsicologici [13].

Bibliografia

1. Chasens ER, Imes CC, Kariuki JK, et al. Sleep and Metabolic Syndrome. Nurs Clin North Am 2021; 56(2):203-217.
2. Mencacci C, Cerveri G, Volonteri L. Stress e insonnia. Rivista Società Italiana di Medicina Generale N.2 VOL.25 2018.
3. 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.
4. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. Mo Med 2019; 116(1):68-75.
5. Buysse DJ. Insomnia. JAMA. 2013 February 20; 309(7): 706–716.
6. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2022; 146(5):e18-e43.
7. Fan M, Sun D, Zhou T, et al. ‡Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants. Eur Heart 2020; 41(11):1182-1189.
8. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. Chest 2017; 152(2):435-444.
9. Zou D, Wennman H, Hedner J et al. Insomnia is associated with metabolic syndrome in a middle-aged population: the SCAPIS pilot cohort. Eur J Prev Cardiol 2021; 28(8):e26-e28.
10. Syauqy A, Hsu CY, Rau HH et al. Association of Sleep Duration and Insomnia Symptoms with Components of Metabolic Syndrome and Inflammation in Middle-Aged and Older Adults with Metabolic Syndrome in Taiwan. Nutrients 2019; 11(8):1848.
11. Lin SC, Sun CA, You SL, et al. The link of self-reported insomnia symptoms and sleep duration with metabolic syndrome: A Chinese population-based study. Sleep 2016; 39(6):1261–1266.
12. Akbaraly TN, Jaussent I, Besset A et al. Sleep complaints and metabolic syndrome in an elderly population: the Three-City Study. Am J Geriatr Psychiatry 2015; 23(8):818-28.
13. Zhao JL, Cross N, Yao CW et al. Insomnia disorder increases the risk of subjective memory decline in middle-aged and older adults: a longitudinal analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. Sleep 2022; 45(11): zsac176.

idorsia

Con te, per cambiare l'insonnia

Vuoi saperne di più?

www.idorsia.com

52° Congresso
Società Italiana di Neurologia
3-6 dicembre 2022 - Milano

Sclerosi multipla

L'importanza di un **trattamento precoce** ad **alta efficacia** per una patologia "fumante"

Sulla base delle più recenti acquisizioni scientifiche, di fronte a un paziente con sclerosi multipla (SM) diventa prioritario adottare un approccio che miri a ritardare il più possibile il processo di neurodegenerazione e dunque l'accumulo di disabilità. In quest'ottica, una strategia vincente potrebbe essere quella di contrastare il processo infiammatorio, caratteristico della patologia fin dal suo esordio, con trattamenti ad alta efficacia. Questo è stato il fil rouge di un simposio dal titolo "Ponesimod: agire sull'infiammazione per prevenire la degenerazione nella SM" che si è tenuto nell'ambito del 52° Congresso della Società Italiana di Neurologia (3-6 dicembre, Milano) e che ha visto la partecipazione di autorevoli specialisti quali la Prof.ssa Maria Trojano, dell'Università degli Studi di Bari, il Prof. Carlo Pozzilli, dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma e la Prof.ssa Maria Assunta Rocca, dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano. L'incontro ha rappresentato anche l'occasione per ripercorrere i risultati di efficacia clinica e radiologica del trattamento con ponesimod, molecola di cui AIFA ha recentemente approvato la rimborsabilità nei pazienti affetti da SM recidivante-remittente (SMRR).

Come ha spiegato nella parte introduttiva la Prof.ssa Trojano, la SM progredisce in un continuum durante tutto il suo corso, a partire dalle fasi precliniche. In sintesi, accanto a tutto l'iter che viene comunemente descritto con il passaggio dalla fase di esordio biologico, alla fase prodromica e infine alla tipica presentazione clinica, in cui si alternano ricadute e remissioni, c'è una neurodegenerazione che procede inesorabilmente fin dalle prime fasi della malattia, e a essa si associa un fenomeno biologico di invecchiamento che concorre alla progressione della disabilità. A tutto questo si sovrappongono poi meccanismi compensatori, molto attivi nella fase iniziale di malattia, che poi vanno scemando via via che la malattia procede.

Un altro concetto fondamentale è che, come "il fuoco sotto la cenere" (smouldering), esiste un'infiammazione che interessa l'intero sistema nervoso centrale (SNC): questa nozione porta a un cambio di paradigma nelle conoscenze, perché finora si riteneva che l'infiammazione fosse legata a focolai, associati al processo di demielinizzazione. Ora è ben chiaro che questa infiammazione è presente fin dall'esordio della malattia e si può manifestare durante tutto il suo decorso.

A questo punto è lecito chiedersi quali possano essere gli interventi clinici da adottare. Occorre richiamare l'attenzione sui concetti di aggravamento della disabilità legato alle ricadute (relapse-associated worsening, RAW) e di accumulo di disabilità indipendente dalle ricadute (progression indipendent of relapse activity, PIRA).

Da diversi trial clinici, anche recenti, è emerso che la PIRA è il maggiore fattore che determina la disabilità. La PIRA è presente già all'inizio e diventa il driver dominante quando la malattia evolve; inoltre, l'età e la disabilità al basale sono i due fattori che prevalentemente aumentano il rischio di eventi PIRA. Al riguardo sono eloquenti anche i dati del Registro Italiano Sclerosi Multipla: in una popolazione di pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS) al primo evento e nelle forme SMRR molto precoci, tra i pazienti con un accumulo di disabilità confermata il 61% di questa disabilità era dovuto a PIRA. In questo studio emerge con forza come la variabile che influenza la PIRA sia prevalentemente l'età; inoltre, si evidenzia come la probabilità di PIRA è tanto più limitata quanto più precocemente viene iniziata la terapia modificante la malattia.

Le linee guida ECTRIMS/EAN sottolineano infatti come un obiettivo da perseguire sia quello di iniziare il trattamento sempre precocemente, considerando la scelta di un farmaco a più alta efficacia, tenendo conto idealmente anche del grado di attività di malattia.

PONESIMOD, I RISULTATI DI EFFICACIA CLINICA E RADIOLOGICA

Tra i diversi farmaci ad alta efficacia attualmente disponibili si pone ponesimod (trattamento orale appartenente alla classe dei modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato, altamente selettivo per S1PR1), in virtù dei dati presentati e riferiti a outcome importanti di clinica, risonanza magnetica, neurodegenera-

zione e perdita di volume cerebrale e biomarcatori come il neurofilamento.
I risultati di efficacia e sicurezza relativi a ponesimod derivanti dall'ampio studio OPTIMUM e dalla sua estensione a lungo termine OPTIMUM-LT sono stati illustrati dal Prof. Pozzilli.
OPTIMUM è un robusto trial di fase 3, randomizzato in doppio cieco, a due bracci paralleli che per la prima volta ha valutato due *disease modifying therapies* (DMT) orali ovvero ponesimod e teriflunomide. Lo studio è stato condotto includendo pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante (SMR) di età compresa tra i 18 e 55 anni, con EDSS tra 0 e 5,5, in trattamento per 108 settimane. Al termine del periodo di studio in doppio cieco il trattamento veniva sospeso per un breve tempo; in seguito, ai pazienti veniva data la possibilità di entrare nella fase di estensione, in cui venivano trattati con ponesimod 20 mg. L'endpoint primario dello studio OPTIMUM era il tasso annualizzato di ricadute confermate (ARR); tra gli endpoint secondari vi erano valutazioni di disabilità, risonanza magnetica e della fatica. I pazienti sono stati assegnati a trattamento con ponesimod (567 pz.) o teriflunomide (566 pz.). Dallo studio è emerso che ponesimod al dosaggio di 20 mg era associato a una riduzione del 30,5% dell'ARR rispetto a quanto osservato con teriflunomide 14 mg per una durata di 2 anni ($p < 0{,}001$). Se poi si considera l'analisi della sottopopolazione con early disease (EDSS ≤ 3) si evidenzia una differenza ancora maggiore tra i due gruppi, che arriva al 47%: ciò sottolinea ancora una volta l'idea che, se si inizia precocemente il trattamento con farmaci ad alta efficacia, l'effetto che si ottiene è maggiore.
Il vantaggio significativo del trattamento con ponesimod rispetto a teriflunomide è emerso anche nella valutazione del NEDA (no evidence of disease activity), in particolare del NEDA-3, che include oltre alle ricadute e alla progressione dell'EDSS anche i dati di risonanza e del NEDA-4 che comprende anche il dato relativo alla perdita di volume cerebrale. Come anticipato poc'anzi, in OPTIMUM è stata valutata la fatica (si tratta del primo studio che ha incluso questo parametro), sintomo che inficia la qualità di vita e interessa fino all'80% circa dei pazienti SM, con una scala innovativa, la Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire - Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS). Dai risultati emerge il vantaggio di ponesimod su teriflunomide in termini di punteggi FSIQ-RMS fin dalle prime settimane: inizia a manifestarsi precocemente per poi diventare significativo alla settimana 60, e fino a due anni di trattamento. L'impatto di ponesimod sulla fatica, inoltre, è risultato indipendente dall'effetto del farmaco sulla attività di malattia.
Per quanto riguarda la safety, il basso tasso di eventi avversi suggerisce un favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità a lungo termine, in linea con quanto osservato anche con gli altri modulatori del recettore S1P.
Accanto all'efficacia clinica un aspetto da sottolineare è che, rispetto agli altri modulatori del recettore S1P attualmente disponibili, ponesimod possiede caratteristiche farmacologiche che garantiscono maggiore velocità di eliminazione e rapidità nella reversibilità dei suoi effetti sui livelli dei linfociti (già dopo una settimana dalla sospensione del trattamento). Quest'ultimo costituisce un vantaggio significativo nel garantire una maggiore flessibilità nella gestione del trattamento, nel caso per esempio di pazienti che dovessero programmare una gravidanza oppure essere sottoposti a profilassi vaccinale.

! Le linee guida ECTRIMS/EAN sottolineano come un obiettivo da perseguire sia quello di iniziare il trattamento precocemente, considerando la scelta di un farmaco a più alta efficacia, tenendo conto idealmente anche del grado di attività della malattia

Gli outcome radiologici del trattamento con ponesimod sono stati illustrati dalla Prof.ssa Rocca. Nello studio OPTIMUM sono stati considerati diversi endpoint di risonanza magnetica, di grande interesse, ovvero: volume cerebrale, volume delle lesioni in T2, NEDA-3 e NEDA-4. Rispetto al comparatore teriflunomide 14 mg, in 2 anni i pazienti trattati con ponesimod mostravano una riduzione dell'attività infiammatoria di malattia rilevabile alla risonanza del 56%. I pazienti trattati con ponesimod tendevano anche a perdere meno volume cerebrale, rispetto alla misurazione al basale: -0,91% nel braccio ponesimod e -1,25% del braccio teriflunomide, con una riduzione relativa del 27,2% a favore di ponesimod. Lo studio OPTIMUM mette anche in evidenza come la riduzione della progressione di atrofia cerebrale nei pazienti trattati con ponesimod sia già presente nel primo anno di trattamento e diventa poi netta nel secondo anno. Sono stati ottenuti anche altri dati interessanti da una serie di sottoanalisi dei risultati di OPTIMUM. Considerando tutti i pazienti, indipendentemente dal tipo di farmaco somministrato, il tasso di progressione dell'atrofia è risultato più marcato nelle fasce più giovani, cioè nei pazienti tra i 18 e 30 anni e in quello tra i 31 e 40 anni rispetto a quanto riscontrato per quelli di età compresa tra 41 e 55 anni. Il dato sicuramente di interesse è che se si valuta il possibile effetto di ponesimod nel ridurre la progressione di atrofia in base alla classe di età, tale effetto sembra essere molto maggiore nei pazienti più giovani. Infine, vale la pena di soffermarsi su un altro tema di interesse. Dagli studi è emerso che i modulatori dell'attività del recettore S1P non agiscono soltanto sui linfociti presenti a livello periferico, ma attraversano la barriera ematoencefalica e potrebbero avere un effetto anche a livello del SNC; tale effetto potrebbe riflettersi anche sull'attività della microglia, sul danno neuronale

e infine sulla proliferazione degli oligodendrociti. Alcuni dati interessanti cercano di approfondire questo effetto sul SNC; il primo riguarda il dosaggio dei neurofilamenti: nei pazienti trattati con ponesimod rispetto a quelli trattati con teriflunomide vi è una maggiore riduzione nel tempo della concentrazione di neurofilamenti. Un altro dato è stato ottenuto mediante risonanza magnetica e riguarda la quantificazione dell'indice di mielinizzazione e quindi eventualmente anche di remielinizzazione: campionando il corpo calloso, il cingolo e altre aree di sostanza bianca, si è osservato che nei pazienti trattati con ponesimod c'è un minor accumulo di danno alla mielina rispetto a quelli trattati con teriflunomide; tale effetto sembra più marcato a livello del cingolo rispetto ad altri fasci di sostanza bianca. In conclusione, i risultati finora ottenuti indicano che rispetto a teriflunomide, il trattamento con ponesimod offre vantaggi statisticamente significativi in termini di tassi di ricaduta, lesioni infiammatorie (valutate come numero di lesioni Gd+, nuove o allargate in T2 o CUAL [lesioni attive uniche combinate]), stabilizzazione della fatica; correla inoltre con un rallentamento della degenerazione, in termini di riduzione della perdita di volume cerebrale e di riduzione di neurofilamenti, che potrebbe essere più rilevante nei pazienti più giovani, e concorre alla preservazione dell'integrità della mielina che potrebbe spiegare l'effetto sulla fatica.

52° Congresso
Società Italiana di Neurologia
3-6 dicembre 2022 - Milano

COLCHICINA in prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare: aspetti emergenti di una molecola dalla lunga storia

● Nell'ambito del 52° Congresso della Società Italiana di Neurologia (Milano 3-6 dicembre 2022), è stato dedicato uno spazio alle potenzialità della colchicina e alle future prospettive di impiego in ambito neurologico, e in particolare in prevenzione cerebrovascolare. Il tema è stato al centro di una lettura dal titolo "Colchicina: protezione del cervello oltre che del cuore", moderata da Leandro Provinciali, professore emerito di Neurologia dell'Università Politecnica delle Marche, in cui Aldo Pietro Maggioni, direttore del centro Ricerca ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), partendo dal ruolo dell'infiammazione quale meccanismo fisiopatologico comune per gli eventi cardiovascolari (CV), ha passato in rassegna gli studi condotti sull'efficacia del trattamento antinfiammatorio nella riduzione degli eventi cardiovascolari, focalizzando in particolare l'attenzione sui risultati ottenuti nei recenti trial COLCOT, a cui lo stesso prof. Maggioni ha preso parte, e LoDoCo2. Nello specifico questi due studi che hanno valutato l'efficacia della colchicina in prevenzione secondaria CV hanno aperto nuove prospettive per un possibile impiego della molecola anche nella prevenzione dello stroke.

L'INFIAMMAZIONE NELLA PATOFISIOLOGIA DEGLI EVENTI CARDIO-CEREBROVASCOLARI

Il ruolo centrale dell'infiammazione in diversi aspetti delle patologie CV è noto da oltre 20 anni. Già alla fine degli Anni Novanta, alcuni studi hanno evidenziato l'importanza del ruolo dell'infiammazione fin dall'inizio del processo di aterosclerosi, della disfunzione endoteliale e della formazione delle placche, fino alla loro rottura o fessurazione, che comportano poi gli eventi clinici.
Dal punto di vista cerebrale, da diversi studi è emersa una correlazione chiara tra infiammazione ed eventi cerebrovascolari. In particolare, è stato evidenziato come in pazienti con stroke le placche carotidee presentano infiltrazione di monociti, macrofagi e linfociti T a differenza di quanto riscontrato in soggetti con TIA o asintomatici.
Questi dati fisiopatologici sono stati avvalorati anche dai risultati di studi epidemiologici, condotti alla fine degli anni Novanta; per esempio dal Physician Health Study si vede in maniera chiara che alti livelli di proteina C reattiva (CRP) erano associati a un aumento di circa due volte di andare incontro a un primo stroke ischemico. Un'analisi pubblicata circa una decina di anni dopo su 160.000 pazienti ha trovato una relazione lineare tra i livelli di CRP e il primo stroke o eventi coronarici: quando la CRP era più alta di tre volte rispetto all'upper limit c'era un aumento molto significativo degli eventi clinici.
In ambito cardiologico, un primo passaggio clinico dalla fisiopatologia al letto del malato avviene con la pubblicazione del gruppo di Attilio Maseri in cui si dimostrò come in pazienti con angina instabile, i livelli di CRP erano più alti rispetto ai pazienti con angina stabile. Inoltre, quelli che avevano livelli più elevati di CRP nel gruppo con angina stabile avevano una prognosi peggiore. Mancava a

quel punto uno studio randomizzato di ampie dimensioni che "chiudesse il cerchio", dimostrando la correlazione tra infiammazione ed eventi cerebrovascolari. Per averlo ci sono voluti circa 20 anni. Il primo a dimostrare la correlazione è stato infatti lo studio CANTOS che ha valutato gli effetti di kanakinumab, farmaco di cui era nota la potente attività antinfiammatoria vs placebo, in una popolazione di oltre 10.000 soggetti con malattia coronarica stabile. L'endpoint primario era un composito di morte CV, stroke non fatale e infarto miocardico (IM) non fatale. Il farmaco ha dimostrato di abbassare in modo significativo i livelli di CRP a tutti e tre i dosaggi senza intaccare i livelli di colesterolo LDL. Per quanto riguarda l'end point primario, la riduzione è stata del 15%, statisticamente significativa. La riduzione è stata molto chiara anche nel caso dell'endpoint secondario, che includeva le ospedalizzazioni per rivascolarizzazioni urgenti. A dosaggi più alti, è emersa una riduzione del 20% dell'incidenza di stroke ma, data la bassa numerosità dei casi, non è stata raggiunta la significatività statistica, pur trattandosi di un'indicazione favorevole. Dunque CANTOS è il primo studio a dimostrare un rapporto causale tra infiammazione ed eventi trombotici. Le applicazioni pratiche però erano ancora lontane, perché il farmaco aveva un costo molto elevato, impensabile per la prevenzione secondaria su larghissima scala. Inoltre, c'erano preoccupazioni in merito alla safety, per l'elevato rischio di sepsi fatale. Di fatto quindi, il farmaco non è mai entrato nella pratica clinica.

GLI EFFETTI DELLA COLCHICINA IN PREVENZIONE SECONDARIA: I RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI

Alla fine del 2019, sul *New England Journal of Medicine* è stato pubblicato lo studio indipendente COLCOT, a cui ha partecipato anche l'Italia, con un gruppo coordinato dallo stesso prof. Maggioni a Firenze con più di 600 pazienti. Lo studio ha arruolato soggetti con un IM da meno di 30 giorni, quindi recente, trattati con le migliori terapie raccomandate, e poi randomizzati ad assumere in aggiunta colchicina a basso dosaggio (0,5 mg/die) o placebo. L'endpoint primario era un combinato di morte CV, arresto cardiaco, IM, stroke e ospedalizzazione urgente che richiedeva una rivascolarizzazione. L'endpoint secondario, forse ancora più importante, era il classico composito degli studi di prevenzione secondaria ovvero morte CV, infarto e stroke non fatale oltre alla mortalità totale. I partecipanti avevano un'età media intorno a 61 anni (circa il 20% donne). Circa 2,5% dei pazienti aveva una storia di stroke. Ma veniamo ai risultati. Il dato importante da sottolineare è che la colchicina era in associazione alla migliore terapia disponibile in prevenzione secondaria: aspirina nel 99% dei casi; un altro antiaggregante (quindi doppia anti-aggregazione) nel 98% dei casi; una statina nel 99% dei casi; beta-bloccanti nel 98% dei casi; inoltre il 93% dei casi era stato trattato con angioplastica coronarica. L'aggiunta di colchicina ha comportato una significativa riduzione, del 23%, dell'end point primario, con un effetto favorevole su tutte le componenti (morte CV, arresto cardiaco e IM). Ma il dato più sorprendente è stata la diminuzione straordinaria dello stroke, di oltre il 70%, anche in questo caso statisticamente significativa.

Questi risultati estremamente favorevoli sono stati ottenuti a fronte di un limitato numero di eventi avversi.

Altro studio di interesse è LoDoCo2, pubblicato nel 2020 sempre sul *New England Journal of Medicine*. In questo caso, la colchicina è stata somministrata alla stessa dose di COLCOT, (0,5 mg/die) però in pazienti stabili, che avevano avuto una rivascolarizzazione coronarica per un IM da almeno sei mesi. I pazienti sono stati randomizzati a colchicina o placebo, con un endpoint primario costituito da morte CV, stroke ischemico, o una rivascolarizzazione dopo un evento acuto. I partecipanti- per la maggioranza uomini-avevano un'età media di 66 anni circa, e anche in questo caso erano trattati con le migliori terapie disponibili (la doppia anti-aggregazione non era obbligatoria, dato il periodo prolungato dopo l'infarto). Come in COLCOT, la colchicina è stata aggiunta ai trattamenti standard. I risultati ottenuti anche in questo caso sono stati molto convincenti con una riduzione del 31% dell'endpoint primario, statisticamente significativa, e anche per un endpoint secondario più rigido, come la morte CV, l'IM o lo stroke ischemico si è osservata una riduzione del 28%, significativa, con una diminuzione del 34% dello stroke ischemico, sebbene non significativa, dato il numero non elevato di casi registrati.

Un quadro ancora migliore della situazione può emergere dalla metanalisi di questi studi come di altri trial più piccoli: per un end point classico in prevenzione secondaria di morte CV, infarto o stroke ischemico c'è una riduzione chiara del 22% altamente significativa; una riduzione molto significativa dell'IM (38%) ed estremamente significativa per lo stroke, con una riduzione superiore al 60%. Per quanto riguarda gli altri endpoint di safety come infezioni, polmoniti, ospedalizzazioni per eventi gastrointestinali o cancro non è stata rilevata alcuna differenza.

! Esplorare le potenzialità di una molecola di uso consolidato in altre patologie potrebbe aprire nuove prospettive in prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare e potrebbe anche rivelarsi un approccio razionale per ottimizzare le risorse in sanità

LE PROSPETTIVE NELLO STROKE

I dati ottenuti per la prevenzione dell'ictus con l'uso di colchicina* nei pazienti con coronaropatia sono molto incoraggianti. Alcuni aspetti tuttavia devono ancora essere valutati. Il profilo di beneficio-rischio della colchicina nei pazienti che hanno specificamente un evento ictale non è stato ancora dimostrato in alcuno studio di dimensione adeguata; va ricordato che la safety va valutata in maniera ancora più rigorosa in questi pazienti, perché sono in genere più anziani rispetto ai pazienti con IM, e inoltre presentano più comorbilità. Altri aspetti specifici dello stroke sono meritevoli di approfondimento; per esempio, quando iniziare il trattamento con colchicina. Al riguardo una sottoanalisi di COLCOT ha dimostrato che l'effetto maggiore si ottiene qualora il trattamento venga iniziato precocemente, poco dopo l'evento infarto. Ciò è plausibile perché l'attività infiammatoria è particolarmente evidente in prossimità dell'evento acuto, quindi non è da escludere che anche nel caso dello stroke, un intervento precoce possa essere utile. La selezione delle strategie potrebbe essere basata sui livelli di CRP: in alcuni studi, i pazienti sono stati trattati con colchicina solo se avevano livelli di CRP elevati o relativamente elevati, mentre in altri studi come il COLCOT e il LoDoCo sono stati trattati tutti. Gli effetti del trattamento con colchicina in prevenzione secondaria, in differenti popolazioni di pazienti con stroke, sono oggetto di attenzione da parte della comunità scientifica; infatti diversi studi sono attualmente in corso come per esempio il trial CONVINCE (COLchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non-CardioEmbolic stroke), il CASPER (Colchicine After Stroke to Prevent Event Recurrence) o il CHANCE (Colchicine in High-risk Patients With Acute MiNor-to-moderate IschemiC Stroke or TransiEnt Ischemic Attack), quest'ultimo su più di 8.000 pazienti con stroke o TIA.

In conclusione, il professor Maggioni ha sottolineato come sulla base delle evidenze acquisite, nel trattamento di pazienti con malattia coronarica cronica oltre ad agire sulla trombosi, sui meccanismi ormonali e sul metabolismo lipidico, occorre concentrarsi anche sull'infiammazione. In quest'ottica, come puntualizzato anche dal prof. Provinciali, esplorare le potenzialità di una molecola di uso consolidato in altre patologie potrebbe aprire nuove prospettive in prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare; inoltre il basso costo associato al trattamento potrebbe rivelarsi un approccio razionale per ottimizzare l'impiego delle risorse che abbiamo a disposizione in sanità.

*Note: *colchicina non è approvata dalle autorità regolatorie per questa indicazione*

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

MODALITÀ DI PAGAMENTO

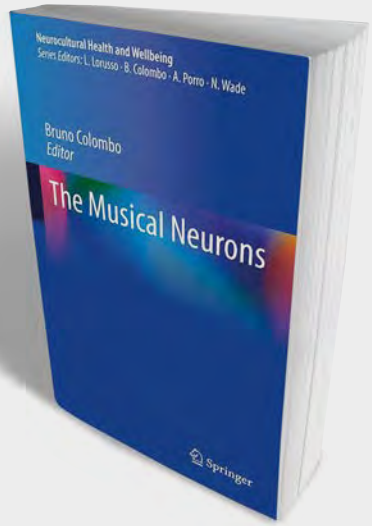
BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi al sito
mep-edizioni.it

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

GLI STRAORDINARI POTERI della MUSICA sul NOSTRO CERVELLO



Nell'ambito della collana *Neurocultural Health and Wellbeing* che vanta l'egida dell'OMS è stato recentemente pubblicato il libro The Musical Neurons scritto dal neurologo Bruno Colombo responsabile del Centro Cefalee e Algie Facciali dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

L'opera offre uno spaccato nuovo e accattivante sulle correlazioni fra cervello e musica: leggendolo scopriamo che oltre a migliorare lo stato emotivo, la musica è efficace anche su quello motorio.

Il ritmo musicale può infatti ottenere il recupero del movimento nei pazienti con malattia di Parkinson e, entro 6 mesi dall'evento, ottiene anche in quelli colpiti da ictus miglioramenti funzionali dell'arto superiore e delle ADLs, le attività di vita quotidiana.

Nella malattia di Parkinson la musicoterapia ha mostrato benefici sull'andatura, sulle prestazioni motorie, sull'equilibrio dinamico, sulla velocità della marcia e sul mantenimento del tono muscolare.

Nella malattia di Alzheimer sembra ridurre il declino cognitivo globale soprattutto nella memoria autobiografica ed episodica, nella velocità psicomotoria e nelle funzioni esecutive.

Le più recenti ricerche di neurofisiologia, neuroriabilitazione e neuroimaging hanno dimostrato che in chi ha iniziato la sua formazione musicale prima dei 7 anni si sviluppa un corpo calloso anteriore più grande, segno di una maggiore comunicazione interemisferica, nonché un aumento delle aree motorie uditive e visive, suggerendo una correlazione diretta fra durata del training musicale e cambiamenti strutturali di specifiche regioni cerebrali.

Un'eccezionale capacità musicale è risultata associata a una maggiore asimmetria verso sinistra della corteccia (planum temporale) sede delle funzioni cognitive e comportamentali più analitiche e razionali, tra cui linguaggio e musica. È ormai noto il cosiddetto effetto Mozart pubblicato per la prima volta nel '93 su *Nature*: la sonata K448 in D maggiore del grande compositore austriaco migliorava il QI, la capacità di orientarsi nello spazio e il linguaggio in bambini di 3 anni.

Tali risultati sono stati poi confermati nel 2006 da Norbert Jaušovec dell'Università di Maribor (Slovenia) che li ha spiegati con un'azione sulle aree esecutive.

Ormai gli studi sull'effetto K448 non si contano e con il tempo è emersa anche la sua capacità di agire sugli accessi epilettici anche in quel 30% circa di casi farmacoresistenti.

Oggi esistono linee guida di musicoterapia anticomiziale: l'ascolto della K448 per almeno 30 secondi.

A febbraio 2021 uno studio di Ivan Rektor dell'Università di Masaryk (Brno, Repubblica Ceca) ha confrontato Mozart al suo contemporaneo Franz Joseph Haydn scoprendo che la sua sinfonia n°94 in Sol Maggiore "La Sorpresa" non induce gli effetti antiepilettici della K448 e anzi peggiora la condizione. All'EEG risultava che Mozart riduce del 32% le scariche intercritiche che passavano da 28 a 19, per risalire al massimo a 21 a fine ascolto, mentre ascoltando Haydn da 23 salivano a 26, restando elevate anche dopo. Successivi confronti sono stati fatti anche con altre composizioni come "Für Elise" di Beethoven che faceva però aumentare solo l'attività theta frontale correlata a calo dello stress senza avere effetti sull'epilessia.

C'è però una composizione musicale alla quale nessuno studio ha potuto confrontare la K448 di Mozart ed è la decima di Beethoven in Mi Bemolle maggiore, sinfonia che come noto rimase incompiuta perché nel 1827 il celebre compositore morì prima di aver finito di correggerne lo spartito.

Due anni fa il compositore austriaco Walter Werzowa, profondo conoscitore di Beethoven, ha recuperato tutte le bozze di quello spartito. Poi si è avvalso di un sofisticato software che ha confrontato le armoniche di tutte le opere di Beethoven. È nato così l'AL PROJECT che ha tenuto conto anche di altri spartiti postumi a Beethoven elaborati sulle bozze originali come quello del 1870 della Philarmonic Society o di altri compositori che nell'ultimo secolo si sono cimentati in varie versioni. Il software ha elaborato quelle che riteneva come più probabili e alla fine, con la supervisione di Werzowa, ne è stata scelta una (https://www.youtube.com/watch?v=Rvj3Oblscqw).

Chissà come reagisce il nostro cervello alla decima di Beethoven che è stata chiamata "Di fuoco" un po' come la 5° in Do Maggiore quella "Del destino". Nel libro di Colombo non se ne parla.

Potrebbe essere lo spunto per un nuovo capitolo da inserire nella prossima edizione di The Musical Neurons dedicato a cervello umano e musica da intelligenza artificiale.

I software in grado di produrla sono ormai una decina.

A cura di **Cesare Peccarisi**

ESNOXIBEN

Eszopiclone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
ESNOXIBEN 1 mg compresse rivestite con film
ESNOXIBEN 2 mg compresse rivestite con film
ESNOXIBEN 3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
ESNOXIBEN 1 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di eszopiclone.
ESNOXIBEN 2 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di eszopiclone.
ESNOXIBEN 3 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di eszopiclone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film
ESNOXIBEN 1 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore azzurro, rotonde, biconvesse, con impresso "1" su un lato e con diametro medio di circa 6,5 mm.
ESNOXIBEN 2 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse, con impresso "2" su un lato e con diametro medio di circa 6,5 mm.
ESNOXIBEN 3 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore blu, rotonde, biconvesse, con impresso "3" su un lato e con diametro medio di circa 6,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
ESNOXIBEN è indicato per il trattamento dell'insonnia negli adulti, di solito per una durata a breve termine.
Le benzodiazepine o i composti simil-benzodiazepinici sono indicati soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone l'individuo a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1 mg. Il dosaggio può essere aumentato a 2 mg o 3 mg, se clinicamente indicato. Si raccomanda l'utilizzo della dose minima efficace di eszopiclone per il paziente. La dose totale di eszopiclone non deve superare i 3 mg.
L'eszopiclone deve essere assunto in una singola somministrazione immediatamente prima di coricarsi e non deve essere ri-somministrato durante la stessa notte.
In ogni caso, la durata del trattamento deve essere quella minima necessaria per un trattamento efficace e non deve superare le quattro settimane, compreso il periodo di sospensione graduale.
In alcuni casi, ad esempio nei pazienti con insonnia cronica, potrebbe essere necessario prolungare il periodo di trattamento fino a una durata massima di 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).
Questo richiede regolari monitoraggi e valutazione delle condizioni del paziente, poiché con la durata del trattamento aumenta il rischio di abuso e dipendenza (vedere paragrafo 4.4).
Interazioni con altri farmaci
La dose non deve superare i 2 mg nei pazienti adulti non anziani che assumono ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4. Eszopiclone è controindicato nei pazienti anziani in trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.3).
Inoltre, può essere necessaria una riduzione della dose di eszopiclone se somministrato in concomitanza con medicinali aventi effetti deprimenti noti sul SNC (vedere paragrafo 4.5).
Popolazioni speciali
Anziani (età ≥ 65 anni):
La dose iniziale raccomandata nei pazienti anziani è di 1 mg immediatamente prima di coricarsi. In questi pazienti la dose può essere aumentata fino a 2 mg, se clinicamente indicato. La dose raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 5.2).
Compromissione epatica:
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).
Eszopiclone è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave poiché può precipitare un'encefalopatia (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).
Compromissione renale:
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).
In pazienti con compromissione renale grave la dose massima raccomandata di eszopiclone è di 2 mg.
Popolazione pediatrica
Eszopiclone non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.3).
La sicurezza e l'efficacia di eszopiclone in bambini e adolescenti non sono state stabilite.
Modo di somministrazione
ESNOXIBEN è per uso orale.
Le compresse non devono essere frantumate o rotte prima dell'assunzione poiché il principio attivo ha un gusto amaro.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo, allo zopiclone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Miastenia grave
- Insufficienza respiratoria grave
- Grave sindrome da apnea notturna
- Insufficienza epatica grave
- Pazienti anziani in trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP34A (vedere paragrafo 4.5)
- Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Generali
Quando sia possibile, si deve identificare la causa dell'insonnia. È necessario trattare i fattori che ne stanno alla base prima di prescrivere un ipnotico. La mancata remissione dell'insonnia dopo un periodo di 7-14 giorni di trattamento può indicare la presenza di un disturbo psichiatrico o fisico primario e il paziente deve essere attentamente rivalutato ad intervalli regolari.
Danno respiratorio cronico
Deve essere usata cautela quando si prescrive eszopiclone a pazienti con insufficienza respiratoria in quanto le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche hanno mostrato di compromettere le vie respiratorie.
Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi
L'utilizzo concomitante di eszopiclone e oppioidi può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di farmaci sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati come eszopiclone, con oppioidi deve essere riservata a quei pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Nel caso in cui si decida di prescrivere eszopiclone in concomitanza con oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni posologiche generali al paragrafo 4.2).
I pazienti devono essere attentamente monitorati per i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e chi se ne prende cura (se pertinente) di essere consapevoli di tali sintomi (vedere paragrafo 4.5).
Rischio di dipendenza
L'uso delle benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche come eszopiclone può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica.
Il rischio di dipendenza aumenta con:
- dose e durata del trattamento
- è anche maggiore in pazienti con storia di disturbi psichiatrici e/o abuso di alcool, farmaci o droga
- pazienti con marcati disturbi della personalità.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, una brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi di astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.
I pazienti che richiedono un trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.2) devono essere regolarmente monitorati e valutati per potenziali segni di dipendenza (es. assunzione del medicinale in quantità maggiori o più a lungo del previsto, desiderio persistente o sforzi infruttuosi per ridurre o controllare l'uso del medicinale) e gestiti in base all'esigenza clinica.
Astinenza
Dopo l'interruzione del trattamento con eszopiclone sono stati riportati sintomi da astinenza (inclusi dolori addominali, cefalea, aumento dell'appetito e insonnia).
Insonnia di rimbalzo
Dopo l'interruzione del trattamento con eszopiclone è stata osservata insonnia da rimbalzo come un aumento della latenza del sonno per una o due notti. Questi eventi si sono risolti senza intervento. È importante che i pazienti siano consapevoli della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando così l'ansia se tali sintomi dovessero svilupparsi quando il medicinale viene sospeso.
Tolleranza
Negli studi clinici condotti con eszopiclone, durante periodi di trattamento fino a sei mesi non è stato osservato lo sviluppo di tolleranza in nessuno dei parametri di misurazione del sonno (vedere paragrafo 5.1).
Compromissione della memoria e psicomotoria
Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche come eszopiclone possono indurre amnesia anterograda e compromissione psicomotoria, incluse lesioni accidentali e cadute. In particolare i pazienti anziani possono essere più vulnerabili alle cadute con conseguenti traumi quali ad esempio la frattura dell'anca.
L'amnesia si manifesta solitamente diverse ore dopo l'assunzione del medicinale. Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter dormire ininterrottamente per almeno 8 ore (vedere paragrafo 4.8).
Il rischio di compromissione psicomotoria nella giornata successiva, inclusa la compromissione della capacità di guidare, aumenta se:
- eszopiclone viene assunto quando rimangono meno di 12 ore prima di eseguire attività che richiedono attenzione mentale (vedere paragrafo 4.7)
- viene assunta una dose più alta di quella raccomandata
- eszopiclone viene co-somministrato con altri farmaci ad effetto deprimente il sistema nervoso centrale (SNC) o con altri farmaci che aumentano i livelli ematici di eszopiclone, oppure con alcool o sostanze illecite (vedere paragrafo 4.5).

L'eszopiclone deve essere assunto con una singola somministrazione, immediatamente prima di coricarsi e non deve essere ri-somministrato durante la stessa notte.
Depressione e tendenza al suicidio
Eszopiclone deve essere somministrato con cautela in pazienti che manifestano sintomi di depressione.
Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche come l'eszopiclone non devono essere utilizzate senza un appropriato trattamento della depressione o dell'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).
Poiché tali disturbi possono essere associati a tendenze suicide, a questi pazienti deve essere somministrata la minore quantità possibile di eszopiclone, per ridurre il rischio di sovradosaggio intenzionale (vedere paragrafo 5.1). Durante l'uso di eszopiclone può essere smascherato uno stato di depressione preesistente.

Bruno

Diversi studi epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza di suicidi e di tentativi di suicidio nei pazienti con o senza depressione, che erano stati trattati con benzodiazepine e altri ipnotici, zopiclone compreso.
Non è stato stabilito un nesso di causalità.
Abuso/dipendenza da alcool, farmaci e droga
Eszopiclone deve essere usato con estrema cautela in pazienti con problemi o con una storia di abuso e/o dipendenza da alcool, farmaci o droga.
Reazioni psichiatriche e paradosse
Quando si usano benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche, è noto che possano verificarsi reazioni come irrequietezza, aggravamento dell'insonnia, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, accessi d'ira, incubi, parasonnia, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato ed altre alterazioni del comportamento. Esse possono essere indotte dal farmaco, di origine spontanea o come risultato di un sottostante disturbo psichiatrico o fisico. Tali reazioni è più probabile che si verifichino negli anziani. Qualsiasi nuovo segno o sintomo comportamentale richiede una valutazione attenta e immediata e deve essere considerata l'interruzione della somministrazione di eszopiclone.
Sonnambulismo e comportamenti associati
In pazienti che avevano assunto eszopiclone e che non erano completamente svegli sono stati segnalati sonnambulismo e altri comportamenti associati come "guidare nel sonno", preparare e mangiare cibo, telefonare o avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento.
Sembra che l'uso di alcool e di altri deprimenti il SNC insieme a eszopiclone aumenti il rischio di tali comportamenti, così come l'uso di eszopiclone a dosi che superano la dose massima consigliata.
Nei pazienti che presentano tali comportamenti, l'interruzione del trattamento con eszopiclone deve essere fortemente presa in considerazione a causa del rischio per i pazienti stessi e per le altre persone (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).
ESNOXIBEN contiene sodio.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, vale a dire essenzialmente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante con alcool va evitato poiché l'effetto sedativo di eszopiclone può essere aumentato (vedere paragrafo 4.7).
In combinazione con altri farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio antipsicotici, ansiolitici, rilassanti muscolari, antiepilettici e antistaminici sedativi) si può verificare un aumento dell'effetto sedativo centrale. Una riduzione della dose di eszopiclone può essere necessaria quando co-somministrato con sostanze aventi un noto effetto deprimente il SNC come olanzapina.
Quella del CYP3A4 è una delle principali vie metaboliche di eliminazione dell'eszopiclone, con un contributo secondario del CYP2E1. L'esposizione ad eszopiclone è risultata aumentata di circa 2 volte dalla somministrazione concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, al dosaggio di 400 mg al giorno per 5 giorni. Altri potenti inibitori del CYP3A4 (come altri antimicotici azolici, antibiotici macrolidi, succo di pompelmo) dovrebbero comportarsi in modo simile. Di conseguenza, l'effetto ipnotico di eszopiclone può essere aumentato (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della dose di eszopiclone può essere richiesta quando viene somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2). L'uso di eszopiclone è controindicato nei pazienti anziani che ricevono in concomitanza potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.3).
L'esposizione a zopiclone racemico è stata ridotta dell'80% dall'uso concomitante di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4. Un effetto simile potrebbe essere prevedibile con l'uso concomitante di eszopiclone e altri potenti induttori degli enzimi del citocromo P450 come carbamazepina, fenitoina ed Erba di S. Giovanni (iperico).
Eszopiclone non influenza i profili farmacodinamici e farmacocinetici di paroxetina, digossina, warfarin, né il profilo farmacodinamico di lorazepam.
In pazienti con disturbi dell'umore, la somministrazione concomitante di eszopiclone con fluoxetina o escitalopram non ha influenzato negativamente gli effetti farmacodinamici di eszopiclone o del medicinale antidepressivo (vedere paragrafo 5.1).
La somministrazione concomitante di benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche con analgesici narcotici può aumentare il loro effetto euforizzante e potrebbe condurre ad un aumento della dipendenza fisica.
Oppioidi
L'utilizzo concomitante di farmaci sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati come eszopiclone con oppioidi, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo deprimente il SNC. Il dosaggio e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili o vi sono in numero limitato dati sull'uso di eszopiclone nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto.
ESNOXIBEN non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.
In caso di assunzione di zopiclone racemico durante le fasi terminali della gravidanza, possono verificarsi sintomi di astinenza nel periodo post-natale nel neonato. Durante l'ultimo trimestre, esiste il rischio di effetti farmacologici avversi sul feto e/o sul neonato, come ipotonia, depressione respiratoria e ipotermia.
Allattamento
Non è noto se eszopiclone o il suo metabolita (S)-N-demetil zopiclone siano escreti nel latte materno umano. Studi sull'uomo e sull'animale con lo zopiclone racemico hanno rivelato un passaggio nel latte materno. Un rischio per il bambino allattato non può essere escluso.
ESNOXIBEN non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.
Fertilità
Negli studi clinici sull'uomo non si sono avute evidenze di fertilità compromessa nei maschi e nelle femmine dopo trattamento fino a 6 mesi.
Tuttavia, gli studi sugli animali condotti con eszopiclone hanno mostrato alterazioni della fertilità maschile e femminile in diverse specie (vedere paragrafo 5.3). L'influenza di eszopiclone sulla fertilità maschile e femminile dopo somministrazione cronica (> 6 mesi) nell'uomo è sconosciuta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eszopiclone compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per diverse ore dopo la somministrazione. Sedazione, amnesia, visione offuscata, alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata.
I pazienti devono essere avvertiti di non guidare o operare su macchinari se manifestano uno di questi effetti il giorno successivo l'assunzione di eszopiclone.
Per minimizzare gli effetti descritti, si raccomanda un periodo di almeno 12 ore fra l'assunzione di eszopiclone e la guida di veicoli, l'uso di macchinari e lavorare in luoghi sopraelevati.
Con eszopiclone in monoterapia, alle dosi terapeutiche, si sono verificati compromissione della capacità di guidare veicoli e comportamenti come "addormentarsi al volante" (vedere paragrafo 4.4).
Inoltre, la co-somministrazione di eszopiclone con alcol e altri farmaci ad effetto deprimente sul SNC aumenta il rischio di tali comportamenti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di non usare alcol o altre sostanze psicoattive mentre assumono eszopiclone.

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni riportate sulle reazioni avverse si basano sull'esperienza derivante da studi clinici di durata fino a 6 mesi condotti con 1-3 mg di eszopiclone o placebo in adulti non anziani. In tali studi clinici un totale di 1626 soggetti avevano assunto eszopiclone e 858 soggetti avevano assunto placebo.
La reazione avversa più comunemente riportata è stata disgeusia (gusto sgradevole). Sono anche stati comunemente osservati cefalea, sonnolenza, bocca secca, capogiro e nausea (<10% dei pazienti).
Le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza superiore rispetto al placebo e in almeno due pazienti, sono elencate nella tabella sottostante in base alla classificazione per sistemi ed organi ed alla frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), rara (≥1/10000, <1/1000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni
Non comune Infezione, infezione virale
Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune Anemia ipocromica, anemia, leucopenia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario
Non comune Reazione allergica
Rara Angioedema*, reazione anafilattica*
Patologie endocrine
Non comune Ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune Edema periferico, anoressia, sete, aumento dell'appetito, ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici
Comune Nervosismo, depressione, ansia
Non comune Labilità emotiva, diminuzione della libido, confusione, agitazione, allucinazioni, insonnia, apatia, euforia
Rara Irritabilità*, aggressione*, irrequietezza*, delirio*, collera*, comportamento anormale (possibilmente associato con amnesia)* e sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4)
Frequenza non nota Dipendenza (vedere paragrafo 4.4), sindrome da astinenza*, emozioni smorzate*
Disturbi del sistema nervoso
Molto comune Disgeusia (gusto sgradevole)
Comune Cefalea, sonnolenza, capogiro, sogni anormali, compromissione della memoria, pensiero anormale
Non comune Vertigini, atassia, andatura anormale, incoordinazione, ipocinesia, parestesia, stupore, tremore
Frequenza non nota Disosmia, alterazione dell'attenzione*, tempo di reazione prolungato*
Patologie dell'occhio
Comune Visione annebbiata (prevalentemente nei pazienti anziani)
Non comune Occhi secchi
Frequenza non nota Diplopia*
Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comune Tinnito, dolore all'orecchio
Patologie vascolari
Comune Emicrania
Non comune Ipertensione, sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune Faringite
Non comune Dispnea, rinite, singhiozzo
Frequenza non nota Depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4)*
Patologie gastrointestinali
Comune Bocca secca, diarrea, nausea, dispepsia, dolore addominale, vomito
Non comune Alitosi, ulcerazione della bocca, colite, gastroenterite, edema della lingua
Patologie epatobiliari
Molto rara Aumento delle transaminasi da lieve a moderato e/o della fosfatasi alcalina ematica*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune Eruzione cutanea
Non comune Reazione di fotosensibilità, sudorazione, acne, cute secca, eczema
Rara Prurito (comune nei pazienti anziani)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune Dolore dorsale, mialgia
Non comune Crampi alla gamba, contrazione muscolare, miastenia, patologia articolare
Frequenza non nota Debolezza muscolare*
Patologie renali ed urinarie
Non comune Aumento della frequenza urinaria, infezione del tratto urinario, dolore renale, incontinenza urinaria, calcoli renali, albuminuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune Dismenorrea, metrorragia, dolore mammario, ipomenorrea, impotenza
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune Astenia, dolore
Non comune Febbre, stanchezza*
Esami diagnostici
Non comune Aumento di peso, perdita di peso
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura
Raro Caduta (prevalentemente nei pazienti anziani)*
*Reazioni avverse che non sono state riportate per eszopiclone ma con zopiclone racemico.
Amnesia
A dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsi amnesia anterograda, il rischio aumenta ai dosaggi più alti.
Gli effetti amnesici possono essere associati con comportamenti inappropriati (vedere paragrafo 4.4).
Depressione
Durante l'uso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche può essere smascherato uno stato di depressione preesistente.
Reazioni psichiatriche e "paradosse"
Reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, inibizione diminuita, aggressività, pensieri anormali, deliri, accessi d'ira, incubi, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato, estroversione che sembra al di fuori del carattere e altre reazioni avverse comportamentali è noto che possono verificarsi durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche.
Tali reazioni sono più probabili negli anziani.
Dipendenza
L'uso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare astinenza o fenomeni di rimbalzo (vedere paragrafo 4.4). Si può verificare dipendenza psicologica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche.
Popolazione anziana
Il profilo delle reazioni avverse negli studi clinici con pazienti anziani con insonnia è generalmente simile al profilo osservato negli studi clinici con pazienti non anziani con insonnia. Una ulteriore reazione avversa riportata nel paziente anziano è stata la visione offuscata (comune). Il prurito era comune.
Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del SNC, che vanno dalla sonnolenza al coma in base alla quantità ingerita.
È indicato un trattamento sintomatico e di supporto condotto in adeguato ambiente ospedaliero. Particolare attenzione dovrà essere posta alle funzioni cardiovascolari e respiratorie. Il lavaggio gastrico è efficace solamente se effettuato subito dopo l'ingestione. Sebbene non valutata, non ci si attende che l'emodialisi possa essere utile per via dell'elevato volume di distribuzione di eszopiclone. Il flumazenil può essere utile come antidoto.
Negli studi clinici con eszopiclone è stato riportato un caso di sovradosaggio con un massimo di 36 mg di eszopiclone in cui il soggetto si è completamente ripreso. Dall'inizio della commercializzazione, sono stati segnalati casi spontanei di sovradosaggio fino a 270 mg.
È più probabile che si verifichi un sovradosaggio fatale quando eszopiclone viene assunto in associazione con altri deprimenti il SNC, incluso l'alcol. I soggetti si sono ripresi dal sovradosaggio fino ad una dose di 270 mg di eszopiclone da solo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Sistema Nervoso; Psicolettici; Ipnotici e sedativi; Farmaci correlati alle benzodiazepine,
Codice ATC: N05CF04
Meccanismo d'azione
Eszopiclone è una sostanza ipnotica non-benzodiazepinica, ed è un derivato della pirrolopirazina della classe del ciclopirrolone con una struttura chimica non correlata alle pirazolopirimidine, imidazopiridine, benzodiazepine o barbiturici. L'esatto meccanismo d'azione di eszopiclone è sconosciuto ma si ritiene che il suo effetto derivi dalla modulazione dei complessi macromolecolari del recettore dell'acido γ-amminobutirrico (GABA)-A, contenente le subunità alfa-1, alfa-2, alfa-3 e alfa-5.
Si ritiene che provochi un aumento della conduttanza al cloruro indotta dal GABA con conseguente iperpolarizzazione neuronale inibendo quindi la trasmissione neuronale e provocando così il sonno.
Insonnia transitoria
In un modello singolo notturno di insonnia transitoria in adulti volontari sani, una dose di 3 mg di eszopiclone si è dimostrata superiore al placebo per l'insorgenza ed il mantenimento del sonno, valutati oggettivamente mediante polisonnografia. Inoltre, i punteggi auto-riportati per la qualità e la profondità del sonno sono state significativamente migliori per eszopiclone rispetto al placebo.
Insonnia primaria
In studi controllati con placebo della durata fino a 6 mesi in soggetti con insonnia cronica, eszopiclone ha dimostrato un miglioramento duraturo nella valutazione dell'insorgenza del sonno e del numero di risvegli, un aumento della durata totale e della qualità del sonno (sonno ristoratore) per tutto il periodo del trattamento, misurati oggettivamente mediante polisonnografia e valutazioni dei risultati soggettivi. L'attività del giorno successivo è stata migliorata dall'assunzione di eszopiclone come valutato in una serie di misurazioni. Negli studi controllati con placebo, nei soggetti con insonnia cronica e trattati con eszopiclone per un periodo fino a 6 mesi ed in soggetti con insonnia o condizioni associate di depressione, ansia o dolore trattati con eszopiclone fino a 8 settimane, non è stato osservato lo sviluppo di tolleranza. Va notato che, negli adulti, il trattamento al dosaggio di I mg ha dimostrato una efficacia inconsistente nelle valutazioni dell'insorgenza del sonno o dei risvegli notturni e non ha portato ad un miglioramento nella durata totale del sonno in nessuno degli studi. Pertanto, la dose efficace abituale negli adulti ci si aspetta che sia di 2 o 3 mg.
Insonnia comorbosa
In soggetti con insonnia associata a depressione o ansia, la co-somministrazione per 8 settimane di eszopiclone ed un inibitore del *reuptake* della serotonina (SSRI) ha dimostrato miglioramenti significativi nelle misurazioni del sonno, così come in certe misurazioni clinicamente rilevanti della risposta antidepressiva e ansiolitica (es. Scale di Hamilton per la valutazione della depressione e dell'ansia), rispetto alla somministrazione del SSRI in monoterapia. In studi di 4 settimane sull'insonnia associata ad artrite reumatoide o a sintomi perimenopausali, eszopiclone ha dimostrato miglioramenti significativi nelle misurazioni del sonno (insorgenza e mantenimento del sonno) per tutta la durata dello studio. In questi studi si sono inoltre evidenziati, nei soggetti trattati con eszopiclone, miglioramenti nella percezione del dolore nei soggetti con artrite reumatoide e miglioramenti dell'umore e dei sintomi correlati alla menopausa nelle donne in perimenopausa e menopausa.
Popolazione anziana
L'esposizione a eszopiclone è aumentata nei pazienti di età uguale o maggiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2) ed il dosaggio giornaliero totale non deve eccedere i 2 mg nell'anziano. In studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata fino a 12 settimane su pazienti anziani con insonnia cronica, eszopiclone, assunto alla dose di 2 mg una volta al giorno prima di coricarsi, ha mostrato miglioramenti significativi nei parametri di valutazione del sonno (insorgenza e mantenimento del sonno) per tutta la durata dello studio.
Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con eszopiclone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'insonnia. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
L'eszopiclone è rapidamente assorbito dopo assunzione orale. I picchi di concentrazione plasmatica sono raggiunti entro 1 ora dalla somministrazione orale.
Distribuzione
L'eszopiclone si lega debolmente alle proteine plasmatiche (52-59%). Pertanto, è improbabile che la disponibilità di eszopiclone sia influenzata dalle interazioni farmaco-farmaco dovute al legame con le proteine.
Il rapporto sangue-plasma di eszopiclone è meno di uno, indicando un assorbimento non selettivo dei globuli rossi.
Metabolismo
Dopo somministrazione orale, eszopiclone è ampiamente metabolizzato per ossidazione e demetilazione.
I principali metaboliti plasmatici sono (S)-zopiclone-N-ossido e (S)-N-demetil zopiclone.
Studi *in vitro* hanno mostrato che gli enzimi CYP3A4 e CYP2E1 sono coinvolti nel metabolismo di eszopiclone. I risultati da studi *in vitro* con eszopiclone su epatociti umani non hanno mostrato alcuna inibizione degli enzimi CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Nell'uomo, la co-somministrazione con ketoconazolo è risultata in un aumento dell'esposizione a eszopiclone. È presumibile che i potenti induttori del CYP3A4 possano ridurre l'esposizione sistemica a eszopiclone.
Eliminazione
Dopo somministrazione orale, eszopiclone è eliminato con un'emivita media di circa 6 ore.
Fino al 75% della dose orale di zopiclone racemico è escreto per via urinaria principalmente come metaboliti. Ci si aspetterebbe un simile profilo di escrezione per eszopiclone, isomero S dello zopiclone racemico.
Meno del 10% della dose di eszopiclone somministrata per via orale viene escreta nelle urine come farmaco immodificato.
Effetti del cibo
Negli adulti sani, la somministrazione di eszopiclone dopo un pasto ad alto contenuto di grassi ha comportato nessun cambiamento nell'AUC, una riduzione della Cmax media del 21% e un ritardo del tmax di circa 1 ora. L'emivita di circa 6 ore è rimasta invariata. Gli effetti di eszopiclone sull'insorgenza del sonno possono essere leggermente ridotti se assunto con, o immediatamente dopo, un pasto pesante o ricco di grassi.
Linearità/Non linearità
Negli adulti sani eszopiclone non si accumula con una somministrazione da una volta al giorno e l'esposizione è proporzionale alla dose in un range che va da 1 a 6 mg.
Gruppi particolari di pazienti
Anziani
Rispetto a pazienti non anziani, i soggetti con 65 anni e oltre hanno mostrato un incremento

del 41% dell'esposizione di eszopiclone (AUC) ed una eliminazione leggermente prolungata (t1/2 di circa 9 ore). La Cmax è rimasta invariata. Pertanto, il dosaggio nei pazienti anziani non deve superare i 2 mg.

Genere

Il profilo farmacocinetico di eszopiclone è simile sia negli uomini che nelle donne.

Etnia

Il profilo farmacocinetico risulta essere simile in tutti i gruppi etnici studiati.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di eszopiclone, al dosaggio di 2 mg, è stata studiata in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave e messa a confronto con volontari sani. L'esposizione ad eszopiclone era aumentata di due volte in pazienti gravemente compromessi rispetto ai volontari sani. La concentrazione massima osservata (Cmax) ed il tempo di picco (tmax) erano invariati. Eszopiclone è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Compromissione renale

La farmacocinetica di eszopiclone è stata studiata in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con compromissione renale grave hanno mostrato un aumento del 47% dell'esposizione (AUC) al farmaco. La dose massima raccomandata di eszopiclone in pazienti con compromissione renale grave è di 2 mg. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

Genotossicità e carcinogenesi

Eszopiclone ed il suo metabolita attivo (S)-DMZ non rappresentano un rischio mutagenico o carcinogenico negli studi sugli animali

Tossicità riproduttiva e sullo sviluppo

Eszopiclone non ha mostrato effetti teratogeni in studi di tossicità a dose ripetuta ed in studi sulla riproduttività e sullo sviluppo condotti rispettivamente su topi, ratti, conigli e cani. A dosi superiori alla dose clinica massima (16 volte per i maschi e 13 volte per le femmine, in base alla superficie corporea), eszopiclone ed il suo metabolita attivo (S)-N-demetil zopiclone hanno mostrato degenerazione degli organi riproduttivi maschili (testicolo, epididimi), riduzione degli indici di fertilità in entrambi i sessi, interruzione della ciclicità dell'estro (ratto) e accelerazione del tempo di insorgenza della senescenza riproduttiva (ratto). Tutti i risultati dimostrano reversibilità dopo sospensione del trattamento.

Sono stati osservati ritardi nello sviluppo fetale intrauterino nei ratti e nei conigli e ridotta sopravvivenza post-natale durante il periodo pre-svezzamento nei ratti, accompagnata da tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato
Sodio croscarmelloso
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Talco
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Indigotina lacca di alluminio (1 mg e 3 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse da 1 mg confezionate in blister in PVC/PCTFE-Alluminio e in OPA/Alu/PVC-Alluminio e per le compresse da 2 e 3 mg confezionate in blister in PVC/PCTFE-Alluminio, in OPA/Alu/PVC-Alluminio e in PVC/PVdC/PVC-Alluminio

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Compresse da 1 mg confezionate in blister in PVC/PVdC/PVC-Alluminio

Non conservare al di sopra dei 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC/PVC–Alluminio, blister in PVC/PCTFE–Alluminio o blister in OPA/ALU/PVC-Alluminio

Confezioni: 10, 14, 20 o 30 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Via delle Ande, 15
00144 Roma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047054010 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054287 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054022 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054034 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054046 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054349 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054059 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054061 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054073 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054313 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054085 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054097 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054109 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054299 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054111 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054123 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054135 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054352 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054147 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054150 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054162 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054325 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054174 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054186 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054198 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054301 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054200 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054212 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054224 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054364 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054236 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054248 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054251 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054337 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054263 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054275 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2022

Classe C-RR

Prezzo al pubblico[1]:

Esnoxiben 1 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054034): € 14,00
Esnoxiben 2 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054123): € 16,00
Esnoxiben 3 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054212): € 18,00

Depositato presso AIFA il 06/06/2022 - Cod. 1489C

[1] *Prezzi IVA inclusa*

Bruno

ESNOXIBEN

Equilibrio ottimale tra inizio e mantenimento del sonno[1]

DOSAGGIO FLESSIBILE 1 mg, 2 mg, 3 mg

POSOLOGIA[2]

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1 mg. Il dosaggio può essere aumentato a 2 mg o 3 mg, se clinicamente indicato. Si raccomanda l'utilizzo della dose minima efficace di eszopiclone per il paziente. La dose totale di eszopiclone non deve superare i 3 mg.

L'eszopiclone deve essere assunto in una singola somministrazione immediatamente prima di coricarsi e non deve essere ri-somministrato durante la stessa notte.

Nei pazienti con insonnia cronica, potrebbe essere necessario prolungare il periodo di trattamento fino a una durata massima di 6 mesi.

Classe C-RR

Prezzo al pubblico:

Esnoxiben 1 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054034): € 14,00
Esnoxiben 2 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054123): € 16,00
Esnoxiben 3 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054212): € 18,00

Bruno

1. Nutt DJ, Stahl SM. J of Psychopharm 2010;24(11):1601–1612; 2. Esnoxiben, Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Depositato presso AIFA il 06/06/2022 - Cod. 1489C

ozawade® (Pitolisant)

Il primo istaminergico centrale che **promuove la veglia** nella sonnolenza da **OSAS**[1,2]

Per dare il buongiorno ad una giornata tutta da vivere

1. Riassunto Caratteristiche Prodotto Ozawade; **2.** Schwartz Jean-Charles, British Journal of Pharmacology (2011) 163: 713–721. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x.

Regime di fornitura in vigore dal 07/06/2022: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno individuati dalle regioni o di specialista neurologo (RRL)..

Ozawade 4,5 mg Classe A-PHT in vigore dal 07/06/2022. Prezzo al Pubblico euro 424,22 in vigore dal 07/06/2022
Ozawade 18 mg Classe A-PHT in vigore dal 07/06/2022. Prezzo al Pubblico euro 565,06 in vigore dal 07/06/2022
OZAW2203 V1 Dep. AIFA in data 02/05/2022

RCP **OZAWADE**

bioprojet
ITALIA