

LA GESTIONE delle TERAPIE FARMACOLOGICHE nel PAZIENTE con SLA

➤ A cura di **Giuliana Capece, Luca Diamanti, Mauro Ceroni, Luisa Gervasio**

Istituto Nazionale Neurologico Fondazione Mondino, Pavia

Nei pazienti affetti da SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA, la presenza di disfagia può compromettere significativamente l'aderenza terapeutica. La disponibilità di formulazioni alternative alle compresse permette di migliorare la gestione della terapia

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni centrali e periferici. Nel 90 per cento dei casi la patologia è sporadica, mentre nel 10 per cento è familiare. L'eziologia è ancora ignota, sebbene si sia arricchita la conoscenza dei geni che correlano con lo sviluppo della malattia familiare. Il quadro clinico comprende spasticità, iperreflessia, ipostenia, crampi, fascicolazioni e atrofia muscolare. Il decorso è caratterizzato da una progressiva compromissione della muscolatura volontaria fino all'exitus, che nella maggior parte dei casi è causato da un'insufficienza respiratoria [1].

IMPATTO DELLA DISFAGIA NELLA SLA

La presentazione clinica della SLA è molto eterogenea. Il 20 per cento dei pazienti esordisce con una paralisi bulbare

progressiva (PBP). La compromissione dei muscoli bulbari causa disartria, fascicolazioni della lingua e difficoltà nella deglutizione. Pur essendo preponderante nei pazienti con un esordio PBP, nel corso della malattia quasi tutti i pazienti presentano disfagia (**Tabella 1**) [2,3].

La disfagia può essere causata dal coinvolgimento sia del motoneurone centrale nel contesto di una paralisi pseudobulbare sia di quello periferico nel contesto di una paralisi bulbare. Nel primo caso, prevale un quadro di spasticità del muscolo cricofaringeo: lo spasmo o la chiusura precoce dello sfintere esofageo superiore impediscono il passaggio del bolo e lo deviano verso la laringe. Nel secondo caso, l'ipotonia della muscolatura linguale compromette la formazione del bolo e il passaggio dei liquidi, l'ipotonia del palato molle determina la risalita di liquidi e cibi solidi nelle vie nasali e l'ipotonia della

muscolatura faringea ne ostacola la progressione in esofago [4,5].

La disfagia ha delle importanti conseguenze sulla qualità di vita del paziente, perché i pasti diventano insostenibilmente lunghi e gravati dall'ansia della tosse e dell'inalazione. Ha effetti sulla sopravvivenza, perché causa malnutrizione. In più aumenta il rischio di polmonite ab ingestis [6,7].

Nel paziente con SLA quindi i meccanismi fisiopatologici della disfagia sono diversi. Questa eterogeneità complica la gestione del paziente, rendendo difficile l'individuazione di approcci terapeutici universalmente validi. Un esempio è la risposta all'iniezione della tossina botulinica di tipo A (BoTox-A) nel muscolo cricofaringeo, indicata per il trattamento della distonia. Essa porta beneficio quando viene utilizzata nel paziente disfagico con iperattività dello sfintere esofageo superiore, ma non nel paziente in cui è presente anche una compromissione del motoneurone periferico. È quindi evidente che l'efficacia del trattamento dipende da un'accurata selezione dei pazienti in virtù del meccanismo fisiopatologico della disfagia [8,9].

Nel paziente con SLA la disfagia ha un andamento peggiorativo.

Nelle prime fasi è importante adottare strategie volte a preservare le capacità di deglutizione residue: mantenere una posizione corretta ed evitare distrazioni durante i pasti, adottare posture di

TABELLA 1 LA DISFAGIA: PROBLEMA CRITICO PER I PAZIENTI CON SLA

Le comorbidità associate sono:

- **Disidratazione, malnutrizione e/o microaspirazioni che possono causare polmonite e risultare mortali** ⁽¹²⁾
- **Aumento fino a 7 volte della mortalità** ⁽¹³⁾

La sottodiagnosi è comune e la rilevazione di microaspirazioni alla videofluoroscopia in pazienti con SLA che inizialmente non riferiscono nessun sintomo di disfagia è frequente ⁽¹⁴⁾

compenso, modificare la consistenza dei cibi, mangiare poco e spesso. Quando i pasti diventano eccessivamente lunghi e le inalazioni frequenti, si può ricorrere alla nutrizione enterale: la gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), la digiunostomia percutanea endoscopica (PIJ) e la gastrostomia percutanea radiologica (RIG).

La nutrizione enterale deve essere adottata quando il paziente ha ancora una capacità respiratoria adeguata per minimizzare i rischi della procedura. Le complicazioni più frequenti della PEG e della PIJ sono infezioni cutanee locali, reflusso e ulcere gastriche, ma nel complesso la nutrizione enterale è una pratica sicura [5].

Mazzini e colleghi hanno valutato gli effetti della PEG su pazienti affetti da SLA con esordio bulbare. La PEG sul lungo periodo diminuisce la mortalità e garantisce il mantenimento di un adeguato peso corporeo. Migliora l'integrazione del paziente nel contesto familiare e sociale. Inoltre la PEG viene accettata dal paziente con più facilità rispetto al sondino nasogastrico [10].

LA GESTIONE DELLA TERAPIA ORALE NEI PAZIENTI DISFAGICI

A oggi la modalità preferita di somministrazione dei farmaci è quella orale. Le forme farmaceutiche solide orali (SODF) comprendono compresse e capsule. I vantaggi di queste forme di somministrazione sono la semplicità dei metodi di preparazione e confezio-

namo, la stabilità del prodotto, la facilità di somministrazione e l'accuratezza di dosaggio. Uno dei fattori che influenza la funzionalità del farmaco è la scelta degli eccipienti, in base ai quali le SODF vengono classificate in convenzionali e a rilascio modificato. Nel primo caso la dissoluzione del farmaco dipende dalle sue proprietà intrinseche di solubilità. Nel secondo caso invece il tipo di formulazione modula il rilascio del principio attivo e quindi il relativo andamento dei livelli ematici [11].

Le SODF devono essere deglutite intatte, perché solo attraverso la corretta assunzione possono andare incontro a disintegrazione, dissoluzione e rilascio del contenuto nel lume gastrointestinale [12].

Yamamoto e colleghi hanno dimostrato

sperimentalmente che le caratteristiche fisiche del farmaco (il numero, la dimensione e il rivestimento delle compresse) influenzano la fisiologia della deglutizione [17].

Osmanoglu e colleghi invece hanno studiato la modalità di assunzione del farmaco più efficace a diminuirne il rischio di stasi in esofago. Dal loro studio emerge la raccomandazione evidence-based di assumere capsule e compresse in posizione eretta con almeno 50 ml di acqua [18].

Malgrado la somministrazione di forme farmaceutiche orali sia vantaggiosa perché semplice e non invasiva, essa parte dal presupposto che la deglutizione sia una funzione stabile nel tempo. La capacità di deglutizione invece si modifica a causa dell'invecchiamento (presbifagia) e di patologie come la SLA (disfagia) [12]. Questo influenza negativamente l'aderenza del paziente alle terapie [19]. La manipolazione inappropriata del farmaco rappresenta una pratica comune per ovviare al problema sia nella popolazione generale sia nelle strutture assistenziali [20,21].

Le manipolazioni consistono nella divisione o frantumazione delle compresse e nell'apertura delle capsule per mischiarle poi con il cibo o dissolverle in acqua **(Tabella 2)** [20,21].

Queste pratiche determinano una per-

TABELLA 2 I RISCHI DELLA MANIPOLAZIONE/FRANTUMAZIONE DELLE COMPRESSE

- **Pratica comunemente non autorizzata dalle schede tecniche dei farmaci** ^(12,15)
- **Nei pazienti con disfagia possono verificarsi soffocamento e microaspirazioni** ⁽¹²⁻²¹⁾
- **Nei pazienti con PEG, la somministrazione di farmaci frantumati è la principale causa di ostruzione del sondino** ⁽¹⁶⁾
- **Errori di dosaggio, instabilità del principio attivo o alterazione del suo assorbimento** ^(15,22)

Di conseguenza, l'alterazione delle formulazioni solide deve essere considerata come ultima opzione ⁽¹²⁾

TABELLA 3 PRINCIPALI LIMITI DEL RILUZOLO IN FORMULAZIONE COMPRESSE NEL CONTESTO DELLA DISFAGIA [18]

- **Alterato assorbimento del farmaco in concomitanza dell'assunzione di pasti ricchi di grassi (riduzione della C_{max} fino al 44 per cento e dell'AUC fino al 17 per cento) (22)**
- **Effetto anestetico sulla lingua a seguito della rimozione del film delle compresse di riluzolo triturate (23,24)**
- **Bassa solubilità in acqua del riluzolo specie se polverizzato (solubilità 0,3 mg/ml a pH 7) (22)**

dita di efficacia del farmaco, perché ne modificano l'assorbimento, la stabilità e l'effetto. Aumentano la probabilità di somministrarne un dosaggio sbagliato o insufficiente. Il risultato può essere un preparato con gusto sgradevole [22]. La frantumazione di farmaci contenenti sostanze teratogene, cancerogene, ormoni e corticosteroidi può esporre i pazienti e il personale sanitario a rischi legati all'inalazione del farmaco, i quali per di più non sono neanche perfettamente noti. Alcune sostanze possono causare irritazione a contatto con gli occhi e con le mucose del tratto gastrointestinale. La perdita del rivestimento può esporre il principio attivo all'azione degli agenti fisici: ci sono per esempio sostanze fotosensibili di cui bisogna garantire la protezione dall'esposizione alla luce solare [11].

Infine, Wright sottolinea che una manipolazione inadeguata dei farmaci prima della loro somministrazione ha delle conseguenze legali. Nella maggior parte dei casi essa rappresenta un uso non autorizzato del farmaco, dei cui eventuali effetti collaterali il produttore non si assume responsabilità. La responsabilità ricade sull'infermiera che ha somministrato materialmente il farmaco oppure è condivisa con il medico, qualora egli l'abbia autorizzata [21,25].

La manipolazione dei farmaci è comune anche nel caso di somministrazione per via enterale. Dallo studio di Phillips ed Endacott è emersa la consuetudine da parte di quasi tutti gli infermieri (85,5 per cento) di frammentare i far-

maci in forma solida, compresi quelli assolutamente non adatti a questo tipo di somministrazione: formulazioni gastroresistenti, a rilascio lento e a rilascio prolungato [26].

Il problema della somministrazione enterale dei farmaci nei pazienti con SLA è molto importante. Dalla letteratura infatti emerge la raccomandazione evidence-based di effettuare una nutrizione enterale tramite PEG per stabilizzare il peso, prolungare la sopravvivenza del paziente e facilitare la somministrazione dei farmaci [27].

APPROPRIATEZZA NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA: L'ESEMPIO DEL RILUZOLO

A oggi non ci sono terapie in grado di cambiare sostanzialmente la prognosi della SLA. I due farmaci utilizzati sono

il riluzolo, raccomandato per rallentare la progressione della malattia, e l'edaravone [27,28].

L'edaravone è un farmaco, disponibile sotto forma di soluzione iniettabile somministrata per via endovenosa, in grado di ridurre lo stress ossidativo, impiegato inizialmente nella terapia dello stroke. A oggi però l'edaravone per il trattamento della SLA risulta registrato solamente in Giappone e negli Stati Uniti [28]. In Italia è approvato l'uso nell'ambito del Decreto Legislativo n° 648 con determina del 23 maggio 2018.

Il riluzolo è stato sviluppato negli anni '50 come miorilassante con azione centrale, dotato anche di proprietà anticonvulsivanti e neuroprotettive. Nel 1995 la FDA ne ha approvato l'uso per la terapia della SLA in forma di compresse film-rivestite [29]. Nel 1996 la Commissione Europea ne ha autorizzato l'immissione in commercio, ed è disponibile anche in Italia dal 1998 [30]. Il rationale del suo utilizzo consiste nell'evidenza che l'eccitotossicità è un importante meccanismo patogenetico della SLA. L'eccessiva stimolazione dei recettori postsinaptici del glutammato a livello dei motoneuroni induce l'ingresso di calcio, che ha un effetto tossico sulla cellula. È interessante notare come i motoneuroni siano una popolazione cellulare più suscettibile al danno eccitotossico, perché esprimono recettori glutammatergici AMPA/kainato più permeabili al calcio [1].

TABELLA 4 VANTAGGI DELLA SOSPENSIONE ORALE DI RILUZOLO RISPETTO ALLE COMPRESSE

- **Il riluzolo in sospensione orale rappresenta un'alternativa di più facile deglutizione per i pazienti disfagici rispetto alle compresse (23)**
- **Il riluzolo sospensione orale potrebbe consentire ai pazienti con SLA disfagici di poter proseguire il trattamento con riluzolo per più tempo (23)**
- **L'impiego del riluzolo in sospensione orale, in luogo delle compresse fin dalla diagnosi, può consentire un miglioramento dell'aderenza al trattamento (23)**

TABELLA 5 FORMULAZIONI FARMACOLOGICHE ALTERNATIVE ALLE COMPRESSE DISPONIBILI IN ITALIA⁽³⁶⁾

Indicazione o uso	Principio attivo	Non dispersibili (a)	FORME ALTERNATIVE ALLE SODF						
			Dispersibili (b)	Soluzioni orali (c)	Sospensioni orali	Sciroppi	Iniettabili (d)	Rettali (e)	Topici (f)
RITARDO PROGRESSIONE SLA	Riluzolo	X			X				
SINDROME PSEUDOBULBARE, DEPRESSIONE, INSONNIA	Escitalopram	X	X	X					
	Fluoxetina	X	X	X					
	Amitriptilina	X		X					
	Destrometorfano/Chinidina	X							
	Mirtazapina	X	X						
	Paroxetina	X		X	X				
	Sertralina	X		X					
	Citalopram	X		X			X		
	Nortriptilina	X							
	Trazodone	X		X			X		
	Venlafaxina	X		X					
Zolpidem	X	X	X						
CRAMPI	Solfato di magnesio						X		
	Complesso B	X		X		X	X		
	Carbamazepina	X				X			
	Gabapentin	X							
	Solfato di chinina	X							
CONGESTIONE NASALE	Difenidramina cloridrato								X
DOLORE	Dexketoprofene	X		X					
	Ibuprofene	X		X	X		X		X
	Ibuprofene-arginina	X		X					
	Metamizolo			X			X	X	
	Paracetamolo	X	X	X		X	X	X	X
	Fentanil		X				X		X
	Paracetamolo/Codeina	X		X				X	
	Naproxene	X		X				X	X

→ La tabella segue a pag. 22

Il riluzolo determina un'inibizione della corrente del sodio e diminuisce il rilascio di glutammato a livello presinaptico [29].

Nel 2012 Miller e colleghi hanno pubblicato una revisione della letteratura pubblicata sul riluzolo individuando quattro trials randomizzati controllati in pazienti con SLA trattati con riluzolo e

placebo. In una metanalisi di tre di questi quattro trials, omogenei per endpoints e disegno dello studio, hanno valutato l'efficacia del riluzolo nell'aumentare la sopravvivenza e nel ritardare la tracheostomia.

Dai primi due trials (Bensimon 1994, Lacomblez 1996) emerge che il riluzolo 100 mg/die determina una sopravviven-

za mediana di più di 15 mesi, con un guadagno di circa due mesi rispetto al placebo.

Il terzo trial (Bensimon 2002) considera pazienti con un quadro clinico più grave: malgrado il beneficio si riduca, l'aumento della sopravvivenza è ancora statisticamente significativo.

La conclusione della metanalisi è che la

La tabella segue da pag. 21 <

TABELLA 5 FORMULAZIONI FARMACOLOGICHE ALTERNATIVE ALLE COMPRESSE DISPONIBILI IN ITALIA⁽³⁶⁾

Indicazione o uso	Principio attivo	FORME ALTERNATIVE ALLE SODF							
		Non dispersibili (a)	Dispersibili (b)	Soluzioni orali (c)	Sospensioni orali	Sciroppi	Iniettabili (d)	Rettili (e)	Topici (f)
SPASTICITÀ	Baclofen	x					x		
	Diazepam	x		x			x	x	
	Dantrolene	x					x		
	Tizanidina	x							
FASCICOLAZIONI	Fenitoina	x					x		
	Lorazepam	x	x	x			x		
NAUSEA	Metoclopramide	x		x		x	x		
	Proclorperazina							x	
REFLUSSO/ GASTROPROTETTORE	Sodio alginato/potassio bicarbonato		x		x				
	Omeprazolo	x	x				x		
SECREZIONI BRONCHIALI	N-acetilcisteina		x	x		x	x		
	Carbocisteina			x		x			
SCIALORREA	Atropina						x		
	Scopolamina								x
	Tossina botulinica						x		
	Glicopirrolato			x					

Note: (a) Compresse rivestite e non, capsule molli, capsule dure gastroresistenti e non; (b) Compresse orodispersibili o sublinguali o masticabili, dispositivi orodispersibili; (c) Soluzioni orali pronte, in gocce, compresse e granulati dispersibili in acqua; (d) Somministrazione intramuscolare e/o endovenosa; (e) Supposte, clismi, microclismi; (f) Pomate, creme, gel, cerotti transdermici

somministrazione di riluzolo 100 mg/die aumenta la sopravvivenza media di 2-3 mesi nei pazienti con diagnosi di SLA probabile e definitiva [31]. Questa metanalisi ha anche analizzato la sicurezza del farmaco, riportando come effetti collaterali più frequenti la nausea e l'astenia. L'aumento degli indici di funzionalità epatica richiede un monitoraggio costante e prudenza nel somministrare il farmaco a pazienti con epatopatia [31].

Come detto, il riluzolo è disponibile sottoforma di compresse film-rivestite. Se frantumate e somministrate insieme a un cucchiaino di zucchero, di purè o di yogurt, causano sia un effetto anestetico sulla lingua che si prolunga per tutto il pasto sia una possibile inalazione dei frammenti di farmaco **(Tabella 3)**

[32]. Una corretta somministrazione del riluzolo prevede che le compresse non siano triturate [33].

Da quanto appena considerato emerge innanzitutto che l'impatto della disfagia nella SLA è frequente e rilevante, dal momento che quasi tutti i pazienti finiscono per lamentarla.

In più non esiste un'unica strategia universalmente efficace per ridurla a causa dei suoi molteplici meccanismi fisiopatologici.

La disfagia condiziona la corretta assunzione dei farmaci, soprattutto capsule e compresse, con effetti negativi sull'aderenza alle terapie.

Nel 2014 viene autorizzata in Italia l'immissione in commercio del riluzolo in sospensione orale [34]. L'approvazione da parte della FDA risale al settembre

2018 [35]. Il riluzolo in sospensione orale (5 mg/ml) contiene fini particelle di farmaco fatte flocculare in un mezzo acquoso tramite l'aggiunta di opportuni eccipienti bagnanti (sodio lauril solfato, macrogol cetostearyl etere) e sospendenti (silicati di alluminio e magnesio e gomma xantana). È dotata delle proprietà di un fluido tissotropico, ovvero della capacità di modificare la propria viscosità in rapporto alle sollecitazioni di taglio: la viscosità del mezzo è elevata a riposo e diminuisce agitando la soluzione [22]. Poiché il riluzolo è una sostanza lipofila con una bassa solubilità in acqua, è difficile ottenerne una formulazione liquida. Queste caratteristiche però rendono il riluzolo un buon candidato alla formulazione in sospensione, ovvero un sistema a due fasi in cui particelle solide

sono disperse in un mezzo liquido o semisolido.

Questo sistema però è altamente instabile e le particelle tendono a passare in uno stato più stabile formando per esempio aggregati e cristalli [22].

La scelta degli eccipienti e dei solventi è essenziale per migliorare la stabilità del farmaco e per consentire la flocculazione, ovvero che in condizioni statiche le particelle formino degli aggregati e che dopo una modesta agitazione passino di nuovo in sospensione. In questo modo non si formano accumuli e quindi la quantità di farmaco somministrata per ogni ml di soluzione è sempre costante e nota [22].

Infine si è proceduto a rendere il farmaco più gradevole, aggiungendo la saccarina e il sorbitolo liquido come

dolcificanti [22]. La somministrazione per os viene effettuata attraverso una siringa graduata in ml, da 1 a 10 ml: ogni ml di farmaco contiene 5 mg di principio attivo.

L'assunzione può avvenire direttamente tramite la siringa: il farmaco ha la consistenza di una crema che non richiede diluizione in acqua. Possono beneficiare di questa formulazione i pazienti con disfagia sia per i solidi sia per i liquidi e i pazienti portatori di PEG [22].

IL RUOLO DELLE FORMULAZIONI ALTERNATIVE ALLE SODF NELLA TERAPIA GLOBALE

I pazienti con SLA non assumono solo la terapia eziologica con riluzolo, ma

anche un'ampia terapia sintomatica.

Dal momento che la SLA è una patologia non guaribile e progressiva, l'obiettivo fondamentale del medico curante è garantire la miglior qualità di vita possibile per il paziente, compatibilmente con il suo quadro clinico e con le risorse disponibili [30].

L'introduzione del riluzolo sospensione orale rappresenta anche un'occasione per sollecitare i neurologi ad avere una maggiore consapevolezza delle possibili formulazioni alternative alle SODF anche nel contesto della terapia sintomatica della SLA.

Lo scopo è quello di limitare l'impatto della disfagia nell'assunzione globale di tutti i farmaci per poter migliorare l'aderenza del paziente alle terapie **(Tabelle 4 e 5)**. <

BIBLIOGRAFIA

1. Pasinelli P, Brown R. *Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics*. Nature Reviews Neuroscience. 2006; 7(9): 710-723.
2. Swinnen B, Robberecht W. *The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis*. Nature Reviews Neurology. 2014; 10(11): 661-670.
3. Oliver D. *The quality of care and symptom control – the effects on the terminal phase of ALS/MND*. J Neurol Sci. 1996; 139: 134-136.
4. Cochrane L. *Swallowing in motor neurone disease*. J R Soc Med. 1994; 87: 801-805.
5. Riecker K. *Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis*. Nature Clinical Practice Neurology. 2018; 4(7): 366-374.
6. Muscaritoli M, Kushta I, Molino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. *Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Nutrition. 2012; 28(10): 959-966.
7. Desport J, Preux P, Truong T, Vallat J, Sautereau D, Couratier P. *Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients*. Neurology. 1999; 53(5): 1059-1059.
8. Restivo D, Casabona A, Nicotra A et al. *ALS dysphagia pathophysiology: Differential botulinum toxin response*. Neurology. 2013; 80(7): 616-620.
9. Alfonsi E, Restivo D, Cosentino G et al. *Botulinum Toxin Is Effective in the Management of Neurogenic Dysphagia. Clinical-Electrophysiological Findings and Tips on Safety in Different Neurological Disorders*. Front Pharmacol. 2017; 8.
10. Mazzini L, Corrà T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M. *Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol. 1995; 242(10): 695-698.
11. http://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/Farmacista_Dipartimento/SIFO_Valutazione_della_divisibilità_C3%A1.pdf. Accesso 23/01/2019.
12. Stegemann S, Gosch M, Breikreutz J. *Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy*. Int J Pharm. 2012; 430(1-2): 197-206.
13. Goyal NA, Mozaffar T. *Respiratory and nutritional support in amyotrophic lateral sclerosis*. Curr Treat Options Neurol. 2014 Feb; 16(2): 270.
14. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. *Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia*. Neurogastroenterol Motil. 2014 Sep; 26(9): 1256-65.
15. Logripio S, Ricci G, Sestili M, Cespi M, Ferrara L, Palmieri GF, Ganzetti R, Bonacucina G, Blasi P. *Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place!* Clin Interv Aging. 2017 Jan 31; 12: 241-251.

16. Kurien M, McAlindon ME, Westaby D, Sanders DS. *Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding*. BMJ. 2010 May 7; 340: c2414.
17. Yamamoto S, Taniguchi H, Hayashi H et al. *How do tablet properties influence swallowing behaviours?* Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2013; 66(1): 32-39.
18. Osmanoglou E, Voort I, Fach K et al. *Oesophageal transport of solid dosage forms depends on body position, swallowing volume and pharyngeal propulsion velocity*. Neurogastroenterology and Motility. 2004; 16(5): 547-556.
19. Greener S. *Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise*. Pharmacy in Practice. 2005; 15(9): 411-414.
20. Schiele J, Quinzler R, Klimm H, Pruszydlo M, Haefeli W. *Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms*. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 69(4): 937-948.
21. Wright D. *Medication administration in nursing homes*. Nursing Standard. 2002; 16(42): 33-38.
22. Dyer A, Smith A. *Riluzole 5 mg/mL oral suspension: for optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis*. Drug Des Devel Ther. 2016; Volume11: 59-64.
23. Keating GM. *Riluzole oral suspension in amyotrophic lateral sclerosis: a guide to its use*. Drugs Ther Perspect. 2016; 32(7): 282-286.
24. <https://www.stch.org.uk/wp-content/uploads/pct-version-neemmc-guidelines-for-tablet-crushing-april-2012.pdf>
Accesso 23/01/2019
25. PJ Online | *Broad Spectrum (Tablet crushing is a widespread practice but it is not safe and may not be legal)*. Pharmaceutical Journal. <https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/pj-online-broad-spectrum-tablet-crushing-is-a-widespread-practice-but-it-is-not-safe-and-may-not-be-legal/20007346.fullarticle> Accesso 23/01/2019
26. Phillips N, Endacott R. *Medication administration via enteral tubes: a survey of nurses' practices*. J Adv Nurs. 2011; 67(12): 2586-2592.
27. Miller R, Jackson C, Kasarskis E et al. *Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology. 2009; 73(15): 1218-1226.
28. Rothstein J. *Edaravone: A new drug approved for ALS*. Cell. 2017; 171(4): 725.
29. Bellingham M. *A Review of the Neural Mechanisms of Action and Clinical Efficiency of Riluzole in Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis: What have we Learned in the Last Decade?*. CNS Neurosci Ther. 2011; 17(1): 4-31.
30. Ema.europa.eu. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/rilutek-epar-summary-public_en.pdf Accesso 23/01/2019
31. Miller R, Mitchell J, Moore D. *Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012.
32. Onesti E, Schettino I, Gori M et al. *Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Impact on Patient Behavior, Diet Adaptation, and Riluzole Management*. Front Neurol. 2017; 8.
33. *Prontuario Terapeutico Ospedaliero 2018* (approvato CTO 30.05.2017). Fondazione Mondino, IRCCS
34. Gazzetta Ufficiale. [Gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/01/11/13A10407/sg). http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/01/11/13A10407/sg - Accesso 23/01/2019
35. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/InformationOnDrugs/UCM623297.pdf> - Accesso 23/01/2019
36. *Compendio Farmaceutico Telematico - Farmadati Italia*