



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 179
23 gennaio 2017
Anno XVII

IN QUESTO NUMERO:

1. **USO degli OPIACEI nella TERAPIA del DOLORE CRONICO: le RACCOMANDAZIONI del CENTRO per il CONTROLLO e la PREVENZIONE delle MALATTIE del DIPARTIMENTO della SALUTE STATUNITENSE**
2. **NUSINERSEN (SPINRAZA®) APPROVATO dalla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE nel TRATTAMENTO dell'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE**
3. **MEDIDRUG, APPLICAZIONE per SMARTPHONE e TABLET, DISPONIBILE per gli ISCRITTI dell'ORDINE dei MEDICI e CHIRURGHI di BOLOGNA**

1. USO degli OPIACEI nella TERAPIA del DOLORE CRONICO: le RACCOMANDAZIONI del CENTRO per il CONTROLLO e la PREVENZIONE delle MALATTIE del DIPARTIMENTO della SALUTE STATUNITENSE

Ci occupiamo questo mese delle raccomandazioni sull'uso degli oppiacei/oppioidi nella terapia del dolore cronico stilate lo scorso anno dal Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) del Dipartimento della Salute Statunitense (*MMWR Recomm Rep* 2016;18;65:1-49), disponibili all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>.

Le raccomandazioni sono classificate in tre aree dettagliate di seguito; in linea generale le raccomandazioni pratiche si basano sulle seguenti valutazioni:

- a) Nessuna evidenza mostra un beneficio a lungo termine dell'uso di oppioidi nel dolore cronico o un miglioramento funzionale ad 1 anno (studi clinici controllati e randomizzati vs placebo).
- b) Evidenze significative mostrano tossicità o un possibile abuso di oppioidi da parte dei pazienti in terapia cronica (*overdose*, incidenti).
- c) Evidenze significative suggeriscono qualche beneficio delle terapie non farmacologiche o delle farmacoterapie non oppiacee vs terapie a lungo termine con oppioidi.

1. Determinare quando iniziare o continuare la terapia con oppioidi

1.1 L'oppioide non è la terapia di scelta nel dolore cronico e una terapia non farmacologica o non oppiacea deve essere preferita. La terapia con oppioidi può essere considerata solo se i benefici attesi sia sul dolore sia sulla funzionalità superano abbondantemente i rischi per quel singolo paziente. Se si sceglie di iniziare con gli oppioidi, la terapia dovrebbe sempre essere associata a un intervento non farmacologico o non oppiaceo (raccomandazione di categoria A con evidenza di tipo 3).

1.2 Prima di iniziare la terapia per il dolore cronico si dovrebbe definire e condividere con il paziente l'obiettivo sul dolore e sulla funzione e considerare/condividere l'immediata sospensione se il beneficio atteso non viene raggiunto o se questo risulta inferiore ai rischi. La terapia dovrebbe essere continuata solo se è evidente un significativo miglioramento sia nel dolore sia nella

funzione e se questo è nettamente superiore ai rischi (raccomandazione A, evidenza 4).

1.3 Prima di iniziare la terapia e periodicamente durante il trattamento si dovrebbe discutere col paziente in merito ai rischi e benefici reali della terapia e alle responsabilità sia del medico, sia del paziente, nell'ambito del suo utilizzo (raccomandazione A evidenza 3).

2. Selezione del farmaco, dose, durata, follow-up e sospensione

2.1 Prescrivere sempre formulazioni a rilascio immediato piuttosto che a lento rilascio (raccomandazione A, evidenza 4).

2.2 Prescrivere sempre il dosaggio più basso possibile. Usare cautela e una attenta valutazione con dosi equivalenti di morfina >50 mg/die e evitare l'uso di dosi equivalenti >90 mg/die a meno di non avere una precisa e specifica giustificazione (raccomandazione A, evidenza 3).

2.3 L'uso cronico spesso inizia per il trattamento di un dolore acuto. Quando l'oppioide è usato nella terapia del dolore acuto, usare le dosi minime necessarie e per un tempo non superiore a 3-7 giorni (raccomandazione A evidenza 4).

2.4 Valutare il rapporto rischio beneficio entro 1-4 settimane dall'inizio o dalla modifica della dose. Monitorare il rischio/beneficio almeno ogni 3 mesi durante la terapia cronica. Ridurre immediatamente (10-50% dose/settimana) eventualmente fino a sospensione e sostituire la terapia se i rischi superano i benefici (raccomandazione A, evidenza 4).

3. Valutazione del rischio di tossicità e di abuso

3.1 Prima dell'inizio e periodicamente durante la terapia valutare tutti i fattori di rischio. In caso di pazienti con evidenze anamnestiche o di laboratorio di uso di oppiacei, di *overdose* farmacologiche, di storia di abuso di sostanze psicotrope o stupefacenti, di uso di benzodiazepine o di dosi equivalenti di morfina >50 mg/die, è necessario mettere a punto una strategia per ridurre gli effetti tossici (ad esempio, pronto uso di naloxone) (raccomandazione A, evidenza 4).

3.2 Revisare attentamente durante la terapia cronica l'uso concomitante di altri farmaci pericolosi (raccomandazione A, evidenza 4).

3.3 Prima e almeno annualmente durante l'uso cronico di oppioidi valutare il valore del farmaco e la presenza di eventuali sostanze stupefacenti mediante il test nelle urine (raccomandazione B, evidenza 4).

3.4 Evitare l'uso concomitante di oppioidi e benzodiazepine (raccomandazione A, evidenza 3).

3.5 Nel caso di disturbo dall'uso di oppioidi condividere con i centri dedicati l'uso di terapie efficaci (ad esempio, metadone e terapie comportamentali) (raccomandazione A, evidenza 2).

Queste raccomandazioni sono uno strumento utile per migliorare la prescrizione efficace, appropriata e sicura di oppioidi nel trattamento del dolore cronico.

A cura di Roberto Riva

**2. NUSINERSEN (SPINRAZA®)
APPROVATO dalla FOOD and DRUG
ADMINISTRATION STATUNITENSE nel
TRATTAMENTO dell'ATROFIA MUSCOLARE
SPINALE**

Nel mese scorso la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato con procedura accelerata **nusinersen** (Spinraza®, Biogen), primo farmaco disponibile per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) nei bambini ed adulti (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534611.htm>). In Europa, nusinersen è attualmente in fase di revisione da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali, sempre tramite procedura accelerata. La SMA è una malattia rara (colpisce circa 1 neonato ogni 10.000), caratterizzata dalla progressiva morte dei motoneuroni, le cellule nervose del midollo spinale che controllano il movimento. Costituisce la più comune causa genetica di morte infantile e presenta un'ampia variabilità nell'età di esordio, nei sintomi e nella velocità di progressione (<http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/atrofia-muscolare-spinale>). La malattia si associa a mutazioni nel gene SMN1 che compromettono la normale produzione di una proteina (Survival Motor Neuron, SMN), fondamentale per il funzionamento dei motoneuroni. Nusinersen è un **oligonucleotide antisense**, un tipo di farmaco costituito da un breve frammento di DNA, di circa 15 nucleotidi, progettato per impartire alle cellule un'istruzione contraria a quella fornita da un gene alterato, neutralizzando così l'istruzione anomala di quest'ultimo. Nusinersen in particolare, legandosi ad uno specifico RNA bersaglio, promuove la produzione della proteina SMN dal gene SMN2, quasi identico a SMN1. Il farmaco viene somministrato per via intratecale per favorire la sua diffusione direttamente nel fluido cerebrospinale (CSF) che permea il midollo spinale. Come si legge nel comunicato della FDA, l'efficacia di nusinersen è stata dimostrata nello studio ENDEAR, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco contro finta somministrazione, condotto su 121 pazienti affetti dalla forma infantile della malattia. Il *trial* ha valutato la percentuale di pazienti con miglioramento dello sviluppo motorio (controllo della testa, capacità di sedersi, rotolarsi, strisciare, stare in piedi e camminare). Da un'analisi intermedia, richiesta dalla FDA per valutare i risultati dello studio il prima possibile, condotta su 82

dei 121 pazienti, il 40% dei soggetti trattati con nusinersen ha raggiunto gli *endpoint* motori dello studio, contro nessuno del gruppo di controllo. Dal punto di vista farmacocinetico, dopo somministrazione intratecale il tempo mediano di picco delle concentrazioni plasmatiche di nusinersen è stimato fra le 1,6-2 ore. Il metabolismo della molecola, via idrolisi esonucleasica, non coinvolge gli isoenzimi del citocromo P450. L'emivita di eliminazione del farmaco è ricompresa fra 135-177 giorni nel CSF e fra 63-87 giorni nel plasma. L'escrezione renale è ritenuta la principale via di eliminazione di nusinersen (https://www.spinraza.com/content/dam/commercial/specialty/spinraza/caregiver/en_us/pdf/spinraza-prescribing-information.pdf). Gli effetti indesiderati più comuni del farmaco includono infezioni delle vie respiratorie, superiori e inferiori, e costipazione; le avvertenze e precauzioni riguardano il rischio di abbassamento delle piastrine e tossicità renale.

A cura di Manuela Contin

**3. MEDIDRUG, APPLICAZIONE per SMARTPHONE
e TABLET, DISPONIBILE per gli ISCRITTI
all'ORDINE dei MEDICI e CHIRURGHI di BOLOGNA**

Comunichiamo che è disponibile per gli iscritti all'Ordine dei Medici e Chirurghi di Bologna **MEDIDRUG**, applicazione per smartphone e tablet (sistemi Apple, Android e Windows) particolarmente utile per valutare le interazioni fra farmaci (<http://www.ebmconnect.com/html/medidrug.asp>).

L'applicazione, oltre che in forma tradizionale, ha un lettore fotografico dei codici a barre con il quale si possono velocemente scansionare ed inserire tutti i farmaci che un paziente sta assumendo e valutare immediatamente interazioni anche complesse, talvolta non ricomprese nel foglietto illustrativo dei farmaci. Per scaricare l'applicazione è necessario richiedere le credenziali personali scrivendo una mail a segreteria@odmbologna.it e poi accedere direttamente al sito web dell'Ordine e seguire le istruzioni.

A cura di Roberto Riva

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06