

Nuove possibilità terapeutiche nella gestione del paziente con costipazione indotta da oppiacei

Alberto Magni

Medico di Medicina Generale, Area Dolore e Cure Palliative SIMG

Gli oppiacei, come indicato dalle linee guida nazionali e internazionali, rappresentano uno standard di cura per la gestione del dolore cronico da moderato a grave, con o senza diagnosi oncologica e per la terapia sostitutiva delle dipendenze da oppioidi nei pazienti affetti da tossicodipendenza^{1,2}.

L'impiego appropriato di farmaci oppiacei a scopo analgesico in Medicina Generale è orientato dalla diagnosi del tipo di dolore, dalla sua intensità, sede, impatto sulla qualità della vita e durata; tuttavia, la terapia con oppiacei può essere limitata dall'insorgenza di possibili effetti indesiderati, fra i quali la costipazione è la più comune e persistente. Nella valutazione, gestione e monitoraggio di un paziente che inizia o modifica una terapia con oppiacei è importante comunicare al paziente la possibile comparsa di effetti collaterali e, qualora possibile, prevenirli. Alcuni effetti collaterali possono essere transitori e tendono a scomparire nel tempo con il prosieguo della terapia; la stipsi compare precocemente e sembra perdurare anche con il prosieguo della stessa. Tutti gli effetti indesiderati devono essere trattati alla comparsa con farmaci adeguati che successivamente possono essere sospesi all'attenuazione del sintomo.

In relazione alla possibile comparsa di costipazione correlata all'impiego di oppiacei le principali linee guida nazionali e internazionali sottolineano, anzitutto, l'esigenza di riproporre al paziente indicazioni di carattere generale, suggerendo modifiche dello stile di vita (laddove possibile) in grado di ridurre o prevenire la stipsi (incrementare l'apporto di fibre e liquidi, stimolare la mobilitazione, agire sui disordini metabolici ed elettrolitici o su trattamenti farmacologici concomitanti in grado di peggiorare il sintomo) e in assenza di controindicazioni (ad es. diarrea, occlusione intestinale), ogni paziente che intraprenda un trattamento con oppiacei dovrebbe contestualmente avviare una profilassi con lassativi, da proseguirsi per tutto il periodo di assunzione di oppiacei, in particolare in quelle categorie di pazienti con elevata probabilità di sviluppare tale sintomo (età avanzata, immobilità o capacità motoria ridotta).

Il meccanismo fisiopatologico alla base dell'OIC (*Opioid Induced Constipation*) si differenzia dalla stipsi funzionale, infatti l'OIC è indotta dal legame dell'oppioidi sui recettori μ -oppioidi nel sistema nervoso enterico, provocandone una riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie

associate, con conseguente formazione di feci dure e secche.

Questa distinzione nell'eziopatogenesi ha fatto sì che i criteri di Roma IV (definiti attraverso una consensus multidisciplinare) abbiano garantito la sua caratterizzazione come entità nosologica distinta. Secondo i criteri di Roma IV³ per OIC si intende la comparsa o il peggioramento dei sintomi da costipazione, associati all'inizio o conseguenti alle modifiche della terapia con oppiacei (incremento del dosaggio o variazioni del regime). In particolare, la diagnosi di OIC contempla la presenza di sintomi nuovi o peggioramento della costipazione quando si inizia, si modifica o aumenta la terapia oppioidi e deve includere 2 o più dei seguenti sintomi: meno di 3 movimenti spontanei a settimana e in almeno un quarto delle defecazioni: 1) sforzo durante le evacuazioni; 2) feci grumose o dure; 3) sensazione di evacuazione incompleta; 4) sensazione di ostruzione/blocco anoretale; 5) manovre manuali per facilitare la defecazione.

Si stima che l'OIC interessi una percentuale di pazienti in trattamento con oppioidi compresa fra il 40 e il 90%⁴, con una prevalenza che oscilla fra il 60 e il 90% nei

Conflitto di interessi

Alberto Magni ha ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Angelini, Abiogen, AlfaSigma, Grünenthal, Ibsa, Pfizer, Zambon.

How to cite this article: Magni A. Nuove possibilità terapeutiche nella gestione del paziente con costipazione indotta da oppiacei. Rivista SIMG 2020;27(2):53-56.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

soggetti con patologie neoplastiche, fra il 40 e 60% nei pazienti con dolore non oncologico e fino al 90% circa nei pazienti con disturbo da abuso di oppioidi in trattamento sostitutivo con metadone o buprenorfina ². Da una survey su pazienti con dolore oncologico e non oncologico è emerso che il 54% dei pazienti soffriva ancora di costipazione nonostante fossero in trattamento con lassativi ⁵. Inoltre, la costipazione può compromettere una corretta gestione dell'analgesia in quanto si stima che il 30% dei pazienti arriva a ridurre o interrompere la terapia con oppiacei in seguito alla comparsa dell'OIC ⁶ e questo accade a dispetto del fatto che più della metà dei pazienti preferirebbe non dover ridurre la dose di oppioidi, se possibile ⁷. L'OIC, inoltre, ha un elevato impatto negativo sulla qualità di vita di questi pazienti, limitando le loro attività quotidiane, le esperienze sociali e compromettendo il benessere psicologico e la produttività nel lavoro del paziente in trattamento per il dolore cronico ⁶, e ha un elevato impatto sulla qualità di vita del paziente in trattamento sostitutivo con oppioidi per la dipendenza, che peggiora all'aumentare della gravità della stipsi ².

Attualmente sono presenti in commercio farmaci che vanno ad agire in modo specifico sui recettori μ -oppioidi periferici denominati PAMORA (*Peripherally Acting Mu Opioid Receptor antagonist*) che sono antagonisti dei recettori degli oppioidi, la cui struttura molecolare è stata modificata per limitarne l'attraversamento della barriera ematoencefalica con conseguente assenza di effetto antianalgescico, mentre possono esplicare la loro azione antagonista sui recettori μ -oppioidi a livello intestinale ⁸. I PAMORA attualmente in commercio in Italia sono *metilnaltrexone*, un derivato del naltrexone con somministrazione per via sottocutanea, *naloxegol*, derivato pegilato del naloxone con somministrazione per via orale, e recentemente è stata introdotto la nuova molecola *naldemedina*, derivato amidico del naltrexone con somministrazione per via orale. Con l'introduzione di naldemedina nel commercio italiano è stata revisionata la Nota 90 da parte degli enti regolatori, che regolamen-

ta il sistema di rimborsabilità di questa classe di farmaci.

Le indicazioni terapeutiche dei PAMORA sopraindicati secondo la nuova Nota 90 fa riferimento ai soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri ROMA IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:

- terapia cronica e continuativa con oppiacei;
- resistenza al trattamento con almeno due lassativi, di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni).

Vi è pertanto il superamento della limitazione all'impiego dei PAMORA nella costipazione indotta da oppiacei esclusivamente nei soggetti con malattia in stato terminale. In particolare, nel documento dell'Agenzia Regolatoria ⁹ viene specificato come la costipazione indotta da oppiacei può essere causa di interruzione del trattamento analgesico con oppiacei, o della sua riduzione del dosaggio, in particolare si stima che circa il 30% dei pazienti riduca o interrompa il trattamento con oppiacei proprio a causa di OIC. In aggiunta a ciò la OIC rappresenta un problema invalidante per i pazienti, essendo associato a stress psicologico, sofferenza fisica e isolamento sociale, e una *survey* condotta a livello internazionale indica come una percentuale di pazienti superiore all'80% continuava a soffrire di costipazione malgrado l'impiego di lassativi convenzionali ⁶.

Diventa quindi necessario inserire il trattamento dell'OIC all'interno della gestione del dolore/dipendenza come passaggio chiave per garantire un'ottimale gestione del problema ^{2,6}.

Grazie alle più ampie evidenze scientifiche a supporto della nuova molecola introdotta, naldemedina, che è supportata da un programma scientifico di studi randomizzati verso placebo sia su pazienti non oncologici che su quelli oncologici in tutte le fasi della malattia su oltre 2.700 pazienti fino a 52 settimane di trattamento ¹⁰⁻¹³, si è aperta la possibilità di poter utilizzare questi farmaci target su tutti i pazienti in trattamento con oppioidi che soffrono

di costipazione e non soltanto coloro che erano in stato avanzato di malattia come era precedentemente.

Naldemedina è un derivato del naltrexone con aggiunta una catena laterale amidica che ne aumenta il peso molecolare e l'area della superficie polare, riducendo così la sua capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. Presenta un'elevata affinità di legame per tutti e tre i recettori per gli oppioidi (μ , κ , δ), con un'elevata attività antagonista nel sistema nervoso enterico sia nel ratto che nell'uomo. Le affinità sono considerevolmente più alte di quelle di naloxegol e metilnaltrexone per i recettori μ , e questi ultimi sono prevalentemente antagonisti del recettore μ poiché le loro affinità per δ e κ sono basse. Quindi naldemedina blocca l'attivazione di tutti e tre i recettori oppioidi a una dose efficace indipendentemente dalle dosi di agonista oppioide ¹⁴. La sua non penetrazione della barriera ematoencefalica è garantita anche dal fatto che naldemedina è substrato per il trasportatore di efflusso, glicoproteina P, che pompa fuori dal sistema nervoso centrale la molecola. Questo ha garantito negli studi di fase 3 un'assenza di differenze significative rispetto al placebo sui sintomi da sindrome da astinenza [questionari COWS (*Clinical Opiate Withdrawal Scale*) e SOWS (*Subjective Opiate Withdrawal Scale*)] fino a 52 settimane di trattamento e una non differenza fra i due gruppi per la variazione dell'intensità del dolore [misurata con NRS (*Numerical Rating Scale*)], con una non alterazione dei livelli di dosaggi di oppioide in morfina equivalenti ¹³. Le evidenze precliniche mostrano un rapporto di 1:233 tra la dose efficace sulla motilità intestinale e la dose massima senza effetto antianalgescico ¹⁴.

Naldemedina è indicata per il trattamento della OIC nei pazienti adulti che sono stati trattati in precedenza con un lassativo. Agisce come antagonista periferico dei recettori μ in seguito a una somministrazione giornaliera, per via orale, alla dose di 200 microgrammi, indipendentemente dai pasti. Può essere assunta con o senza cibo ¹⁵ in quanto la farmacocinetica di naldemedina non è influenzata dal cibo: infatti l'AUC (area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo) risulta essere

uguale in entrambe le situazioni. Inoltre, può essere assunta dai pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave e insufficienza epatica lieve e moderata senza necessità di alterarne il dosaggio, in quanto la farmacocinetica non ha subito variazioni rispetto ai pazienti senza compromissioni renali ed epatiche, come non ha subito variazioni rispetto a sesso, età, razza e peso¹⁵. L'inizio di azione di naldemedina è rapido, infatti il primo SBM (*Spontaneous Bowel Movement*) si verifica dopo 4,7 h dalla prima assunzione e il primo CSBM (*Complete SBM*) dopo 24 h ($p < 0,0001$ verso placebo)¹⁶.

Durante il programma di studi COMPOSE su naldemedina i pazienti oncologici e non oncologici con OIC potevano continuare il loro trattamento di base con lassativi, che nonostante il loro uso non aveva portato benefici alla loro costipazione, mentre nei gruppi in trattamento con naldemedina si osservava un incremento significativo della frequenza delle evacuazioni spontanee che si manteneva fino a 52 settimane di trattamento ($p \leq 0,0001$)^{11,13,17}. Questi risultati hanno permesso l'estensione di utilizzo di naldemedina rispetto agli altri PAMORA, consentendone l'assunzione con o senza lassativi, mentre per gli altri due principi attivi è necessaria un'interruzione del lassativo prima di iniziare il trattamento. Questo potrebbe essere un vantaggio aggiuntivo in tutti quei casi in cui la stipsi è peggiorata dagli oppioidi.

A oggi in letteratura non esistono confronti diretti fra i PAMORA in commercio, ma una metanalisi ha effettuato un confronto indiretto fra questi mostrando una superiorità di efficacia di naldemedina rispetto a metilnaltrexone e naloxegol¹⁸.

Metilnaltrexone è indicato per il trattamento della OIC quando la risposta alla terapia lassativa non è stata sufficiente nei pazienti adulti, di età pari o superiore ai 18 anni. È stato il primo PAMORA disponibile e ha dimostrato di essere efficace sull'OIC nei pazienti terminali (sia oncologici che non oncologici), evidenza che ha portato alla definizione dei criteri della precedente Nota AIFA 90 per il rimborso. Per l'OIC in pazienti adulti con dolore cronico (ecce-

to i pazienti con cure palliative in malattia avanzata) il trattamento usuale con lassativi deve essere interrotto all'inizio del trattamento con metilnaltrexone. Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea (s.c.) e si raccomanda di variare i siti di iniezione. Non è consigliabile iniettare in zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita ed è consigliabile evitare le aree con cicatrici o smagliature. Il trattamento con metilnaltrexone bromuro non è stato studiato in pazienti adulti con malattia avanzata per più di 4 mesi e dovrebbe quindi essere usato solo per un periodo limitato. In pazienti trattati con metilnaltrexone bromuro si sono verificati sintomi compatibili con l'astinenza da oppioidi, tra cui iperidrosi, brividi, vomito, dolore addominale, palpitazioni e arrossamento. Metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo del legame degli oppioidi al recettore μ . Studi in vitro hanno dimostrato che metilnaltrexone bromuro è un antagonista del recettore μ -oppioidi. La struttura amminica quaternaria, studiata per aumentare la polarità della molecola e la sua solubilità in acqua per ridurre maggiormente la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, ha un effetto negativo sull'affinità di legame per il recettore μ per gli oppioidi, richiedendo la somministrazione di dosi elevate del farmaco, con conseguente aumento del rischio di comparsa di effetti collaterali¹⁹.

Naloxegol^{18,20} è indicato per il trattamento dell'OIC in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata al lassativo(i). Quando viene iniziata la terapia con naloxegol, si raccomanda di interrompere la terapia lassativa di mantenimento in uso, fino a quando non viene determinato l'effetto clinico di naloxegol. La dose iniziale per i pazienti con insufficienza renale moderata o grave è 12,5 mg. Se si verificano effetti indesiderati che influiscono sulla tollerabilità, naloxegol deve essere sospeso. La dose può essere aumentata a 25 mg se 12,5 mg sono ben tollerati dal paziente. Casi di dolore addominale grave e diarrea sono stati osservati in studi clinici con la dose da 25 mg, che si verificano in genere poco dopo l'inizio del trattamento. Vi è stata una maggiore incidenza di interruzioni del

trattamento nei pazienti che assumevano la dose da 25 mg rispetto al placebo a causa di diarrea (0,7% placebo vs 3,1% naloxegol 25 mg) e dolore addominale (0,2% vs 2,9%, rispettivamente). Casi di sindrome da astinenza da oppiacei sono stati riportati nel programma clinico di naloxegol (DSM-5). Esiste un'esperienza clinica limitata sull'uso di naloxegol nei pazienti affetti da OIC con dolore correlato al cancro. Pertanto, si deve usare cautela quando si prescrive naloxegol a tali pazienti (RCP). L'uso di naloxegol con un altro antagonista degli oppioidi (ad es. naltrexone, naloxone) deve essere evitato a causa del potenziale effetto additivo dell'antagonismo dei recettori oppioidi e dell'aumentato rischio di astinenza da oppioidi. Naloxegol a dosi terapeutiche ha un assorbimento minimo attraverso la barriera ematoencefalica. In alcuni pazienti, tuttavia, sono stati riportati sintomi potenzialmente riconducibili alla sindrome da astinenza da oppioidi. La maggior parte di tali segnalazioni è stata osservata poco dopo la somministrazione iniziale con il medicinale ed era di intensità lieve o moderata. Effetti del cibo sulla farmacocinetica: un pasto ricco di grassi ha aumentato l'entità e il tasso di assorbimento di naloxegol, la C_{max} e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC) sono state aumentate di circa il 30 e il 45%, rispettivamente. Per questo motivo, naloxegol deve essere assunto a stomaco vuoto almeno 30 minuti prima del primo pasto della giornata o 2 ore dopo il primo pasto della giornata. Naloxegol è una forma pegilata di naloxone, coniugata covalentemente con polietilenglicole (PEG): ciò aumenta il peso molecolare del composto, riducendo la quantità di farmaco in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, pur riducendone parzialmente l'affinità per i recettori μ per gli oppioidi. Inoltre, la pegilazione fa di naloxegol un substrato della glicoproteina P (PGP), pompa di efflusso dal SNC (sistema nervoso centrale), evitando il raggiungimento in questa sede di livelli farmacologicamente attivi¹⁹.

Le reazioni avverse da farmaco più comunemente riportate in corso di trattamento con PAMORA sono state: dolori addominali, diarrea, nausea, e flatulenza. Nella maggior

parte dei casi, le reazioni avverse gastrointestinali sono state classificate di entità da lieve a moderata.

Per il metilnaltrexone sono stati riportati casi rari di perforazione gastrointestinale in pazienti con una malattia allo stadio avanzato²¹ e con condizioni che possono essere associate con la riduzione localizzata o diffusa dell'integrità strutturale nella parete del tratto gastrointestinale (ad es., ulcera peptica, pseudo ostruzione, malattia diverticolare, tumori infiltranti maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Quando si utilizza metilnaltrexone bromuro in pazienti con queste condizioni o altre condizioni che potrebbero comportare l'integrità alterata della parete tratto gastrointestinale (ad es. il morbo di Crohn) deve essere preso in considerazione il profilo complessivo rischio-beneficio. I pazienti devono essere monitorati in caso di dolore addominale grave, persistente o peggiorato; se si verifica questo sintomo, metilnaltrexone bromuro deve essere interrotto. Per quanto riguarda i medicinali naloxegol e naldemedina, al momento non sono segnalati casi di perforazione intestinale in corso di trattamento, tuttavia deve essere considerato che i soggetti con patologie a rischio per perforazione intestinale erano stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche e il farmaco è esplicitamente controindicato nei soggetti con accertata o sospetta occlusione gastrointestinale. Deve inoltre essere considerato che i trial registrativi di naloxegol escludevano soggetti con dolore correlato al cancro, per cui, a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione, è raccomandata cautela quando si prescrive naloxegol in questo setting di pazienti.

Le nuove evidenze disponibili e le nuove indicazioni regolatorie consentono di ampliare il ventaglio terapeutico in un problema di così frequente riscontro nel setting della Medicina Generale e che si inserisce nella corretta gestione del paziente affetto

da dolore cronico; in particolare l'impiego di farmaci oppiacei prevede il follow-up del paziente e un monitoraggio dei sintomi, dell'efficacia dell'analgesia sia in termini di riduzione del dolore che di miglioramento della qualità della vita e l'eventuale trattamento di effetti collaterali correlati alla terapia impostata.

Bibliografia

- O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain* 2017;21:3-19.
- Lugoboni F, Mirijello A, Zamboni L, et al. High prevalence of constipation and reduced quality of life in opioid-dependent patients treated with opioid substitution treatments. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2135-41.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016 Feb 18. pii: S0016-5085(16)00222-5.
- Wald A. Constipation. *Advances in diagnosis and treatment. JAMA* 2016;315:185-91.
- Emmanuel A, Johnson M, McSkimming P, et al. Laxatives do not improve symptoms of opioid-induced constipation: results of a patient survey. *Pain Med* 2017;18:1932-40.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.
- Andresen V, Banerji V, Hall G, et al. The patient burden of opioid-induced constipation: new insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterol J* 2018;6:1254-66.
- Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Pappagallo M, et al. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists as treatment options for constipation in noncancer pain patients on chronic opioid therapy. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:107-19.
- <https://www.aifa.gov.it/nota-90>
- Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2019;28:41-6.
- Saito Y, Yokota T, Arai M, et al. Naldemedine in Japanese patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain: open-label Phase III studies. *J Pain Res* 2018;12:127-38.
- Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:555-64.
- Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain* 2018;159:987-94.
- Kanemasa T, Koike K, Arai T, et al. Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, in vitro and in vivo models of opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13563.
- Blair H. Naldemedine: a review in opioid-induced constipation. *Drugs* 2019;79:1241-7.
- Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies: efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1461-7.
- Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3859-66.
- Luthra P, Burr NE, Brenner DM, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2019;68:434-44.
- Streicher JM, Bilsky EJ. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists for the treatment of opioid-related side effects: mechanism of action and clinical implications. *J Pharm Pract* 2018;31:658-69.
- Leppert W, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:736-46.
- Mackey A, Green L, Green P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:e1-3.