

# Approccio farmacologico al trattamento della stipsi indotta da oppioidi: focus su naldemedina

Diego Fornasari

Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

## Introduzione

Gli oppioidi costituiscono una classe fondamentale di farmaci analgesici per il trattamento del dolore da moderato a intenso, di origine oncologica o non oncologica. Tuttavia, i benefici clinici degli oppioidi sono spesso compromessi dalla presenza di reazioni avverse. Le reazioni avverse a carico del sistema gastroenterico, quali nausea, vomito e stipsi, sono di gran lunga le più frequenti. La stipsi indotta da oppioidi (nella letteratura internazionale OIC: *opioid-induced constipation*) è presente tra il 51 e l'87% dei pazienti con dolore associato a cancro e tra il 41 e il 57% dei pazienti con dolore non oncologico<sup>1</sup>. Si tratta di una reazione avversa particolarmente debilitante, caratterizzata da una riduzione della frequenza dei movimenti intestinali, un aumento dello sforzo richiesto per il passaggio delle feci, sensazione di incompleta evacuazione e formazione di feci dure. Essa inoltre impatta sull'attività lavorativa e sulla qualità della vita, con sintomi che spesso inducono alla sospensione della terapia<sup>2</sup>.

## Meccanismi fisiopatologici della stipsi da oppioidi

In condizioni fisiologiche, il sistema oppioi-

de esercita un imponente effetto regolatorio sull'attività del tratto gastrointestinale, modulandone l'attività peristaltica e le attività secretorie e di assorbimento.

I peptidi oppioidi vengono fisiologicamente sintetizzati e rilasciati dai neuroni motori e secreto-motori dei plessi mioenterico di Auerbach e sottomucoso di Messner, dalle cellule endocrine intestinali e dalle cellule immunocompetenti localizzate nella lamina propria. Essi agiscono attraverso i classici recettori  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  espressi dagli stessi neuroni enterici, dalle cellule immunocompetenti e dai neuroni sensitivi primari, con corpo nei gangli dorsali (Fig. 1). Nell'uomo, si ritiene che i recettori  $\mu$  abbiano un ruolo prevalente.

I recettori oppioidi sono recettori accoppiati a proteine G che una volta attivati causano la chiusura di canali al calcio, necessario al rilascio di neurotrasmettitori e l'apertura di canali al potassio, con conseguente iperpolarizzazione e inibizione elettrica neuronale. Quindi nella comunicazione tra neuroni dei plessi enterici il ruolo degli oppioidi è sostanzialmente inibitorio. Uno dei ruoli primari dei plessi, con particolare riferimento al mioenterico, è quello di regolare la contrazione della muscolatura liscia longitudinale e circolare in maniera coordinata, promuovendo

in un determinato segmento intestinale la contrazione delle fibre circolari a monte, il rilasciamento della muscolatura circolare a valle e la contrazione delle fibre longitudinali. Questo meccanismo, che ricorda lo svuotamento di un tubetto di dentifricio, garantisce il progredire del bolo lungo il tratto gastroenterico. È importante sottolineare che la stimolazione massiva dei recettori oppioidi, come avviene in corso di terapia, può interrompere sia gli input inibitori che eccitatori che dal plesso raggiungono la muscolatura intestinale, con l'abolizione delle contrazioni peristaltiche indotte da distensione e l'elevazione del tono muscolare a riposo, e il conseguente instaurarsi di una motilità non propulsiva<sup>3</sup>. Come risultato complessivo sulla motilità, gli oppioidi inibiscono lo svuotamento gastrico, fatto che contribuisce al mantenimento della nausea e del vomito anche dopo che i meccanismi oppioidi centrali sono andati in tolleranza, incrementano il tono dello sfintere pilorico, aumentano l'attività fasica del tratto duodeno-digiunale, disturbano il complesso mioelettrico migrante, ritardano il transito attraverso il piccolo e il grosso intestino, ed elevano la pressione a riposo dello sfintere dell'ano<sup>3,4</sup>. L'alterazione della motilità propulsiva si combina con l'inibizione del trasporto di ioni

## Conflitto di interessi

Diego Fornasari ha ricevuto negli ultimi due anni emolumenti in qualità di relatore a congressi o di consulente dalle seguenti Aziende: Abiogen, Alfasigma, Grünenthal, Kyowa Kirin, Molteni, Scharper, Zambon.

**How to cite this article:** Fornasari D. Approccio farmacologico al trattamento della stipsi indotta da oppioidi: focus su naldemedina. Rivista SIMG 2020;27(3):63-68.

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

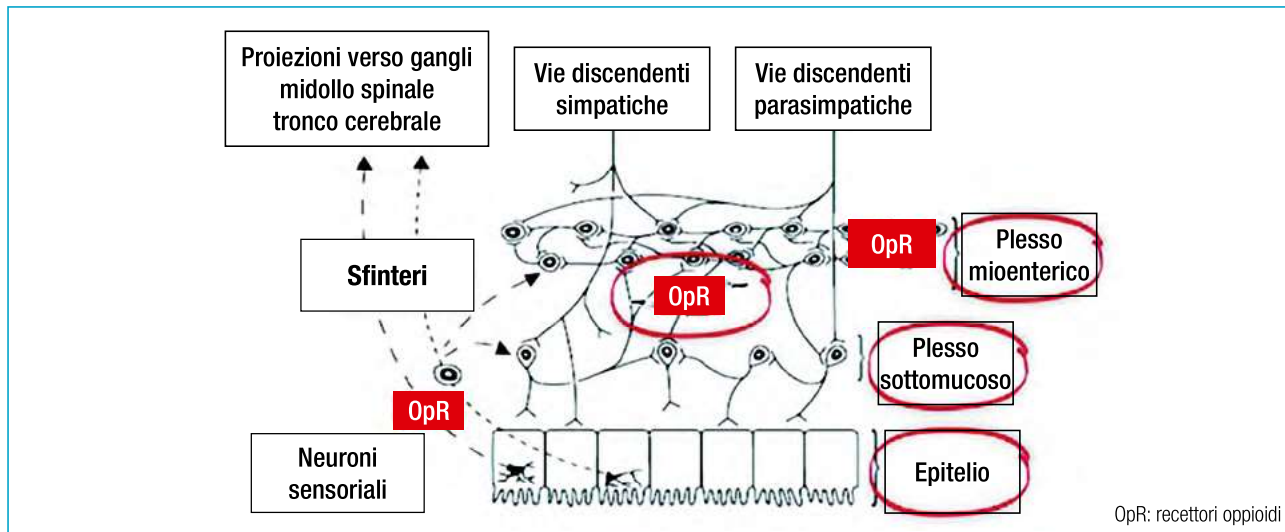


OPEN ACCESS

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>

**FIGURA 1.**

Distribuzione dei recettori oppioidi nel tratto gastro-enterico (da Farmer et al., 2019, mod.)<sup>1</sup>.



e di fluidi. L'interruzione dei riflessi enterici prosecretori e il prolungato contatto del contenuto intestinale con la mucosa attenuano la secrezione di elettroliti e acqua e facilitano il riassorbimento netto di fluidi<sup>3,4</sup>. Il risultato di tutto ciò è la stipsi (Fig. 2).

**Approcci farmacologici al trattamento della stipsi indotta da oppioidi**

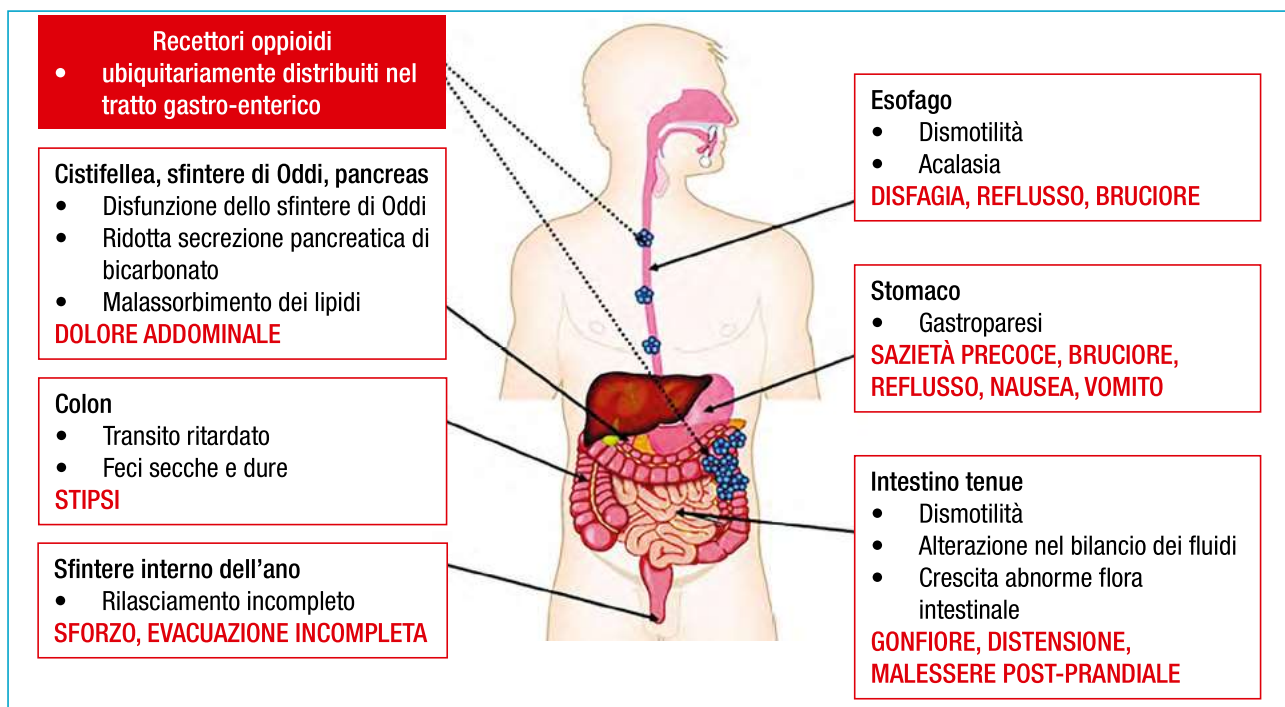
Diverse linee guida internazionali e consensus di Società Scientifiche hanno suggerito

nel tempo l'uso di lassativi quale strategia di prima linea per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi.

Tra le più autorevoli, una consensus dell'Accademia Americana di Medicina del Dolore (AAPM), condivisa con l'Associazione

**FIGURA 2.**

Effetti degli oppioidi sul tratto gastro-intestinale (da Farmer et al., 2019, mod.)<sup>1</sup>.



Americana di Gastroenterologia, raccomanda di aumentare l'assunzione di fibre e fluidi, di svolgere esercizio fisico, utilizzare integratori alimentari e utilizzare quali farmaci, i lassativi<sup>5</sup>. Se le misure generali di profilassi della stipsi indotta da oppioidi sono certamente da raccomandare a ogni tipo di paziente, l'impatto degli oppioidi su molteplici aspetti della fisiologia del tratto gastro-enterico spiega perché terapie che migliorino solo alcuni aspetti della stipsi, come per esempio i lassativi osmotici che diminuiscono il riassorbimento di acqua dalle feci, siano raramente sufficienti a contrastare gli effetti degli oppioidi sul tratto gastro-intestinale. La stessa consensus dell'APPM prima citata, consapevole di ciò, raccomanda di valutare tempestivamente l'eventuale fallimento delle strategie di prima linea per il passaggio a farmaci più efficaci. Lo sviluppo di farmaci per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi si è focalizzato su molecole che bloccassero i recettori oppioidi periferici, in particolare quelli del tratto gastro-intestinale, ma che non potessero attraversare la barriera emato-encefalica, quindi prevenendo ogni interferenza con i meccanismi analgesici. La classe farmacologica che si è andata costituendo negli ultimi anni è quella indicata con l'acronimo inglese PAMORA: *Peripherally-Acting Mu Opioid Receptor Antagonist*.

Tutti i farmaci indicati nella Tabella I condividono il fatto di essere antagonisti dei recettori oppioidi, con particolare riferimento ai recettori  $\mu$ , e di non attraversare la barriera emato-encefalica, non interferendo con i meccanismi analgesici centrali della terapia oppioide.

Alvimopan non trova indicazione nel trattamento della stipsi indotta da oppioidi poiché determina un aumentato rischio cardiovascolare nell'uso prolungato. Ha trovato indicazioni nel trattamento dell'ileo paralitico post-operatorio a seguito di resezioni del piccolo intestino e anastomosi primaria, riducendo i giorni di ospedalizzazione.

Metil-naltrexone è stato il primo PAMORA a essere disponibile. È un derivato quaternario del naltrexone, come il naloxone uno storico antagonista dei recettori  $\mu$ . Metil-naltrexone non passa la barriera emato-encefalica in virtù del gruppo metilico, che lo rende polare e con scarsa solubilità lipidica, fattore essenziale per la penetrazione nel SNC.

Naloxegol è il primo PAMORA a essere stato approvato per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi. È un derivato peghilato del naloxone. Il naloxone passa facilmente la barriera emato-encefalica, come testimoniato dal suo uso endovenoso nella medicina delle dipendenze, per il trattamento dell'overdose. La coniugazione con il PEG lo rende substrato della P-glicoproteina, un trasportatore di efflusso che nelle cellule endoteliali cerebrali contrasta il passaggio di sostanze nel CNS e costituisce uno degli elementi funzionali fondamentali della barriera emato-encefalica.

Il naloxone è presente in commercio anche in combinazione fissa con l'ossicodone. In questo caso si sfrutta l'ingente metabolismo di primo passaggio al quale il naloxone va incontro a livello epatico dopo somministrazione orale. La combinazione non rientra tra i PAMORA perché non serve per il trattamento della stipsi da oppioidi, ma per la prevenzione della stipsi da un unico oppioide, l'ossicodone, e il naloxone non

può essere considerato un antagonista che agisca solo perifericamente.

Tra i farmaci che trovano indicazione nella stipsi da oppioidi, ma non sono PAMORA, si ricorda il lubiprostone, un attivatore di canali al cloro intestinali, la linaclotide, che con azione sulla produzione del cGMP produce anch'essa effetti sulla secrezione di cloro, e la prucalopride, un agonista dei recettori serotoninergici 5HT<sub>4</sub> con effetti procinetici<sup>1</sup>. Il possibile limite di questi farmaci non-PAMORA è simile a quello dei lassativi, cioè di non contrastare i pleiotropici effetti diretti degli oppioidi sul sistema gastro-intestinale. Naldemedina è l'ultimo farmaco PAMORA approvato per il trattamento della stipsi da oppioidi. In Italia, naldemedina è indicato per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi in pazienti adulti, oncologici o non oncologici, che siano stati trattati in precedenza con un lassativo.

### Focus su naldemedina

Naldemedina è un derivato amidico del naltrexone, ulteriormente modificato con una catena laterale, che riduce la sua capacità ad attraversare la barriera emato-encefalica. Inoltre, naldemedina è anche un substrato della P-glicoproteina che ne riduce ulteriormente la penetrazione nel SNC.

Si ritiene che ai dosaggi terapeutici e per dosaggi anche superiori, il passaggio del farmaco nel SNC sia trascurabile, escludendo ogni interferenza con gli effetti analgesici centrali degli oppioidi<sup>6</sup>.

### Proprietà farmacodinamiche

Negli studi *in vitro* si è dimostrato che naldemedina ha un'elevata affinità di legame

## TABELLA I.

Farmaci appartenenti alla classe dei PAMORA (*Peripherally-Acting Mu Opioid Receptor Antagonist*).

Farmaci	Meccanismo	Via di somministrazione	Indicazioni
Alvimopan	PAMORA	orale	POI
Metil-naltrexone	PAMORA	sottocutanea e orale	OIC
Naloxegol	PAMORA	orale	OIC
Naldemedina	PAMORA	orale	OIC

POI: *post-operative ileum*; OIC: *opioid-induced constipation*.

e un potente effetto antagonistico su tutti e tre i recettori oppioidi,  $\mu$ ,  $\kappa$ , e  $\delta$  <sup>6</sup>.

In modelli animali di stipsi indotta da oppioidi, naldemedina riduce significativamente l'inibizione del transito nel piccolo e nel grande intestino, senza interferire con gli effetti analgesici della morfina <sup>6</sup>.

### Proprietà farmacocinetiche

Naldemedina somministrata per via orale, a digiuno, viene rapidamente assorbita, raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica ( $t_{max}$ ) dopo 45 minuti. Quando somministrata in presenza di cibo, la  $t_{max}$  viene raggiunta dopo 2,5 ore e la concentrazione massima  $C_{max}$  è ridotta del 35%. Tuttavia, l'area sotto la curva (AUC) rimane sostanzialmente immutata, indicando che la quantità di farmaco che raggiunge la circolazione sistemica non è influenzata dall'assunzione di cibo e che il farmaco può essere assunto in entrambe le condizioni <sup>7</sup>. Sebbene naldemedina deve essere assunta una sola volta al giorno, gli studi clinici hanno dimostrato che anche nel caso di dosi ripetute giornaliere per una durata di 10 giorni, il rischio di accumulo non è clinicamente significativo <sup>7</sup>.

Naldemedina è primariamente metabolizzata dal CYP3A4 a nor-naldemedina, con una quota minoritaria che viene glucuronata dall'UGT1A3. Dopo singola somministrazione, il 16-20% del farmaco viene recuperato immodificato nelle urine, mentre i metaboliti si ritrovano per il 57% nelle urine e per il 35% nelle feci. A tale proposito è opportuno ricordare che naldemedina subisce un taglio digestivo nel tratto gastro-intestinale, formando benzamidina e naldemedina sottoforma di acido carbossilico. L'emivita plasmatica della naldemedina è di circa 11 ore <sup>7</sup>.

Essendo il farmaco metabolizzato dal CYP3A4, esso può essere coinvolto quale vittima in interazioni con altri farmaci che sono o inibitori o induttori dell'enzima. In particolare, la co-somministrazione con itraconazolo, ketokonazolo, ritonavir e con i macrolidi dovrebbe essere monitorata o evitata, per il rischio di reazioni avverse. Analogamente è necessario prestare attenzione all'uso di farmaci che inducono l'espressione del CYP, quali rifampicina, carba-

mazepina fenitoina e l'erba di San Giovanni, per il rischio di fallimenti terapeutici.

Viceversa, naldemedina, non inibisce o induce nessuno dei CYP o dei trasportatori coinvolti nel metabolismo o trasporto dei farmaci, escludendo che essa possa essere coinvolta in qualità di perpetrator in interazioni con altri farmaci <sup>7</sup>.

In studi farmacocinetici di popolazione, è emerso che età, genere, razza e peso corporeo non hanno alcuna influenza sui profili farmacocinetici di naldemedina <sup>7</sup>. In soggetti con insufficienza renale lieve, moderata o grave o con malattia renale terminale, i profili farmacocinetici di naldemedina sono simili a quelli del paziente con funzionalità renale normale. Questo implica che non siano richiesti correttivi posologici in questa tipologia di pazienti. Analogamente, soggetti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato non presentano significative variazioni dei parametri farmacocinetici di naldemedina e non richiedono aggiustamenti posologici <sup>8</sup>. Non esistono invece dati sull'uso di naldemedina in pazienti con insufficienza epatica grave e pertanto il suo uso non è consigliato in questa tipologia di pazienti.

### Efficacia terapeutica

L'efficacia terapeutica di naldemedina nel trattamento della stipsi indotta da oppioidi è stata principalmente dimostrata in 3 studi multicentrici di Fase III, randomizzati, doppio cieco, in pazienti con dolore non oncologico (COMPOSE 1 e COMPOSE 2) <sup>9</sup> o con dolore oncologico (COMPOSE 4) <sup>10</sup>. L'efficacia dimostrata da questi 3 studi veniva ulteriormente confermata da altri studi disegnati principalmente per valutare la sicurezza del farmaco. In particolare: lo studio COMPOSE 3, studio di fase III, randomizzato, doppio cieco condotto per 52 settimane in pazienti con dolore non oncologico <sup>11</sup>; lo studio COMPOSE 5, studio aperto a singolo braccio, estensione di 12 settimane dello studio COMPOSE 4 per valutare la tollerabilità di naldemedina in pazienti con dolore oncologico <sup>10</sup>; gli studi COMPOSE 6 e 7, due studi aperti a singolo braccio di Fase III condotti su pazienti giapponesi con dolore non oncologico <sup>12</sup>.

Negli studi COMPOSE 1, 2, 3, 6 e 7, in

pazienti non oncologici, naldemedina migliorava in maniera significativa la funzionalità intestinale <sup>9,11,12</sup>. Nei due studi fondamentali COMPOSE 1 e 2, che hanno contemplato l'arruolamento di 545 e 550 pazienti rispettivamente, la percentuale di responder era significativamente più alta nei trattati (48 e 53%) che nel placebo (35 e 34%). È interessante sottolineare che una post hoc analisi degli studi COMPOSE 1 e 2 ha dimostrato la superiorità del trattamento verso il placebo indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero avuto o meno una inadeguata risposta ai lassativi <sup>13</sup>. Naldemedina migliora i sintomi associati alla stipsi e la QoL (*Quality of Life*). Tutti gli score risultavano migliorati rispetto al placebo in tutti i "timepoints" considerati: 2, 4, 12 settimane negli studi COMPOSE 1 e 2 <sup>11</sup>; 2, 12, 24, 36, 52 settimane nello studio COMPOSE 3 <sup>14</sup>. È importante sottolineare che in una post hoc analisi degli studi COMPOSE 1 e COMPOSE 2 indirizzata a chiarire quando naldemedina iniziasse ad agire, si è potuto dimostrare che già dopo 1 giorno, la maggioranza dei pazienti trattati aveva una risposta in termini di attività intestinale (SBL: *spontaneous bowel movement*), che si consolidava nella prima settimana, mentre la maggior parte degli eventi avversi, peraltro di grado lieve, si riducevano nel medesimo intervallo temporale <sup>15</sup>. Anche i due studi aperti, condotti su pazienti giapponesi, COMPOSE 6 e COMPOSE 7, confermavano i dati sopra presentati <sup>12</sup>. Nei pazienti con dolore oncologico, l'efficacia e la sicurezza di naldemedina è stata valutata negli studi COMPOSE 4 e COMPOSE 5. Nel primo dei due studi, naldemedina era significativamente più efficace nel migliorare la funzionalità intestinale rispetto a placebo. In entrambe gli studi, il farmaco era significativamente superiore al placebo nel migliorare i sintomi correlati alla stipsi e la QoL <sup>10,16</sup>.

### Reazioni avverse e tollerabilità

Naldemedina era generalmente ben tollerata in tutti gli studi COMPOSE di Fase III. Nei pazienti con dolore non oncologico le reazioni avverse avvenivano con un'incidenza maggiore nei trattati rispetto al placebo e consistevano prevalentemente in diarrea,

nausea, dolori addominali, lombalgia. Nel COMPOSE 1, la diarrea era presente nel 7% dei trattati vs il 3% del placebo, il dolore addominale nel 6% dei trattati vs il 2% del placebo e la nausea nel 5% nei trattati vs 3% del placebo<sup>9</sup>. Nel COMPOSE 2, la diarrea era presente nel 9% dei trattati vs il 2% del placebo, il dolore addominale nel 5% dei trattati vs l'1% del placebo, la nausea nel 5% dei trattati vs il 3% del placebo e la lombalgia nel 4% dei trattati vs il 2% del placebo<sup>9</sup>. Lo studio COMPOSE 3, disegnato per valutare la sicurezza di naldemedina nel lungo periodo, 52 settimane, confermava sostanzialmente i dati ottenuti negli studi precedenti: la diarrea era presente nell'11% dei trattati vs il 5% del placebo, il dolore addominale nell'8% vs il 6%, il vomito nel 6% vs il 3%, la lombalgia nel 6% vs il 5%<sup>11</sup>. Lo studio COMPOSE 4 condotto su pazienti di etnia giapponese con dolore oncologico dimostrava una maggiore incidenza di reazioni avverse nei trattati, 44%, rispetto al gruppo placebo (26%). L'unica reazione avversa presente in più del 5% dei pazienti era la diarrea che era presente nel 20% dei trattati vs il 7% del gruppo placebo<sup>10</sup>. Lo studio COMPOSE 5 confermava sostanzialmente questi dati<sup>16</sup>. L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori era estremamente bassa in tutti i trials. Fondamentalmente, un paziente nel COMPOSE 1 e un paziente nel COMPOSE 2 hanno avuto un infarto del miocardio.

In generale, casi di perforazione gastro-intestinale sono stati descritti in corso di trattamento con PAMORA, probabilmente associati a una riduzione di integrità strutturale della parete gastro-intestinale, come in caso di ulcera peptica, malattia diverticolare, sindrome di Olgivie, o megacolon acuto, morbo di Crohn, sottostanti tumori del tratto gastroenterico e metastasi peritoneali. In tutti questi pazienti, l'uso di naldemedina deve essere intrapreso con cautela. In generale, l'uso del farmaco è controindicato in pazienti con ostruzione o perforazione gastro-intestinale conclamata o sospetta.

Una recente analisi integrata post-hoc degli studi COMPOSE 1, 2 e 3 si è focalizzata sull'insorgenza di reazioni avverse in pazienti con più di 65 anni. Un gruppo di 183 pazienti di età superiore ai 65 anni

trattati con naldemedina veniva analizzato, registrando un'incidenza di reazioni avverse paragonabile al gruppo placebo della stessa età (161 pazienti) e con l'intero gruppo dei trattati (1163 pazienti)<sup>17</sup>. Quindi pazienti con età superiore ai 65 anni possono fare uso in sicurezza di naldemedina, ottenendo risultati terapeutici paragonabili a quelli dei pazienti più giovani.

In tutti trial considerati, i valori numerici medi delle scale per il dolore e il consumo quotidiano medio di oppioidi rimanevano immutati, indicando che naldemedina non interferisce con gli effetti analgesici degli oppioidi.

### Conclusioni: naldemedina nella pratica clinica

In Europa, e in Italia in particolare, naldemedina è indicata per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi in pazienti adulti, con dolore oncologico o non oncologico, che siano stati trattati in precedenza con un lassativo. Il dosaggio raccomandato è di 0,2 mg una volta al giorno, in presenza o meno di cibo, in qualsiasi momento della giornata, anche se è suggerito assumerla sempre alla stessa ora. Come emerso dagli studi COMPOSE 1, 2 e 3, naldemedina

può essere assunta con o senza lassativi, lasciando al medico il compito di personalizzare l'intervento nello specifico paziente. Naldemedina è generalmente ben tollerata, con reazioni avverse prevalentemente a carico del tratto gastro-enterico, generalmente non gravi e spesso di natura transiente. La terapia oppioide non è influenzata dall'uso di naldemedina e non deve essere modificata con la sua introduzione nella terapia. Viceversa, naldemedina deve essere sospesa nel caso di sospensione della terapia oppioide.

Attualmente, non esistono studi randomizzati controllati che abbiano comparato direttamente tra loro i diversi agenti disponibili per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi, quali procinetici, secretagoghi, PAMORA. Alcune network metanalisi hanno indirettamente comparato differenti farmaci, paragonando i loro effetti contro placebo e dimostrando alcune apparenti differenze in termini di efficacia e sicurezza<sup>18,19</sup>.

In una di queste metanalisi, nella quale la risposta efficace alla stipsi veniva definita come il raggiungimento di una media di tre movimenti intestinali per settimana, con un aumento settimanale di uno o più movimenti, naldemedina è risultata essere la molecola più efficace<sup>18</sup>. Tuttavia, i

#### Messaggi chiave

1. La stipsi è la più frequente e rilevante reazione avversa nel trattamento terapeutico con oppioidi. La stipsi indotta da oppioidi interferisce con la qualità della vita e le capacità lavorative dei pazienti, inducendo alla sospensione della terapia analgesica in numerosi casi.
2. Gli oppioidi endogeni esercitano importanti funzioni fisiologiche nel tratto gastroenterico e la loro assunzione interferisce significativamente con tali funzioni, causando reazioni avverse.
3. I PAMORA (*Peripherally-Acting Mu Opioid Receptor Antagonist*) sono farmaci antagonisti dei recettori oppioidi che non passano la barriera emato-encefalica. Grazie a queste proprietà, i PAMORA impediscono l'attivazione dei recettori oppioidi espressi a livello gastro-intestinale, ma non interferiscono con i desiderati effetti analgesici centrali della terapia oppioide.
4. Naldemedina è l'ultimo farmaco PAMORA approvato in Europa, Stati Uniti e Giappone per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi in pazienti con dolore oncologico e non oncologico.
5. I dati farmacologici e clinici indicano che naldemedina rappresenta un arricchimento e un avanzamento terapeutico nel trattamento della stipsi indotta da oppioidi.

risultati di comparazioni indirette devono essere sempre considerati con cautela. Indubabilmente però, i dati farmacologici e clinici indicano che naldemedina rappresenta un arricchimento e un avanzamento terapeutico nel trattamento della stipsi indotta da oppioidi<sup>20</sup>.

### Bibliografia

- 1 Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:7-20.
- 2 Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, et al. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient reported outcomes and retrospective chart review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:269-81.
- 3 Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:181-94.
- 4 Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-71.
- 5 Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, et al. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid-induced constipation. *Pain Med* 2015;16:2324-37.
- 6 Kanemasa T, Koike K, Arai T, et al. Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist, in vitro and in vivo models of opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13563.
- 7 Shionogi. Rizmoic 200 micrograms film-coated tablets: summary of product characteristics. 2019. <https://www.ema.europa.eu>. Accessed 24 June 2019.
- 8 Fukumura K, Yamada T, Yokota T, et al. The influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naldemedine. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020;9:162-74.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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* 2019;12:127-38.
- 13 Tack J, Hale ME, Yamada T, et al. Safety and efficacy of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in chronic non-cancer pain in subjects with or without inadequate response to laxatives. *United European Gastroenterol J* 2018;6:8 Supplement (A700-).
- 14 Camilleri M, Tack J, Cai B, et al. Naldemedine treatment of opioid-induced constipation improved patient-reported outcomes in subjects with chronic noncancer pain [abstract no. K2]. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(Suppl 3A):S80.
- 15 Wild J, Yamada T, Arjona Ferreira JC, et al. Onset of action of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Pain* 2019;160:2358-64.
- 16 Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase 3 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.
- 17 Wild J, Webster L, Yamada T, et al. Safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: a subgroup analysis of patients  $\geq$  65 years of age. *Drugs Aging* 2020;37:271-9.
- 18 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* 2018;38:434-44.
- 19 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for treating opioid-induced constipation: a mixed treatment comparison network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Pain Symptom Manag* 2018;55:468.e1-479.e1.
- 20 Viscusi ER. Clinical overview and considerations for the management of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Clin J Pain* 2019;35:174-88.