

Dolore cronico: le cinque regole d'oro nella gestione della costipazione indotta da oppioidi

Franco Marinangeli

Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila; UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore e Cure Palliative ASL 01 Abruzzo, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Introduzione

Gli oppioidi rappresentano attualmente il riferimento essenziale e irrinunciabile per la corretta gestione di pazienti affetti da dolore cronico, in monotrattamento o nell'ambito di un trattamento polifarmacologico/multimodale. Nonostante da anni si lavori alla ricerca di valide alternative, a tutt'oggi non vi sono farmaci che riescano a garantire pari efficacia nel dolore moderato-severo.

Al di là delle problematiche di dipendenza da oppioidi a scopo terapeutico, che non appartengono certamente al nostro Paese, è indiscutibile, però, che uno dei deterrenti all'uso degli oppioidi sia rappresentato dalla loro tollerabilità, specialmente in pazienti anziani e con comorbidità.

Considerando la curva di invecchiamento della popolazione italiana, dolore, disabilità e comorbidità andranno purtroppo a peggiorare nel tempo e con essi le problematiche connesse all'uso degli oppioidi, nelle more della disponibilità di farmaci altrettanto efficaci e meglio tollerati.

La legge 38/2010, legge sul "diritto a non soffrire", ha fortemente supportato lo sviluppo delle reti di terapia del dolore e cure

palliative e, nello stesso tempo, sostenuto l'uso degli oppioidi a scopo terapeutico, che viene annualmente monitorizzato e il cui incremento viene valutato positivamente dal Ministero della Salute, essendo considerato un indicatore di efficacia della legge 38 stessa e, conseguentemente, di gestione appropriata dei pazienti.

Oggi, a 10 anni dalla sua promulgazione, molta strada è stata percorsa in termini di sensibilizzazione e di formazione della classe medica e del mondo sanitario in senso lato. Anche la ricerca italiana si è enormemente rafforzata nell'ambito della medicina del dolore, dimostrando una crescente attenzione e sensibilità sul tema sia in ambito oncologico che non oncologico¹. L'uso degli oppioidi oggi in Italia è considerato alla stessa stregua nel paziente oncologico e non oncologico, e questo è un traguardo importante.

Conseguentemente, sempre più spesso pazienti affetti da patologie croniche disabilitanti in trattamento con oppioidi vengono sottoposti a intervento chirurgico e ciò rende ragione del crescente interesse da parte di anestesisti, chirurghi generali, chirurghi

ortopedici verso una gestione ottimale del dolore perioperatorio di questa categoria di pazienti, utilizzatori cronici di oppioidi, e per questo considerati particolarmente "fragili". Il modello della chirurgia moderna è quello della *fast track surgery*, il cui obiettivo è quello di un rapido recupero e una rapida dimissione dall'ospedale, ma la gestione perioperatoria non può prescindere dalla continuità dell'eventuale terapia con analgesici oppioidi che il paziente segue prima dell'intervento, ciò che rende ragione del recente interesse verso le problematiche di tollerabilità degli oppioidi da parte di professionisti che fino a oggi avevano mostrato scarso interesse verso questi farmaci. Il problema della stipsi è centrale anche in questo contesto, se consideriamo i disagi che può comportare al paziente e al possibile ritardo nel recupero e nella dimissione².

Ciò per sottolineare come i setting assistenziali nei quali è necessario approfondire il tema dei potenziali effetti collaterali degli oppioidi e della loro possibile prevenzione/soluzione siano molteplici. La stipsi, tra essi, è indubbiamente uno dei più temibili.

Conflitto di interessi

Franco Marinangeli dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Marinangeli F. Dolore cronico: le cinque regole d'oro nella gestione della costipazione indotta da oppioidi. Rivista SIMG 2020;27(5):44-49.

© 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>

Altre potenziali criticità sono la sedazione, le problematiche cognitive, le vertigini, le allucinazioni, la nausea e il vomito, i fenomeni extrapiramidali, la depressione respiratoria (assai improbabile laddove i farmaci vengono utilizzati in maniera appropriata, secondo indicazioni).

La costipazione, rispetto agli altri effetti collaterali, ha caratteristiche sue peculiari poiché non è soggetta al fenomeno della tolleranza e, piuttosto, tende a peggiorare con il peggioramento delle condizioni generali del paziente e ciò la rende particolarmente temibile³.

Essa è dovuta all'effetto inibitore degli oppioidi sull'attività propulsiva a livello dell'intestino tenue e del colon e a un eccessivo riassorbimento di acqua.

La costipazione indotta dagli oppioidi (*Opioid Induced Constipation*, OIC) è quindi fenomeno fisiologico, con un'incidenza fino al 94% nei pazienti oncologici e fino al 57% nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico⁴.

L'impatto sulla qualità di vita è notevole, considerando che il 50% dei pazienti non oncologici in trattamento prolungato con oppioidi riferisce che l'OIC ha compromesso almeno una parte della vita quotidiana. Il 40% riferisce un impatto sulla produttività al lavoro e sulla capacità lavorativa⁵. È evidente la necessità di affrontare il problema nel modo più precoce e incisivo possibile laddove le condizioni lo permettano.

Le cinque regole d'oro sull'OIC

Una recente pubblicazione a cura di specialisti di varia estrazione (anestesia-algologia, cure palliative, geriatria, gastroenterologia, medicina fisica e riabilitativa, oncologia) ha focalizzato l'attenzione sulle "5 cose da fare e 5 da non fare" nella diagnosi e trattamento dell'OIC⁴.

Da fare:

1. valutare la funzione intestinale in tutti i pazienti che fanno uso di oppioidi da più di un mese;
2. usare strumenti validati per la diagnosi di OIC;
3. fare diagnosi differenziale tra OIC e costipazione "esacerbata" dagli oppioidi;
4. prescrivere un lassativo per la pre-

venzione dell'OIC come prima linea di trattamento, seguiti da un bloccante dei recettori μ degli oppioidi intestinali (PAMORA);

5. assicurare appropriato aggiornamento e formazione sulla OIC.

Da non fare:

1. non basare solo sul diario del paziente la diagnosi di OIC;
2. non sottostimare la possibilità di OIC in pazienti sottoposti a intervento chirurgico nel periodo postoperatorio o nella fase riabilitativa;
3. evitare che i pazienti siano costretti a cercare rimedi alla OIC da soli;
4. non limitare la gestione della OIC a consigli sulla dieta o sullo stile di vita;
5. non usare come strategia per la gestione della OIC la modifica/riduzione di una terapia con oppioidi giudicata efficace.

Di seguito un approfondimento sulle "regole d'oro".

Anamnesi del paziente

L'anamnesi è un momento fondamentale della visita algologica. È necessario capire entità del dolore, qualità e timing per proporre una terapia efficace, ma anche essere consapevoli che la riduzione degli indicatori di dolore deve essere strumentale alla qualità di vita del paziente e, pertanto, non è possibile "pagare" con effetti collaterali l'efficacia analgesica. La stipsi tra essi è il più temibile e uno dei più frequenti, e pertanto è fondamentale indagarla immediatamente, in modo da prevenirla o evitarne il peggioramento.

Il clinico deve porre in essere una strategia preventiva onde evitare di perdere l'opportunità di una terapia antalgica efficace a causa della disfunzione intestinale indotta da oppioide.

Molti pazienti sono già in trattamento con lassativi, spesso autoprescritti, e anche questo dato deve essere registrato e opportunamente valutato.

In ogni caso, la stipsi, così come tutti gli altri potenziali inconvenienti derivanti dall'uso degli oppioidi, deve essere indagata prima dell'inizio del trattamento terapeutico e a ogni visita di controllo. Il personale infermieristico o della riabilitazione deve essere ben edotto sul fenomeno al

fine di monitorizzarlo in maniera ancora più sensibile, visto il rapporto di vicinanza tra questi professionisti della salute e i pazienti stessi.

Sebbene, comunque, vi sia un generale disappunto nell'uso di un diario a cura del paziente per monitorizzare la stipsi, non possiamo non tenere conto di una valutazione globale dello stesso, che deve poter evidenziare il grado di soddisfazione per vari aspetti, compresa la stipsi.

Strumenti validati per diagnosticare la OIC

La diagnosi di OIC non può essere fatta secondo criteri empirici, laddove esistono criteri standardizzati come quelli della classificazione dei disturbi gastrointestinali secondo i criteri di ROMA IV (Tab. I). Questi hanno il pregio di essere indipendenti dalla problematica clinica del paziente e dal contesto di trattamento.

Basandoci sui criteri di Roma IV, quindi, la OIC è definita come una "manifestazione o peggioramento della stipsi quando si inizia, si modifica o si aumenta l'analgesico oppiaceo" e si abbiano 2 o più dei seguenti sintomi (Tab. I):

TABELLA I.

Diagnosi di costipazione funzionale – Criteri di Roma IV.

1. Deve includere almeno due delle seguenti condizioni*:
 - difficoltà in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - feci dure o a grumi in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - sensazione di evacuazione incompleta in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - sensazione di ostruzione/blocco in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - necessità di aiuto con manovre manuali in più di 1/4 (25%) delle defecazioni
 - meno di 3 movimenti intestinali spontanei alla settimana
2. Feci molli presenti raramente in assenza di lassativi
3. Criteri insufficienti a diagnosticare una sindrome da intestino irritabile

* Si intende: criteri validi per almeno 3 mesi, ma con sintomatologia risalente ad almeno 6 mesi prima della diagnosi

FIGURA 1.
Bristol Stool Form Scale (BSFS).



TABELLA II.
Aspetti indagati nell'indice di funzione intestinale (BFI).

- Facilità alla defecazione negli ultimi 7 giorni secondo il giudizio del paziente:
 - 0: molto agevole
 - 100 molto difficoltà
 - Sensazione di incompleta evacuazione nel corso degli ultimi 7 giorni in base al giudizio del paziente:
 - 0: assolutamente no
 - 100: molto evidente
 - Giudizio personale rispetto alla stipsi nell'ultima settimana:
 - 0: assolutamente no
 - 100: molto forte
- sforzo alla defecazione in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - feci grumose o dure in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - > 25% di feci definite "dure" in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - sensazione di evacuazione incompleta e/o blocco anorrettale in almeno ¼ dei movimenti intestinali;
 - necessità di defecazione manuale in almeno ¼ dei movimenti intestinali;

- < 3 movimenti spontanei intestinali durante la settimana.

Una volta definita e intrapresa la terapia per la stipsi, strumenti come il *Bristol Stool Form Scale*⁶ (scala della forma delle feci, BSFS) (Fig. 1) e il *Bowel Function Index*⁷ (indice di funzione intestinale, BFI) (Tab. II) possono essere molto utili per il successivo monitoraggio del paziente.

Il BFI è indicativo della sensazione del paziente, cioè un indice più soggettivo, aspetto anch'esso importante per evitare che il paziente, sulla base di sue proprie considerazioni, possa smettere di aderire alla terapia con oppioidi, con conseguenze deleterie per la sua qualità di vita.

Il BFI valuta tre elementi (facilità di defecazione, sensazione di evacuazione intestinale incompleta e giudizio personale sulla costipazione) con una scala da 0 a 100, e può essere inserito in un diario del paziente. Può essere considerato uno strumento che ci aiuta ad avere informazioni sulla soddisfazione del paziente per la terapia, e favorisce quell'interazione medico-paziente alla base del concetto di aderenza alla terapia.

Il peso degli oppioidi nei disturbi della funzione intestinale

Un aspetto importante riguarda la diagnosi differenziale tra una stipsi indotta dagli oppioidi e una stipsi esacerbata dagli oppioidi. Farmaci assunti contemporaneamente agli oppioidi o particolari patologie possono rappresentare un substrato importante per lo sviluppo di una stipsi che va intesa non come indotta dai soli oppioidi ma solo esacerbata dagli stessi. Antidepressivi, anticonvulsivanti, antistaminici, diuretici, calcioantagonisti, antiemetici, sono tutti farmaci in grado di indurre stipsi. L'aggiunta di un oppioide può determinare un effetto sinergico nel rendere evidente una stipsi borderline o esacerbare quella già esistente. La presenza di talune comorbidità è un altro fattore amplificatore della stipsi. L'ipotiroidismo, o una stipsi cronica precedente che può essere legata a varie problematiche gastrointestinali possono essere anche esse substrato per una immediata espressione di una stipsi esacerbata dagli oppioidi. La situazione può essere

ancora più problematica in pazienti defedati e disidratati. È evidente come in questi pazienti è necessario lavorare non solo sugli analgesici e i lassativi ma innanzitutto sull'omeostasi generale.

La terapia

In una situazione in cui è altamente probabile l'insorgenza o l'esacerbazione della stipsi è necessario seguire una strategia precisa. È sufficiente lasciare al paziente la gestione della stipsi con farmaci da banco o con una dieta autogestita? Certamente no, considerando che una gestione empirica può essere in taluni casi anche molto controproducente e foriera di complicanze.

Sappiamo che idratazione e stile di vita da soli non bastano a prevenire una stipsi indotta da oppioidi, per la quale si sono creati importanti movimenti di opinione. Un gruppo di esperti europei propone una prima linea di trattamento con lassativi standard come agenti osmotici (macrogol) e stimolanti (bisacodyl, senna). I lassativi dovrebbero essere prescritti in terapia preventiva o per gestire l'evenienza di una stipsi emergente. Purtroppo in molti casi i lassativi non sono una misura sufficiente a gestire la OIC, il che è comprensibile considerando che essi non rappresentano un trattamento causale, non avendo alcuna azione sui recettori oppioidi nel sistema nervoso enterico. Il successo, negli anni scorsi, della combinazione di ossicodone-naloxone è stato legato proprio al fatto che per la prima volta si è avuto a disposizione un "bloccante" dei recettori oppioidi del plesso mienterico. Sicuramente questa associazione ha ridotto l'incidenza di OIC, ma ha il limite di una combinazione fissa e l'impossibilità di un antagonismo sui recettori con qualsiasi oppioide. Il metabolismo del naloxone nel primo passaggio epatico fa sì che l'effetto dello stesso non si eserciti a livello centrale, ma resti localizzato all'apparato digerente, evitando fenomeni di antagonismo dell'effetto antalgico. Più recentemente sono stati introdotti sul mercato i PAMORA (*Peripherally acting mu-opioid antagonists* – antagonisti dei recettori μ con azione periferica), che sono "semplicemente" molecole

capaci di bloccare i recettori μ del plesso mienterico, che è possibile combinare con tutti gli oppioidi che abbiano un'azione su questi recettori. I PAMORA sono oggi considerati farmaci di seconda linea per la OIC, dopo il fallimento di una terapia a base di lassativi. I PAMORA fino a oggi proposti sono stati il naltrexone, la naldemedina, il naloxegol. Si tratta di farmaci che hanno dimostrato la loro specificità ed efficacia in moltissimi studi, sia in pazienti oncologici che non oncologici, con effetti collaterali ridotti e a basso impatto sul paziente⁹. Tutti questi farmaci non sono indicati sotto i 18 anni di età. In Italia l'indicazione di naldemedina è il: "trattamento della stipsi indotta da oppioidi (Opioid-Induced Constipation, OIC) nei pazienti adulti che sono stati trattati in precedenza con un lassativo".

Il naltrexone, in dose standard di 12 mg, ha lo svantaggio di una somministrazione sottocutanea, non molto gradita a pazienti autosufficienti e in buone condizioni di salute generali. La naldemedina è proposta in compresse di 200 mcg che possono essere assunte indifferentemente dall'assunzione di cibo anche contemporaneamente ad altri lassativi, alla stessa ora tutti i giorni. Il naloxegol è proposto in compresse in due dosaggi, 12,5 e 25 mg, va assunto a stomaco vuoto 30 minuti prima o due ore dopo un pasto e non va assunto insieme ad altri lassativi. Mentre non vi sono studi prospettici di confronto tra i PAMORA, vi sono studi che dimostrano la loro efficacia in pazienti con dolore oncologico e non oncologico, con effetti positivi sulla stipsi e, conseguentemente, sulla qualità di vita. Da un'analisi secondaria su pazienti ultrasessantacinquenni non oncologici il profilo di efficacia e tollerabilità di naldemedina è risultato eccellente¹⁰. Attenzione deve essere posta con i PAMORA laddove vi sia il sospetto di subocclusione per neoplasie intestinali, quindi in fase avanzata, per il rischio di coliche addominali. Ciò non significa che i lassativi e i PAMORA non vanno utilizzati in pazienti con neoplasie gastrointestinali, ma solo che dobbiamo fare attenzione nei pazienti che possano presentare problematiche di subocclusione, cioè in fase molto avanzata di malattia. Uno studio osservazionale su

212 pazienti con neoplasie intestinali ha dimostrato che questi pazienti sono quelli che presentano il problema della OIC più frequentemente degli altri e, quindi, sono quelli in cui si deve fare prima prevenzione e trattamento con lassativi, perché se ne potranno giovare di più in termini di qualità di vita¹¹.

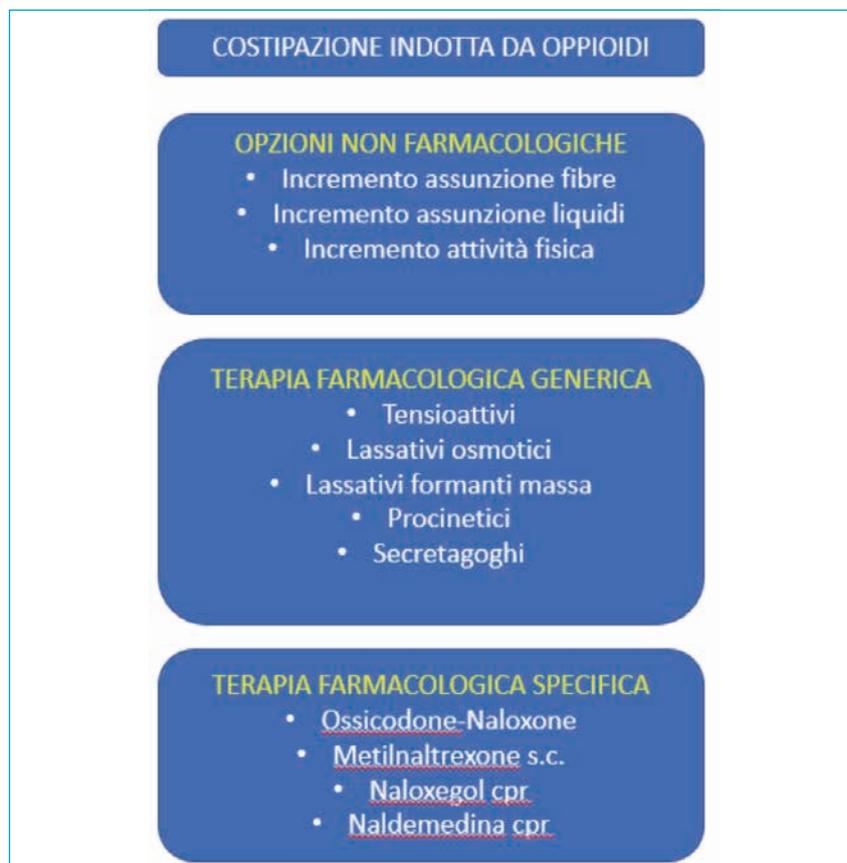
L'uso dei PAMORA permette di evitare la riduzione di dosaggio o la necessità di interrompere il trattamento con oppioidi e quindi di continuare ad avere i benefici sul dolore degli oppioidi. Una variazione della terapia del dolore a causa della stipsi potrebbe influire sulla qualità di vita dei pazienti, con conseguente aumento di ansia e depressione, cambiamento nelle attività della vita quotidiana, bassa autostima, sentimenti di imbarazzo, maggiori oneri economici (ad esempio, costi sanitari più elevati, visite mediche più frequenti, aumento spese mediche vive)¹². Non è inusuale, infatti, che

i pazienti arrivino a preferire il dolore alla stipsi ostinata.

È necessario sottolineare come il rapporto efficacia/effetti collaterali dei PAMORA è decisamente a favore della prima, poiché gli effetti collaterali sono decisamente di scarsa importanza. Tra essi il più impattante è la diarrea, la cui più bassa incidenza renderebbe la naldemedina il farmaco di scelta in virtù delle sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche diverse rispetto a metilnaltrexone e naloxegol¹³.

Va ricordato, peraltro, che spesso la OIC non è dose dipendente, per cui anche riducendo la dose di oppioide/die non è affatto certo che si ottenga una riduzione della stipsi. Idem per quanto attiene l'uso degli oppioidi deboli. Non è affatto dimostrato, infatti, che essi comportino meno frequentemente stipsi rispetto agli oppioidi forti¹⁴, ciò che oggi li mette in discussione nella loro collocazione nel secondo gradino della scala dell'OMS

FIGURA 2.
Opzioni terapeutiche nella OIC.



anche per quanto attiene gli effetti collaterali, dopo che, già alcuni anni orsono, ne è stata messa in discussione la stessa utilità rispetto a bassi dosaggi di oppioidi forti¹⁵.

Nella Figura 2 sono riportate le opzioni terapeutiche possibili per la gestione/prevenzione della OIC. Si ritiene che tale schema debba essere sempre tenuto in debita considerazione e, soprattutto, che già alla prima visita si abbia chiara la necessità di indagare la presenza di stipsi, la presenza di fattori predisponenti e se il paziente abbia già fatto uso di rimedi “aspecifici”, ciò che ci permetterà fin da subito di inquadrarlo come paziente a rischio di OIC. Nello stesso tempo è fondamentale che venga sensibilizzato a dichiarare l'eventuale insorgenza o peggioramento della stipsi e allo stesso modo tranquillizzato sulla possibilità di rimedi efficaci. Ciò al fine di favorire l'aderenza alla terapia con oppioidi, base essenziale per la gestione del dolore.

Oggi, grazie alla provata utilità ed efficacia, la prescrizione di metilnaltrexone, naloxegol e naldemedina a carico del SSN è possibile con la NOTA 90, che recita: “soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: terapia cronica e continuativa con oppiacei e resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)”.

Formazione ed educazione

È un aspetto non trascurabile in riferimento al tema trattato, e in Italia vi è certamente la giusta sensibilità al problema della OIC, testimoniata da numerosi studi e consensus multidisciplinari sull'argomento, che vede l'interazione di anestesisti-algologi, oncologi, gastroenterologi e palliativisti, con l'obiettivo di approfondire un tema ritenuto strategico per la corretta gestione dei pazienti¹⁶.

La legge 38/2010 ha posto l'accento sulla necessità di formazione e ricerca su dolore e cure palliative, ma l'obiettivo “analgesia” non può essere ottenuto sacrificando altri aspetti che sono fondamentali per evitare “sofferenze”. Purtroppo, non abbiamo a disposizione

farmaci analgesici privi di effetti collaterali ed è per questo che è doveroso prevenirli in maniera incisiva, considerando che abbiamo strumenti adeguati per farlo. Solo incrociando una terapia analgesica personalizzata multimodale con un'adeguata prevenzione/trattamento degli effetti collaterali dei farmaci si ottiene il meglio in termini di qualità di vita e di aderenza alla terapia dei pazienti. Ciò che manca è un'adeguata formazione dei sanitari verso questo approccio, che vede la fase di valutazione iniziale dei pazienti strategica rispetto al trattamento più opportuno da seguire. In passato sono stati necessari investimenti importanti per trasmettere alla comunità scientifica che il dolore va trattato sulla base della sua fisiopatologia, e quindi non tutti i dolori sono uguali, ma esiste un dolore nocicettivo, uno neuropatico, uno nociplastico. Altre energie sono state spese per trasmettere la necessità di identificare una entità come il *Breakthrough Cancer Pain*. Quelle energie non sono state spese inutilmente, perché in effetti rispetto ad alcuni anni fa la sensibilità e l'approccio al dolore sono cambiati. Oggi vi è un interesse molto maggiore sia da parte del medico di medicina generale che da parte di specialisti.

Conclusioni

Nella medicina del dolore è necessario prendere atto della necessità di una valu-

tazione globale del paziente e considerare che l'obiettivo non è la mera riduzione del dolore ma il miglioramento della funzione e, conseguentemente, della qualità di vita. La OIC, stante la mancanza di alternative agli oppioidi per una gestione efficace del dolore, è un problema frequente e mal tollerato dai pazienti, a differenza di altri. È quindi evidente, avendo oggi a disposizione farmaci che agiscono sulla causa, la necessità di un'attenta valutazione del paziente e un altrettanto attenta definizione del percorso terapeutico.

Bibliografia

- 1 Cascella M, Vittori A, Miceli L, et al. Italian publications on Pain Medicine, in 2018. *Minerva Anestesiol* 2020 Aug 5. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.15008-9>
- 2 Chamie K, Golla V, Lenis AT, et al. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists in the management of postoperative ileus: a clinical review. *J Gastrointest Surg* 2020 Aug 10. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04671-x>
- 3 Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag* 2009;5:145-51
- 4 D. Alvaro, A. T. Caraceni, F. Coluzzi, et al. What to do and what not to do in the management of opioid-induced constipation: a choosing wisely report. *Pain Ther* 2020 Sep 17. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00195-z>

Messaggi chiave

1. La costipazione indotta da oppioidi (OIC) è una entità nosologica oggi scientificamente riconosciuta.
2. La valutazione del paziente affetto da dolore cronico severo oggi non può prescindere, nella maggior parte dei casi, dall'uso degli oppioidi, che presentano effetti collaterali farmaco-dipendenti e paziente-dipendenti.
3. La stipsi rappresenta una forte criticità ai fini dell'aderenza dei pazienti alla terapia con oppioidi.
4. La prevenzione/trattamento della OIC è oggi possibile con farmaci specifici ad azione diretta sul recettore μ (PAMORA).
5. La modifica della NOTA 90 che sancisce la rimborsabilità dei PAMORA da parte del SSN rende ragione della loro importanza nell'ambito della medicina del dolore e dell'importanza di un loro uso appropriato.

- 5 Rauck RL, Jason Hong K-S, North J. Opioid-Induced constipation survey in patients with chronic noncancer Pain. *Pain Pract* 2017;17:329-35.
- 6 O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990;300:439-40.
- 7 Ducrotté P, Caussé C. The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin* 2012;28:457-66.
- 8 Bouchoucha M, Fysekidis M, Deutsch D, et al. Biopsychosocial model and perceived constipation severity according to the constipation phenotype. *Dig Dis Sci* 2020 Oct 19. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06654-z>
- 9 Pergolizzi Jr JV, Christo PJ, LeQuang JA, et al. The Use of Peripheral μ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: an update on their efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:1009-25
- 10 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.
- 11 Harada T, Imai H, Fumita S, et al. Opioid-induced constipation in patients with cancer pain in Japan (OIC-J study): a post hoc subgroup analysis of patients with gastrointestinal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020 Oct 17. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01790-y>
- 12 Argoff CE. Opioid-induced constipation: a review of health-related quality of life, patient burden, practical clinical considerations, and the impact of peripherally acting μ -opioid receptor antagonists. *Clin J Pain* 2020;36:716-22.
- 13 Kanemasa T, Koike K, Takase K, et al. Pharmacological profile of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist: comparison with naloxone and naloxegol. *J Pharmacol Exp Ther* 2020;373:438-44.
- 14 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.
- 15 Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
- 16 Rossi M, Casale G, Badiali D, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: suggestions from a multidisciplinary expert Board. *Support Care Cancer* 2019;27:4083-90.