

La gestione della costipazione indotta dagli oppioidi: il paradigma della qualità delle cure

Franco Marinangeli¹, Marco Cascella², Alessandro Vittori³, Emiliano Petrucci⁴

¹ Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente; ² Division of Anesthesia and Pain Medicine, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli; ³ Dipartimento DEA, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴ UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore e Cure Palliative, Ospedale San Salvatore, ASL 1 Abruzzo

Gli oppioidi rappresentano indiscutibilmente uno dei punti cardine della medicina del dolore. Si può o meno concordare, ma se è vero come è vero che oggi più che mai è necessario praticare una medicina basata sull'evidenza, è altrettanto vero che non si può non considerare il ruolo di primo piano degli oppioidi nella strategia terapeutica.

In Italia, la formazione e la ricerca sul dolore, specialmente dopo la promulgazione della legge 38/2010, sono state molto valorizzate e questo ha permesso di costruire percorsi assistenziali garantiti dal punto di vista dell'appropriatezza prescrittiva.

È assai difficile imbattersi in pazienti trattati impropriamente con oppioidi. Più spesso ci si imbatte in pazienti che potrebbero giovare e invece continuano a subire gli effetti disabilitanti del dolore.

Un deterrente alla prescrizione degli oppioidi è legato alla necessità di monitorizzare i pazienti, non tanto per la potenziale entità di effetti collaterali, poiché oggi sappiamo che non vi è pericolo di effetti collaterali severi, quanto per il fatto che alcuni di essi possono essere causa di scarsa aderenza e, quindi, di interruzione "consapevole" della terapia. In sostanza, alcuni pazienti preferiscono sopportare il dolore laddove gli effetti collaterali degli oppioidi siano insostenibili.

La sonnolenza, la nausea, il vomito, la confusione mentale, le allucinazioni e la stipsi rappresentano gli eventi più frequenti, ma mentre per tutti vi è tolleranza, la stipsi, purtroppo, se insorta o peggiorata al momento dell'inizio del trattamento terapeutico certamente non andrà a diminuire nel proseguo. A ciò si aggiunge il fatto che molti pazienti, soprattutto gli anziani, presentano frequentemente il problema della stipsi, che con l'uso degli oppioidi non può che peggiorare. Le strategie, in passato, erano quelle della ricerca di un oppioide meglio tollerato (è noto, infatti, che gli oppioidi non sono tutti uguali, ma che presentano differenze soggettive in termini di efficacia e tollerabilità). Un aspetto importante, per evitare di minare l'alleanza terapeutica, è quello di un monitoraggio stretto del paziente specialmente nei primi giorni di trattamento, così come quello di dare adeguate informazioni prima dell'inizio della terapia con oppioidi su come affrontare gli eventuali effetti collaterali.

La pandemia COVID ha stimolato la ricerca di soluzioni alternative alla classica visita ambulatoriale per favorire una stretta valutazione delle condizioni del paziente, importante non solo per verificare l'insorgenza di effetti collaterali alla terapia, ma anche per titolare adeguatamente gli oppioidi ed

evidenziare aspetti qualitativi del dolore fondamentali per impostare una corretta strategia terapeutica (ad es. la presenza di *breakthrough cancer pain*). La telemedicina e il telemonitoraggio, sperimentate anche in Italia, sono metodiche strategiche per la valutazione del dolore e delle condizioni globali del paziente. Certamente favoriranno in futuro trattamenti terapeutici più "sartoriali" e, in generale, maggiore soddisfazione da parte degli utenti¹.

Se è vero, come è vero, che gli indicatori di soddisfazione dei pazienti sono poco standardizzabili in quanto molto soggettivi, vi sono condizioni cliniche che oggettivamente inficiano la qualità di vita. Tra esse la stipsi è l'effetto indesiderato percepito in maniera più negativa da parte dei pazienti, e purtroppo è da considerarsi non un effetto collaterale ma un effetto diretto degli oppioidi per un'azione "recettoriale", quindi fisiologica, e pertanto altamente prevedibile. L'azione degli oppioidi sui recettori μ dell'apparato gastrointestinale si esplica sia in termini di rallentamento della motilità che di riduzione delle secrezioni (Fig. 1). La qualità di vita ne è inficiata irrimediabilmente (Fig. 2) sia in pazienti oncologici che non oncologici².

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

How to cite: Marinangeli F, Cascella M, Vittori A, et al. La gestione della costipazione indotta dagli oppioidi: il paradigma della qualità delle cure. Rivista SIMG 2021;28(5):38-42.

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



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

FIGURA 1.

Effetti recettoriali degli oppioidi sul sistema gastrointestinale.

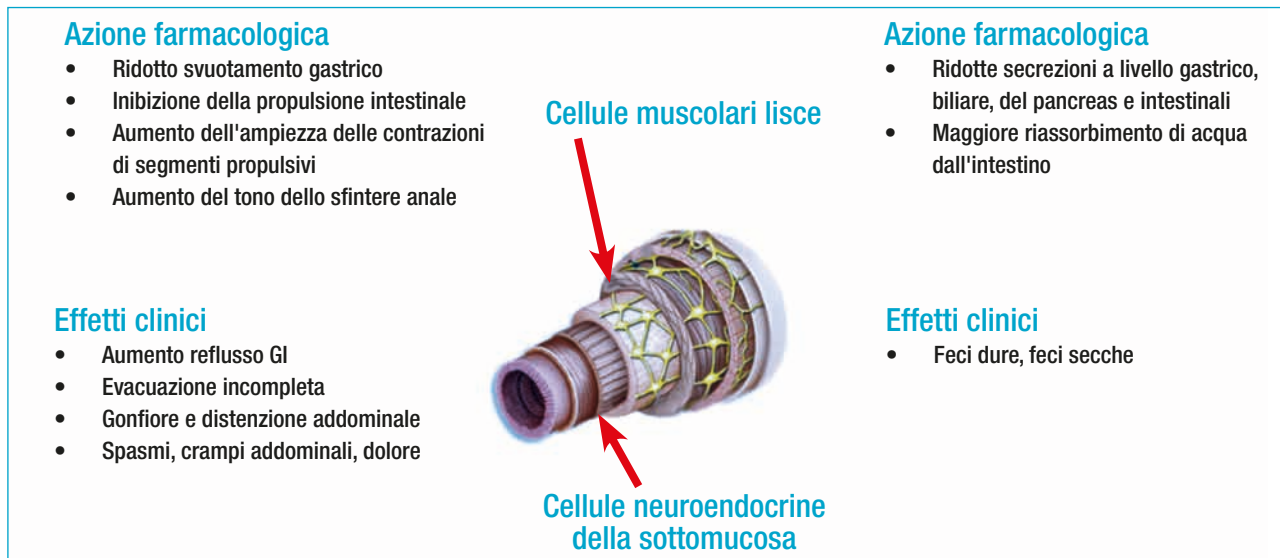
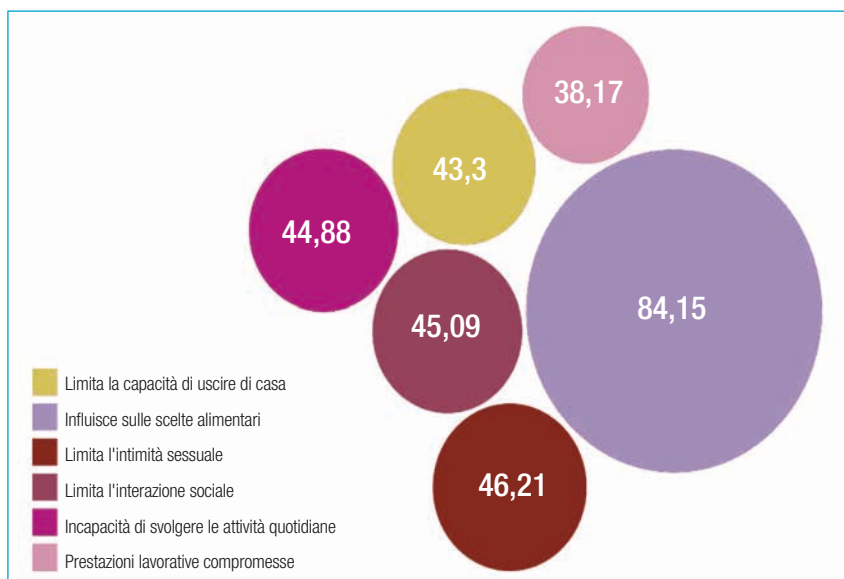


FIGURA 2.

Sondaggio online su pazienti con dolore cronico trattati con oppioidi: "Come l'OIC influenza la qualità della vita?"².



Indagine conoscitiva sull'impatto della costipazione indotta dagli oppioidi su una popolazione selezionata

Al fine di comprendere l'impatto della stipsi indotta dagli oppioidi sulla vita dei pazienti, è stata condotta un'indagine su un campio-

ne di 597 pazienti affetti da dolore cronico, dei quali 150 oncologici e i restanti non oncologici. Sono stati valutati pazienti che assumevano morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, idromorfone, metadone, tapentadolo, tramadolo e codeina, cioè tutti gli oppioidi attualmente utilizzati per il trattamento del dolore cronico e disponibili

anche in Italia. Sono stati considerati, quindi, sia gli oppioidi forti che i deboli, partendo dal presupposto che se da una parte vi è differenza in termini di efficacia tra essi, non così per gli effetti collaterali, che sono equiparabili per entità e tipologia. Dato questo già dimostrato in letteratura.

Ai pazienti non è stato chiesto quale oppioide assumessero, poiché non era questo l'obiettivo dello studio, ma quello di valutare in generale l'impatto dell'oppioide sulla funzione dell'apparato digerente.

L'indagine è stata effettuata online da un organismo indipendente inglese, che invitava i pazienti a rispondere ad alcuni quesiti. Il sistema informatico è stato strutturato per rispondere alla normativa sulla privacy, ma nello stesso tempo era caratterizzato da un alto profilo di affidabilità. Gli utenti venivano continuamente controllati e, laddove ritenuti inaffidabili sulla base di risposte anomale, per incompletezza delle stesse o per tempestività di risposta anomala, erano eliminati dallo studio. La selezione per l'inclusione nell'indagine è stata fatta sulla base di un breve questionario introduttivo comprendente dati demografici, presenza di dolore, farmaci oppioidi assunti. Sono stati considerati eleggibili i pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica, osteoartrite, dolore articolare, mal di schiena o dolore da

FIGURA 3.
Bristol Stool Scale.



cancro in trattamento con oppioidi deboli o forti. I criteri per definire la presenza di costipazione indotta dagli oppioidi (OIC) erano i seguenti: stipsi al momento di iniziare, modificare o incrementare la terapia a base di oppioidi e, in alternativa, o meno di due evacuazioni o tipologia di feci 1 o 2 della *Bristol Stool Scale* (Fig. 3) nel corso della settimana precedente. Lo studio è stato condotto nel rispetto della normativa della privacy e non è stato sottoposto al comitato etico in quanto non rientra tra le tipologie di indagini che richiedano autorizzazione, mentre è stata richiesta ai pazienti la sottoscrizione di un consenso informato per la garanzia di comprensione dell'indagine e per autorizzare la pubblicazione dei dati. Il questionario proposto andava a valutare 5 aspetti principali: qualità di vita e impatto del dolore con l'uso di un questionario (PROMIS) che valuta lo stato di salute fisico, mentale e sociale ³, presenza della costipazione indotta dagli oppioidi (questionario PAC-SYM) e impatto dello stesso sulla qualità di vita (PAC-QOL) ⁴, fattori di rischio per la costipazione indotta dagli oppioidi, gestione degli oppioidi (e quindi aderenza alla terapia) in riferimento alla costipazione

indotta dagli stessi, soddisfazione rispetto alla cura proposta per la soluzione della costipazione indotta dagli oppioidi.

Risultati dello studio

Cinquecentonovantasette (n = 597) pazienti hanno completato il questionario online, 150 (25,1%) affetti da dolore da cancro e 447 (78,9%) da dolore non da cancro. Duecentouno pazienti (33,7%) non hanno riferito costipazione indotta dagli oppioidi, mentre 396 di essi (66,3%) hanno lamentato tale problema. Il 78% dei pazienti aveva meno di 60 anni, in trattamento con oppioidi da meno di un anno nel 39% e maggiore di 3 anni nel 26% dei casi.

Qualità di vita e impatto del dolore

I pazienti affetti da dolore da cancro hanno riportato punteggi globali relativi allo stato fisico e mentale inferiori rispetto ai pazienti non oncologici. La presenza di costipazione non è risultata avere un impatto sullo stato fisico, ma lo aveva su quello mentale. Il dolore interferiva sulla qualità di vita in

maniera maggiore quando era contestualmente presente stipsi. L'impatto della stipsi sulla qualità di vita è risultato maggiore nei pazienti affetti da cancro rispetto a quelli non oncologici. In particolare, la presenza contemporanea (associazione) di stipsi grave o molto grave e dolore è risultata maggiormente presente nei pazienti oncologici rispetto ai non oncologici (25% vs 19%), laddove i sintomi legati ai problemi intestinali erano prevalenti nei pazienti non oncologici (16% vs 6%).

Fattori di rischio per la costipazione indotta dagli oppioidi

L'età più giovanile e un minor periodo di trattamento con oppioidi risultavano caratterizzati da un impatto maggiore della costipazione sulla qualità di vita e i sintomi specifici di costipazione indotta da oppioidi (evacuazioni dolorose, dolore addominale, evacuazioni incomplete, gonfiore addominale, difficoltà all'evacuazione) sono risultati correlati, allo stesso modo, con una qualità di vita più scadente. In riferimento a tali parametri non si sono rilevate differenze tra pazienti oncologici e non oncologici.

Oppioidi e gestione della costipazione

I lassativi risultavano molto più utilizzati dai pazienti oncologici rispetto ai non oncologici (65% vs 34%). I pazienti non oncologici hanno riferito che i metodi più comuni per gestire la stipsi erano rappresentati dalla maggiore assunzione di liquidi e dal cambio di dieta. Tra i pazienti non oncologici, il 41% si dichiarava soddisfatto della gestione della stipsi. Il 22% era insoddisfatto e il 37% non era né soddisfatto né insoddisfatto. I pazienti affetti da cancro che si dichiaravano insoddisfatti per la gestione della stipsi sono stati invece il 34%. La differenza è risultata quindi sostanziale. La costipazione è risultata molto impattante sull'aderenza alla terapia con oppioidi. Nel 67% dei pazienti oncologici e nel 45% dei pazienti affetti da dolore non oncologico c'è stato un condizionamento della terapia con oppioidi più o meno importante (dal saltare

occasionalmente una dose di oppioidi alla completa modifica della terapia).

Il 61% dei pazienti oncologici ha affermato che la gestione del dolore risultava meno efficace da quando si era manifestata la stipsi. Lo stesso problema è stato riportato nel 28% dei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico.

Più della metà di questi ultimi hanno dichiarato di aver interrotto la terapia con oppioidi a causa della stipsi rispetto al solo 6% dei pazienti oncologici. In questi ultimi si evidenziavano, comunque, una serie di strategie finalizzate a ridurre la stipsi, che andavano nella maggior parte dei casi dal salto di una o più dosi di oppioide (30%) a una breve interruzione della terapia (30%), alla riduzione del dosaggio e della frequenza di assunzione dei farmaci (27%).

La stipsi è stata oggetto di discussione con il medico nel 48% dei pazienti non oncologici e nel 73% degli oncologici. Ne è seguita una prescrizione di farmaci per porre rimedio al problema nel 30% dei pazienti non oncologici e nel 41% di quelli oncologici.

Soddisfazione per il percorso di cura

Il 37% dei pazienti con dolore da cancro e il 24% di quelli non da cancro hanno espresso vari gradi di insoddisfazione per la gestione della costipazione indotta dagli oppioidi. Globalmente, i pazienti più soddisfatti erano quelli che avevano potuto parlare del loro problema con il proprio medico curante (45% di soddisfatti tra di loro vs il 17% di soddisfatti tra coloro che non avevano avuto alcun contatto con il curante). Pazienti che non erano stati avvertiti in occasione della prima prescrizione di oppioidi della possibilità di costipazione sono andati maggiormente incontro a modifiche della terapia (71% rispetto al 59% di coloro che, invece, erano stati avvertiti del possibile effetto collaterale). Il 50% di coloro che erano stati avvertiti del possibile effetto collaterale si dichiaravano soddisfatti del loro medico curante, solo il 25% di coloro che non erano stati avvertiti si dichiaravano soddisfatti del curante. Al momento della seconda prescrizione la situazione non risultava sostanzialmente diversa. Il 72% dei pazienti non avvertiti e il 56% di coloro che

erano stati avvertiti andavano a modificare il regime terapeutico con oppioidi.

Considerazioni derivanti dall'indagine conoscitiva

La costipazione indotta dagli oppioidi ha un impatto indiscutibile sulla qualità di vita dei pazienti. Si tratta di un impatto negativo dal punto di vista psicologico ancora prima che fisico. Esso si è rivelato particolarmente gravoso nei pazienti oncologici e non vi sono state differenze tra oppioidi forti o deboli, dimostrando ciò che l'assunzione di oppioidi deboli non comporta meno effetti collaterali. Questo rappresenta una conferma rispetto a studi precedenti e deve far riflettere anche in termini di strategia terapeutica per la gestione del dolore e sulla scelta degli analgesici da utilizzare⁵.

La mancanza di differenze in termini di effetti collaterali tra oppioidi forti e deboli (la costipazione ne è l'esempio) e l'idea, oggi prevalente rispetto al passato, di proporre terapie "sartoriali" basate sulla fisiopatologia del dolore piuttosto che sull'entità dello stesso, deve far riflettere sull'opportunità di rivalutare l'attualità della scala a 3 gradini proposta nel 1986 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)⁶.

Andresen et al. hanno dimostrato che anche per quanto attiene l'impatto psicologico della costipazione indotta dagli oppioidi non vi è differenza tra pazienti trattati con oppioidi forti e deboli⁷.

La presente indagine ha "misurato" anche il grado insoddisfazione con l'uso di lassativi o cambio di dieta ai fini della costipazione. Sebbene si tratti di misure educative e terapeutiche utili, si dimostrano spesso da sole inefficaci.

Un aspetto trattato nell'indagine, che si ritiene di grande importanza e attualità, è quello della comunicazione medico curante-paziente. A tal proposito è stata espressa dai pazienti una certa insoddisfazione. La stessa aderenza alla terapia ha risentito del mancato avvertimento alla prima visita e alle visite successive della possibilità di stipsi con l'uso degli oppioidi. Quasi il doppio dei pazienti oncologici usava lassativi rispetto ai non oncologici e circa la metà di essi ha dichiarato di aver modificato lo schema terapeutico

degli oppioidi a causa della costipazione. Il maggior impatto della costipazione sul paziente oncologico è legato a vari aspetti, non ultimo l'uso più frequente di altri farmaci che interferiscono anch'essi sulla funzione dell'apparato gastrointestinale e le condizioni generali normalmente più scadenti (disidratazione, malnutrizione ecc.).

Probabilmente i risultati delle differenze di percezione del problema da parte della popolazione di pazienti oncologici (più sensibile da un punto di vista psicologico) e non oncologici e l'insoddisfazione dei pazienti per la scarsa disponibilità del medico ad approfondire l'anamnesi deve farci anche riflettere sulla necessità di coinvolgere nelle valutazioni altre figure professionali, come lo psicologo, il terapeuta della riabilitazione e lo stesso caregiver. In sostanza, è necessario attivare più canali di monitoraggio e utilizzare strumenti standard di screening per poi attuare terapie più mirate.

Pazienti affetti da costipazione indotta da oppioidi presentano comprensibilmente con maggiore frequenza dolori addominali moderati-severi, scarsa soddisfazione con i lassativi e qualità di vita scadente⁸. Problematiche come il gonfiore addominale hanno di per sé un impatto diretto sulla qualità di vita⁹.

I lassativi non sono una misura sufficiente a migliorare la qualità di vita. Un'indagine su 19.000 pazienti ha evidenziato un aspetto assai interessante, cioè il fatto che non vi è differenza in termini di qualità di vita tra pazienti in trattamento con oppioidi forti e deboli, e che 1/5 dei pazienti è insoddisfatto del trattamento della costipazione indotta dagli oppioidi⁷. Il dato è in linea con quanto riportato sopra a proposito dell'impatto di oppioidi forti e deboli sugli effetti collaterali, praticamente sovrapponibili.

La presente indagine ha dimostrato che non vi sono, inoltre, differenze tra oppioidi forti e deboli in termini di qualità di vita nei pazienti affetti da dolore da cancro e non da cancro. Aspetto molto importante, circa la metà dei pazienti non ha avuto la possibilità di un confronto con il medico curante riguardo la costipazione. Ciò che poi evidentemente ha condizionato in maniera importante l'aderenza alla terapia, come dimostrato anche da altri studi¹⁰. Il problema di un'insuffi-

ciente valutazione da parte del curante e di un'insufficiente interazione medico-paziente in riferimento al problema della stipsi è probabilmente legato al fatto che i medici non hanno una reale percezione dell'impatto della stipsi sulla qualità di vita dei pazienti e della terapia con oppioidi sulla stipsi¹¹ e sono molto più presi dalla gestione del dolore che della stipsi da essi indotti¹². Il problema del tempo a disposizione per la visita impatta indiscutibilmente sui necessari approfondimenti per la definizione di una adeguata terapia.

In pratica, i pazienti hanno evidenziato, nella presente indagine, una scarsa capacità di comunicazione medico-paziente, tema su cui è necessario lavorare. Ma, come dice una bellissima espressione della legge 219 del 2017 sulle disposizioni anticipate di trattamento, "il tempo di comunicazione è tempo di cura", e su questo sia gli amministratori che i medici dovrebbero riflettere. Il tempo del medico da dedicare al paziente non può e non deve essere standardizzato, specialmente per alcune tipologie di malati. Il problema della costipazione indotta dagli oppioidi, peraltro, rispecchia altre situazioni che sono poco attenzionate dai clinici, come può essere ad esempio il *breakthrough cancer pain*. La mancanza di attenta valutazione porta al sottotrattamento e il sottotrattamento porta al fallimento terapeutico.

Nel caso della costipazione, un consenso di esperti ha proposto uno schema terapeutico a gradini¹³. Una volta accertata la diagnosi di stipsi indotta dagli oppioidi, legata indifferentemente all'inizio di terapia con oppioidi, all'incremento della stessa o

al cambio di oppioidi, i lassativi dovrebbero rappresentare la prima linea di trattamento, laddove i PAMORA (*Peripheral Acting μ -Opioid Receptor Antagonists* – cioè gli unici farmaci specifici per la gestione di questa problematica, che agiscono bloccando i recettori degli oppioidi a livello del sistema gastrointestinale) o l'uso di antagonisti oppioidi alternativi dovrebbero essere prescritti come seconda linea. Lo stesso gruppo di esperti ha sottolineato che la carenza di attenzione riguardo la costipazione indotta di oppioidi rappresenta la principale barriera all'adeguata gestione del dolore, a conferma di quanto sopra esposto. La valutazione del gruppo è stata fatta su un campione consistente in solo il 25% di pazienti oncologici, ma questo non condiziona le risultanze di una discussione assolutamente condivisibile. Il problema prioritario da affrontare nell'ambito della gestione del dolore è la valutazione attenta del paziente alla prima visita e alle visite successive. Visite approfondite e frequenza delle stesse sono alla base dell'efficacia e dell'aderenza alla terapia del dolore prescritta. In questo senso, e in generale per assicurare la continuità terapeutica, la tele-visita e il telemonitoraggio in futuro potranno essere di estremo aiuto¹.

Una corretta gestione della costipazione indotta dagli oppioidi, così come degli altri problemi potenzialmente legati alla terapia con oppioidi, è fondamentale laddove si voglia garantire ai pazienti una qualità di vita almeno accettabile, stante il fatto che oggi la terapia del dolore, nella maggior parte dei casi, non può prescindere dall'uso degli

oppioidi stessi. In questo senso la corretta gestione/prevenzione della stipsi sarebbe anche un grande passo in avanti in termini di applicazione della legge 38/2010.

Bibliografia

- Marinangeli F, Giarratano A, Petrini F. Managing chronic pain patients at the time of COVID-19 pandemic. *Min Anestesiol* 2020;86:797-799.
- Rauck RL. Opioid-induced constipation survey in patients with chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2017;17:329-335.
- PROMIS. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>
- Mapi Research Trust. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipationsymptoms>
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-416.
- Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, et al. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Update* 2005;13:1-4.
- 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. *Un Eur Gastroenterol J* 2018;6:1254-1266.
- Christensen HN, Olsson U, From J, et al. Opioid induced constipation, use of laxatives, and healthrelated quality of life. *Scand J Pain* 2016;11:104-110.
- 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;18:1932-1940.
- Vallerand AH, Hendry S, Baldys E, et al. Analysis of patient-provider interactions regarding the burden and treatment of opioid-induced constipation in adults with chronic noncancer pain. *Pain Med* 2019;20:889-896.
- LoCasale RJ, Datto C, Margolis MK, et al. Satisfaction with therapy among patients with chronic noncancer pain with opioid-induced constipation. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:246-253.
- Keller MS, Jusufagic A, Spiegel BMR. Patient and provider differences in the treatment of opioid-induced constipation: a qualitative study. *BMC Gastroenterol* 2019;19:182.
- Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J* 2019;7:7-20.

Messaggi chiave

- La costipazione indotta dagli oppioidi (*Opioid Induced Constipation*, OIC) impatta in maniera importante la qualità di vita dei pazienti.
- È fondamentale valutare la OIC ogni qualvolta si voglia iniziare o modificare una terapia a base di oppioidi.
- Non vi è sostanziale differenza tra oppioidi forti e deboli in termini di incidenza di OIC.
- Al fine di gestire/migliorare la OIC oggi è possibile utilizzare i PAMORA (*Peripheral Acting μ -Opioid Receptor Agonists*), che agiscono in maniera causale, bloccando direttamente i recettori oppioidi a livello gastro-intestinale e impedendo l'azione su di essi degli oppioidi senza condizionarne l'effetto analgesico centrale.