



# Cinque cose da sapere su... la stipsi da oppioidi

## Five things to know about... opioid-induced constipation

Elena Maria Cimbalo[1], Alessandro Sigismondi[1]
[1]SIMG Perugia

**Conflitto di interessi**
Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:**
Cinque cose da sapere su... la stipsi da oppioidi 33 (04): 54-56.

© Copyright by Società Italiana dei Medici 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

### INTRODUZIONE

La stipsi indotta da oppioidi (OIC: *opiod induced costipation*) è una delle complicanze più frequenti e persistenti della terapia analgesica[1-4]. Presente sia nel dolore cronico non oncologico sia in quello oncologico, compromette la qualità di vita, riduce l'aderenza alla terapia e spinge spesso il paziente a ridurre o sospendere autonomamente il trattamento, compromettendo il controllo del dolore[3]. Si stima sia presente tra il 51 e l'87% dei pazienti in trattamento per dolore associato a cancro che nel 41-57% dei pazienti con dolore non oncologico[8-9].
A differenza di nausea o sedazione, la stipsi non sviluppa tolleranza nel tempo. Nella pratica della Medicina Generale, la sua prevenzione e il suo trattamento devono quindi essere considerati parte integrante della prescrizione dell'oppioide.

### 1 • FISIOPATOLOGIA SPECIFICA: "NON È UNA SEMPLICE STIPSI"

La OIC non coincide con la comune stipsi funzionale. È una condizione iatrogena che interessa il 40–80% dei pazienti trattati con oppioidi ed è causata dal legame dei farmaci con i recettori μ-oppioidi del sistema nervoso enterico e conseguente attivazione[4]. Questo legame riduce la motilità propulsiva intestinale, aumenta il tono segmentario, rallenta il transito e incrementa l'assorbimento di acqua, producendo feci dure e una evacuazione difficoltosa.
Sul piano clinico la OIC si manifesta con riduzione della frequenza evacuativa, feci dure, sforzo evacuativo, sensazione di evacuazione incompleta, gonfiore addominale e talvolta dolore addominale[6].
Poiché il meccanismo è periferico e recettoriale, i comuni lassativi risultano spesso inefficaci. Secondo i criteri Roma V, la OIC è definita dall'insorgenza o dal peggioramento della stipsi in stretta relazione temporale con l'inizio o la modifica della terapia oppioide[7]. La diagnosi è clinica e anamnestica, fondamentale nel paziente anziano o poli-terapizzato per distinguere la OIC da forme preesistenti.

### 2 • PREVENIRE LA STIPSI GIÀ AL MOMENTO DELLA PRESCRIZIONE DELL'OPPIOIDE

La OIC deve essere prevenuta e non trattata solo quando diventa severa. Nonostante la sua prevedibilità, meno della metà dei pazienti riceve un intervento efficace. La comparsa del disturbo è legata all'effetto farmacologico ma è amplificata da fattori quali disidratazione, immobilità, comorbidità e politerapie. All'avvio di un trattamento continuativo con oppioide è doveroso informare il paziente e impostare una strategia preventiva. L'obiettivo è mantenere/ripristinare una funzione intestinale accettabile, riducendo il *discomfort* addominale e preservando la qualità di vita[2]. Una gestione precoce contribuisce a prevenire altri sintomi correlati e deve accompagnare fin dall'inizio la terapia analgesica[9].
Poiché molti pazienti non riferiscono spontaneamente il problema, il medico deve indagare attivamente la funzione dell'alvo. Le misure generali (idratazione, mobilità, revisione dei farmaci concomitanti) sono il primo livello di intervento. L'aumento indiscriminato di fibre va però evitato: nei pazienti con transito molto rallentato o ipomobilità, un eccesso di fibre può peggiorare il gonfiore e il dolore addominale, richiedendo un approccio personalizzato.

### 3 • TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA: I LASSATIVI TRADIZIONALI

I lassativi tradizionali rappresentano il primo approccio terapeutico alla OIC. Le linee guida dell'*American Gastroenterological Association* (AGA) li indicano come prima scelta, riservando le molecole a bersaglio recettoriale ai casi refrattari[2]. I farmaci più utilizzati sono gli osmotici (es. macrogol o lattulosio) e gli stimolanti (es. bisacodile o senna), da soli o in associazione.
Gli osmotici sono da preferire in caso di feci dure e secche, mentre gli stimolanti aiutano in presenza di marcato rallentamento del transito e sforzo evacuativo. Le Linee Guida tuttavia sottolineano che, indipendentemente dalla scelta del lassativo, l'obiettivo è raggiungere evacuazioni regolari, non dolorose e soddisfacenti.

Va sottolineato tuttavia che i lassativi tradizionali agiscono solo a valle (contrastando la disidratazione fecale) senza correggere il meccanismo recettoriale primario della OIC e potrebbero orientare il clinico a un rapido passaggio verso altre molecole per alleviare il *discomfort* del paziente. Tuttavia, prima di decretare il fallimento terapeutico, il MMG deve verificare l'aderenza, i dosaggi, l'idratazione e l'eventuale presenza di fecaloma. È opportuno, pertanto, programmare un *follow-up* precoce per monitorare non solo la frequenza ma anche i sintomi associati.

## 4 • PAMORA SE LA RISPOSTA AI LASSATIVI TRADIZIONALI È INADEGUATA

Quando la stipsi persiste nonostante un uso congruo dei lassativi tradizionali, è necessario passare a una terapia fisiopatologicamente mirata con i PAMORA (*Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists*)[1]. Queste molecole (naloxegol, naldemedina) antagonizzano selettivamente il legame della molecola oppioide con i recettori μ periferici del tratto gastrointestinale. Grazie alla loro scarsa o nulla penetrazione nel sistema nervoso centrale, ripristinano la funzione intestinale senza compromettere l'efficacia dell'analgesia sistemica.

L'efficacia di naldemedina e naloxegol è ampiamente documentata da trial clinici internazionali sia nel dolore cronico non oncologico sia in quello oncologico[5].

Il loro inserimento va considerato quando permangono sintomi rilevanti (sforzo, gonfiore, ricorso a terapie di salvataggio) dopo una prima linea tradizionale. La naldemedina viene somministrata alla dose di 0,2 mg per via orale una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, mentre il naloxegol è raccomandato alla dose di 25 mg per via orale una volta al giorno, preferibilmente al mattino a digiuno (almeno 30 minuti prima del primo pasto o 2 ore dopo), con possibilità di riduzione a 12,5 mg/die in caso di intolleranza o quando clinicamente indicato.

Per l'impiego specifico della naldemedina nella stipsi indotta da oppioidi si rimanda all'approfondimento specialistico del Prof. Fornasari *"Approccio farmacologico al trattamento della stipsi indotta da oppioidi: focus su naldemedina"*[9].

In Italia, la rimborsabilità dei PAMORA da parte del SSN (Nota AIFA 90) è prevista per i pazienti con OIC (criteri Roma IV) in terapia cronica con oppioidi che mostrino resistenza ad almeno due lassativi (di cui uno osmotico) somministrati per almeno

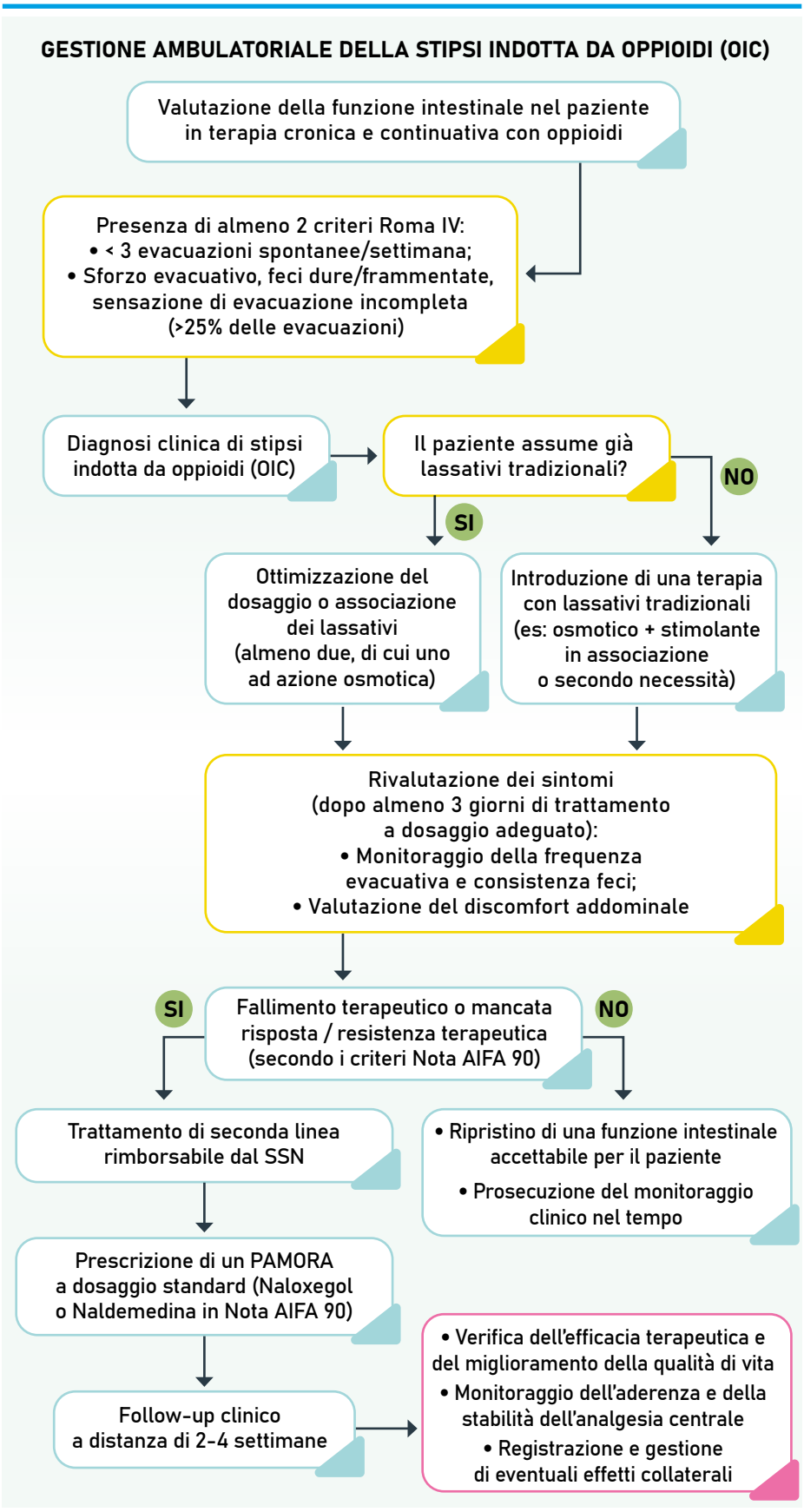


**Figura 1 - Algoritmo di gestione clinica ambulatoriale del paziente con stipsi da oppioidi**

tre giorni a dosaggio adeguato (**Figura 1**). La Nota 90 pertanto definisce chiaramente il loro ruolo come seconda linea terapeutica mirata.

## 5 • MONITORAGGIO, DIAGNOSI DIFFERENZIALE E SEGNALI DI ALLARME

Di fronte a modificazioni dell'alvo in un paziente che assume oppioidi, il MMG deve escludere cause alternative o concomitanti: stipsi cronica preesistente, neoplasie del colon-retto, fecaloma, patologie neurologiche o metaboliche e l'uso di altri farmaci inducenti stipsi (anticolinergici, calcio-antagonisti, ferro).

Il rapporto temporale con l'oppioide guida l'anamnesi, ma non sostituisce la valutazione clinica globale. Accanto al trattamento farmacologico, rimangono fondamentali gli interventi non farmacologici, quali un'adeguata idratazione, una dieta ricca di fibre quando tollerata, il mantenimento di una regolare attività fisica e il rispetto del fisiologico ritmo dell'alvo, dedicando il tempo necessario all'evacuazione e favorendo il corretto sincronismo con il ritmo circadiano. Un ruolo importante è inoltre svolto dal *caregiver*, che deve essere adeguatamente informato e coinvolto nel monitoraggio della funzione intestinale, nell'aderenza alle prescrizioni terapeutiche e nell'identificazione precoce di eventuali segni di allarme[10].

Massima attenzione va posta ai segnali di allarme (*red flags*): dolore addominale severo o ingravescente, distensione addominale marcata, vomito persistente, alvo chiuso a feci e gas, sanguinamento rettale, anemia o calo ponderale involontario. In presenza di tali segni è indispensabile un approfondimento diagnostico tempestivo o l'invio urgente allo specialista. In assenza di red flags, una gestione proattiva e strutturata secondo l'algoritmo ambulatoriale consente di preservare la qualità di vita e la continuità della terapia analgesica.

## Bibliografia


1. *Camilleri M, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. Gastroenterology 2014;147:1454-72.*
2. *Crockett SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the medical management of opioid-induced constipation. Gastroenterology 2019;156:218-26.*
3. *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.*
4. *Farmer AD, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:52-63.*
5. *Kanemasa T, 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.*
6. *Candrilli SD, et al. Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy. J Pain Palliat Care Pharmacother 2009;23:231-41.*
7. *Drossman DA, et al. Disorders of gut-brain interaction and the Rome V process. Gastroenterology 2026;170:1083-98.*
8. *Farmer AD, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United European Gastroenterol J 2019;7:7-20.*
9. *Fornasari D, Approccio farmacologico al trattamento della stipsi indotta da oppioidi: focus su nadelmedina. Rivista SIMG 2020;27(3):63-68*
10. *Farmer AD, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United European Gastroenterol J. 2019;7:7-20.*