



**TERAPIA CON OPPIOIDI e GESTIONE DELLA STIPSI (OIC):  
DALLA FARMACOCINETICA ALL'OTTIMIZZAZIONE DELL'EFFICACIA CLINICA**

**DR.SSA MANUELA BARONIO**

**SERVIZIO DI ANESTESIA E RIANIMAZIONE IN ORTOPEDIA  
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI**



La disfunzione intestinale indotta da oppioidi (OIBD) è una complicanza comune, una condizione che limita notevolmente la qualità della vita e si associa a crescenti costi sanitari.

Fino al 60% dei pazienti con dolore cronico non oncologico e oltre l'80% dei pazienti affetti da dolore oncologico: una delle condizioni con sintomi più comuni associati al mantenimento con oppioidi.

Dato l'uso di oppioidi per la gestione del dolore cronico, OIBD e la pratica clinica nei prossimi anni.

Meccanismi fisiopatologici e i trattamenti disponibili.

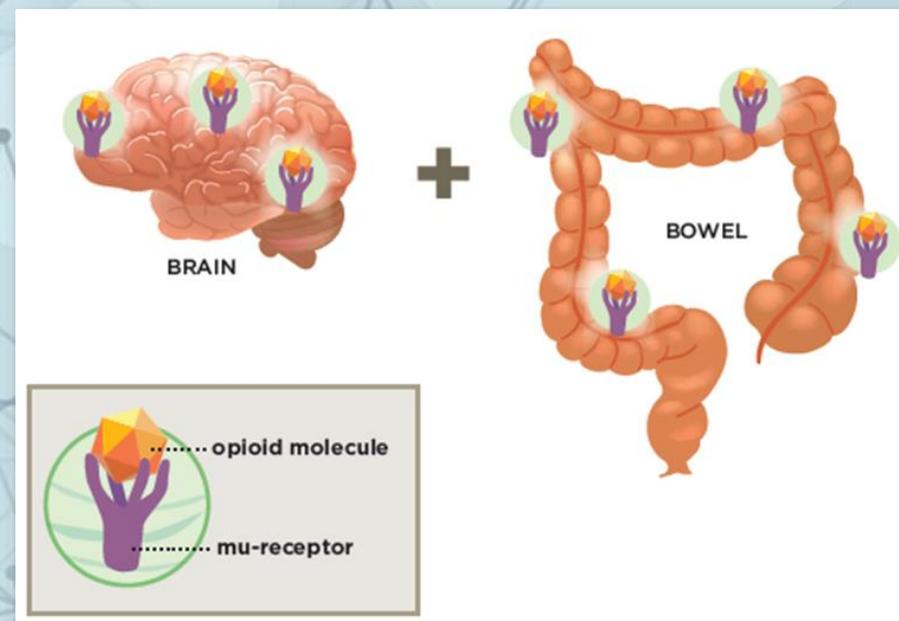
Farmaci antagonisti dei recettori mu-oppioide ad azione periferica (PAMORA).

Naldemedina: proprietà farmacologiche, efficacia clinica e effetti collaterali. Validi opzioni terapeutica per l'OIBD, ben tollerato, non influenza l'analgesia, non causa sintomi di astinenza.



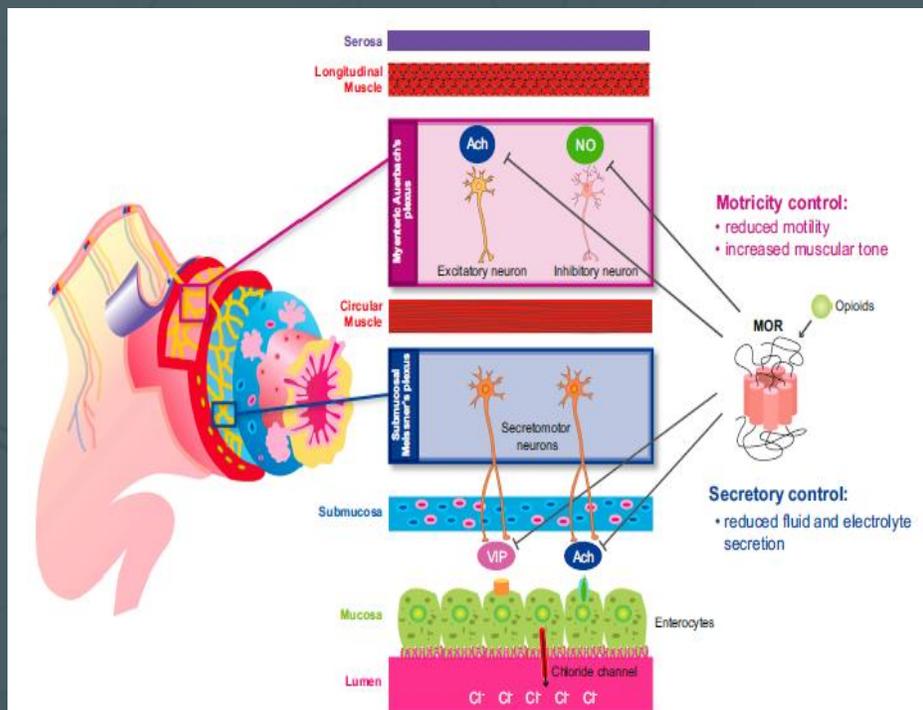
## L'ATTIVAZIONE DEI RECETTORI $\mu$ NEL SISTEMA NERVOSO ENTERICO DELL'INTESTINO PORTA A OIC

- ✓ Gli oppioidi forniscono **sollievo dal dolore**, attivando i recettori oppioidi  $\delta$ ,  $\kappa$  e  $\mu$ , bloccando la trasmissione degli stimoli dolorosi nel CNS<sup>1</sup>
- ✓ I recettori degli oppioidi sono distribuiti nel Sistema Nervoso Centrale e nel Sistema nervoso dei tessuti periferici<sup>1-2</sup>



1. Williams et al. Review in Pain Vol.1, No.2, March 2008

2. Rumman et al. Expert review of quality of life in cancer care, 2016 VOL.1, NO.1,25-35



1. Coluzzi et al., Journal of Pain Research 2020:13
2. Olesen, Adv Ther (2011) 28(4):279-294.

Il sistema nervoso enterico si estende nella parete dell'intestino ed è organizzato nel **plesso mioenterico** (fra i muscoli longitudinali e circolari dell'intestino) e nel **plesso sottomucoso**<sup>2</sup>

Nell'uomo i MOR sono espressi lungo l'intestino tenue e crasso, nel plesso mioenterico e sottomucoso. MOR e DOR sono espressi nei villi dell'ileo e nella lamina propria. DOR sono espressi anche nelle cellule epiteliali del colon distale e nei muscoli circolari<sup>1</sup>

## Effetti farmacologici degli Oppiacei

### Plesso MIOENTERICO

- **Ridotto svuotamento** gastrico
- **Inibizione della PROPULSIONE** intestinale
- Aumento dell'ampiezza delle contrazioni segmentali non propulsive
- **Aumento del TONO dello sfintere** anale, alterazione della relazione riflessa con la distensione rettale

### Plesso SOTTOMUCOSO

- **Riduzione delle SECREZIONI** gastriche, biliari, pancreatiche e intestinali
- **Aumento dell'ASSORBIMENTO** di acqua dall'intestino

- ✓ Disturbi di digestione, con reflusso GI
- ✓ Gonfiore e distensione addominale
- ✓ Spasmi, crampi addominali, dolore
- ✓ Evacuazione incompleta
- ✓ Necessità di sforzo <sup>2</sup>
- ✓ Feci dure e secche

## OIC e OIBD

The Symptoms of OIC Are Related to the Colon, Whereas OIBD Manifests with Symptoms Throughout the GI Tract



**68°** CONGRESSO NAZIONALE **SIGG**

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023  
PALAZZO DEI CONGRESSI



**QUALI SOLUZIONI  
POSSIAMO METTERE  
IN ATTO PER RIDURRE  
QUESTE CRITICITÀ?**

## Choosing wisely in OIC



### ORIGINAL RESEARCH

#### What to do and what not to do in the management of opioid-induced constipation: A *Choosing Wisely* report

Domenico Alvaro,<sup>1</sup> Augusto Tommaso Caraceni,<sup>2</sup> Flaminia Coluzzi,<sup>3,4</sup> Walter Gianni,<sup>5</sup> Fabio Lugoboni,<sup>6</sup> Franco Mariangeli,<sup>7</sup> Giuseppe Massazza,<sup>8</sup> Carmine Pinto,<sup>9</sup> Giustino Varrassi<sup>10</sup>

- i) better physician and patient **EDUCATION** regarding OIC
- ii) **SYSTEMATIC USE OF DIAGNOSTICALLY VALIDATED** approaches to OIC diagnosis and **ASSESSMENT** (i.e., Rome IV criteria and Bristol Stool Scale, respectively) across various medical contexts
- iii) **AWARENESS ABOUT APPROPRIATE**, evidence-based **TREATMENTS** for OIC including available peripheral mu opioid receptor antagonists.

### ABSTRACT

**Introduction:** Despite the essential utility of opioids for the clinical management of pain, opioid-induced constipation (OIC) remains an important obstacle in clinical practice. In patients, OIC hinders treatment compliance and has negative effects on quality of life. From a clinician perspective, the diagnosis and management of OIC are hampered by the absence of a clear, universal diagnostic definition across disciplines and a lack of standardization in OIC treatment and assessment.

**Methods:** A multidisciplinary panel of physician experts who treat OIC was assembled to identify a list of ten corrective actions—five “things to do” and five “things not to do”—for the diagnosis and management of OIC, utilizing the *Choosing Wisely* methodology.

**Results:** The final list of corrective actions to improve the diagnosis and clinical management of OIC emphasized a need for: (i) better physician and patient education regarding OIC; (ii) systematic use of diagnostically validated approaches to OIC diagnosis and assessment (i.e., Rome IV criteria and Bristol Stool Scale, respectively) across various medical contexts; and (iii) awareness about appropriate, evidence-based treatments for OIC including available peripheral mu opioid receptor antagonists.

**Conclusion:** Physicians who prescribe long-term opioids should be forthcoming with patients about the possibility of OIC and be adequately versed in the most recent guideline recommendations for its management.



## Come è possibile intervenire?

1. **DO** assess intestinal function in all patients receiving opioid treatment by incorporating assessment prompts into clinical notes for nurses and physicians.

2. **DO** utilize diagnostically validated, universally recognized instruments for OIC diagnosis (e.g., Rome IV criteria) and symptom assessment (e.g., Bristol Stool Scale) rather than generic questions about intestinal function.

4. **DO** differentiate between OIC and constipation exacerbated by opioid use by examining exacerbating factors such as concomitant therapy, activity level (e.g., bed-bound patients), and comorbidities.

8. **DO** prescribe a laxative for OIC prevention or as first-line therapy, followed by PAMORA as second-line therapy.

10. **DO** ensure proper education about OIC. Physicians of all specialties who treat patients on a long-term opioid, nurses, caregivers, and patients should be informed about the risk of OIC and strategies for its prevention or treatment.

## What to do and what do not

3. **DO NOT** rely on patient diaries as a sole instrument for diagnosing or evaluating OIC.

6. **DO NOT** leave patients to solve the problem of OIC on their own.

7. **DO NOT** limit interventions for OIC to lifestyle changes or dietary/hydration recommendations.

5. **DO NOT** underestimate the possibility of OIC in patients receiving an opioid post-operatively or during rehabilitation.

9. **DO NOT** modify existing opioid therapy as a preventive or therapeutic strategy for OIC at the risk of compromising the efficacy of opioid coverage.



1. **DO** assess intestinal function in all patients receiving opioid treatment by incorporating assessment prompts into clinical notes for nurses and physicians.

2. **DO** utilize diagnostically validated, universally recognized instruments for OIC diagnosis (e.g., Rome IV criteria) and symptom assessment (e.g., Bristol Stool Scale) rather than generic questions about intestinal function.

## DIAGNOSI OIC

3. **DO NOT** rely on patient diaries as a sole instrument for diagnosing or evaluating OIC.

## CONTESTUALIZZAZIONE DELLA PATOLOGIA

4. **DO** differentiate between OIC and constipation exacerbated by opioid use by examining exacerbating factors such as concomitant therapy, activity level (e.g., bed-bound patients), and comorbidities.

5. **DO NOT** underestimate the possibility of OIC in patients receiving an opioid post-operatively or during rehabilitation.

## TRATTAMENTO

8. **DO** prescribe a laxative for OIC prevention or as first-line therapy, followed by PAMORA as second-line therapy.

6. **DO NOT** leave patients to solve the problem of OIC on their own.

7. **DO NOT** limit interventions for OIC to lifestyle changes or dietary/hydration recommendations.

9. **DO NOT** modify existing opioid therapy as a preventive or therapeutic strategy for OIC at the risk of compromising the efficacy of opioid coverage.

## EDUCAZIONE

10. **DO** ensure proper education about OIC. Physicians of all specialties who treat patients on a long-term opioid, nurses, caregivers, and patients should be informed about the risk of OIC and strategies for its prevention or treatment.

## Definizione e Criteri Roma IV:

### FUNCTIONAL CONSTIPATION

#### *Definition*

FC is a functional bowel disorder in which symptoms of difficult, infrequent, or incomplete defecation predominate.

### OPIOID INDUCED CONSTIPATION

OIC can be defined as a change, when initiating opioid therapy, from baseline bowel habits and defecation patterns, that is characterized by any of the following: reduced bowel frequency; development or worsening of straining; a sense of incomplete evacuation; or a patient's perception of distress related to bowel habits.<sup>194</sup> The occasional patient

Per OIC si intende la comparsa o il peggioramento dei sintomi da costipazione, associati all'inizio o conseguenti alle modifiche della terapia con oppiacei (incremento del dosaggio o variazioni del regime).

La diagnosi di OIC contempla la presenza di sintomi nuovi o peggioramento della costipazione quando si inizia, si modifica o si aumenta la terapia oppioide che deve includere 2 o più dei seguenti segni:

- 1.1a sforzo durante più di un quarto (25%) delle evacuazioni
- 1b feci grumose o dure in più di un quarto (25%) delle defecazioni
- 1c sensazione di evacuazione incompleta in oltre un quarto (25%) delle defecazioni
- 1d sensazione di ostruzione/blocco anoretale in oltre un quarto (25%) delle defecazioni
- 1e manovre manuali per facilitare più di un quarto (25%) delle defecazioni o
- 1f meno di 3 movimenti intestinali spontanei a settimana

2 necessità di ricorrere ai lassativi per ottenere feci normoformate

## Valutazione della stipsi: vari questionari, il più frequente **BFI**

### Patient Reported Outcome

#### QUESTION 1 (Q1)

How would you rate the ease of defecation during the last 7 days according to patient assessment?

0=Easy/no difficulty      50      100=Severe difficulty

#### QUESTION 2 (Q2)

Does your patient feel that his/her bowel evacuation has been incomplete during the last 7 days?

0=Not at all      50      100=Very strongly

#### QUESTION 3 (Q3)

How would you judge your patient's constipation throughout the last 7 days?

0=No constipation at all      50      100=Very heavily constipated

#### RESULTS

Q1	Q2	Q3	Sum	Total
<input type="text"/>				

$\square + \square + \square = \square / 3 = \square$

### Bowel Function Index:

Tre domande sugli ultimi 7 giorni valutate con scala 0-100 (Punteggio = totale/3)

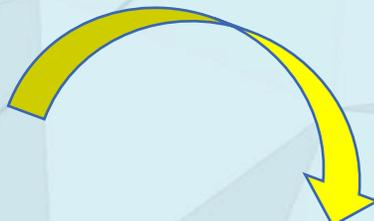
- facilità della defecazione
- sensazione di evacuazione intestinale incompleta
- giudizio personale sulla stitichezza



## Cosa chiedere al paziente

### C6. Diagnostic Criteria for Opioid-Induced Constipation

1. New, or worsening, symptoms of constipation when initiating, changing, or increasing opioid therapy that must include 2 or more of the following:
  - a. Straining during more than one-fourth (25%) of defecations
  - b. Lumpy or hard stools (BSFS 1–2) more than one-fourth (25%) of defecations
  - c. Sensation of incomplete evacuation more than one-fourth (25%) of defecations
  - d. Sensation of anorectal obstruction/blockage more than one-fourth (25%) of defecations
  - e. Manual maneuvers to facilitate more than one-fourth (25%) of defecations (eg, digital evacuation, support of the pelvic floor)
  - f. Fewer than three spontaneous bowel movements per week
2. Loose stools are rarely present without the use of laxatives

- 
- Hai meno di **3** evacuazioni a settimana
  - Hai sforzo e/o feci grumose e/o sensazione di evacuazione incompleta?
  - Hai già assunto lassativo/i?



## OIC sottodiagnosticata e

## ... sottotrattata

**A At the center where you practice medicine, is intestinal function evaluated regularly?**

190 medici

65% non adeguatamente istruita sull'OIC  
55-77% ha valutato regolarmente la funzione intestinale o i sintomi dell'OIC nei pazienti sottoposti a terapia con oppioidi

diario del paziente  
criteri Roma IV

49 profilassi con macrogol o macrogol più un altro lassativo.

seconda linea: PAMORA

46% ne ha aumentato l'uso durante l'ultimo anno.

Alvaro et al., Pain Ther 2022

Pain Ther

<https://doi.org/10.1007/s40122-021-00271-y>



ORIGINAL RESEARCH

597: 25% dolore oncologico, 75% dolore non oncologico.  
66% con OIC.

58% con dolore non oncologico e OIC, sintomo "grave" o "molto grave", 83% con dolore correlato al cancro.

L'età più giovane e il minor tempo trascorso con gli oppioidi sono associati a un maggiore impatto dell'OIC sulla qualità della vita.

>50% dei pazienti con dolore non oncologico ha modificato il proprio regime di oppioidi a causa della stitichezza, vs il 6% di quelli con dolore oncologico.

Varrassi et al., 2021 Pain Ther



## OIC vs qualità della vita, dolore e aderenza terapeutica <sup>1-4</sup>

Il 50% dei pazienti ha riferito che l'OIC ha **compromesso** almeno una parte della vita quotidiana.

Si stima che circa il **30%** dei pazienti riduca o interrompa il trattamento con oppioidi proprio a causa di questo sintomo<sup>5</sup>

L'OIC può essere così grave da indurre a **ridurre, saltare o interrompere completamente** l'assunzione dei farmaci antidolorifici, anche a costo di tornare a provare dolore <sup>2-4</sup>

**Circa la metà** dei pazienti trattati con antidolorifici oppioidi cronicamente ha riferito che **la stipsi ha interferito** moderatamente o completamente con la **capacità di controllare il dolore** <sup>3,4</sup>

1. Rauck RL. Pain Pract. 2017;17:329-35  
2. Dhingra L, et al. Pal Med. 2012;27:447-56

3. LoCasale RJ, et al. Int J Clin Pract. 2015;69:1448-56;  
4. LoCasale RJ, et al. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22:236-45;  
5. Coyne KS, et al. Clinicoecon Outcome Res. 2014;6:269-81



## Prevalenza OIC



The reported prevalence of constipation in advanced cancer patients ranges between 40% and 90% [2, 3]; more common in the opioid-treated population [8, 9]. Prevalence increases with age and the elderly are five times more prone to constipation than young people, due to polypharmacy, reduced mobility, reduced hydration and reduced urge to defaecate [10]. In older cancer patients receiving palliative care, constipation is one of the most prevalent symptoms, with prevalence rates ranging between 51% and 55% [11–13].

**81% NON CANCER Patients (2)**  
**40-90% Advanced CANCER Patients**

Aumenta: con età, in politrattati, se ridotta mobilità e se ridotta idratazione.  
**51-55% in paz anziani con cancro (3)**

1. Bell TJ, *et al. Pain Med.* 2009;1:35–4;
2. Eugene Viscusi, (*Clin J Pain* 2019;35:174–188) 2019 ;
3. Larkin *et al. LG ESMO* 2019

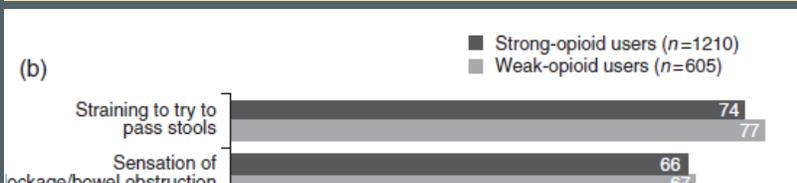
The aim of this study was to investigate opioid-induced constipation (OIC) in a large cohort of “real-world” patients with cancer; the objectives were to determine the prevalence of OIC, the utility of a simple screening question, the accuracy of the Rome IV diagnostic criteria, the clinical features of OIC (physical and psychological), and the impact of OIC (quality of life). One thousand patients with cancer were enrolled in the study, which involved completion of the Rome IV diagnostic criteria for OIC, the Bowel Function Index, the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire, and the Memorial Symptom Assessment Scale–Short Form. Participants also underwent a thorough clinical assessment by an experienced clinician (ie, “gold-standard” assessment of OIC). Fifty-nine percent of patients were clinically assessed as having OIC, 2.5% as having another cause of constipation, and 19% as not having constipation but were taking regular laxatives. The simple screening question produced a number of false-negative results (19% of patients), whereas the Rome IV diagnostic criteria had an accuracy of 81.9%. Patients with OIC had more symptoms overall, higher Memorial Symptom Assessment Scale–Short Form subscale scores (and total score), and higher Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire subscale scores (and the overall score). Opioid-induced constipation was not associated with demographic factors, cancer diagnosis, performance status, or opioid equivalent dosage: OIC was associated with opioid analgesic, with patients receiving tramadol and transdermal buprenorphine having less constipation. The study confirms that OIC is common among patients with cancer pain and is associated with a spectrum of physical symptoms, a range of psychological symptoms, and an overall deterioration in the quality of life.

**59% Survey real world cancer patient with OIC**



# OPPIOIDI DEBOLI vs OPPIOIDI FORTI: L'OIC ha lo stesso IMPATTO?

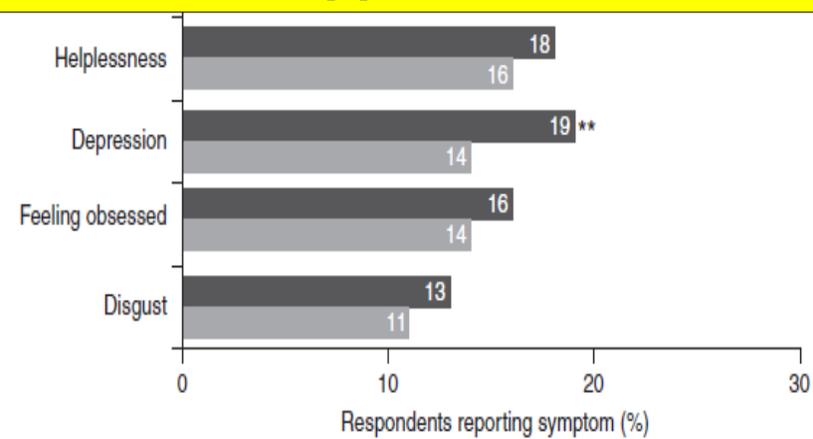
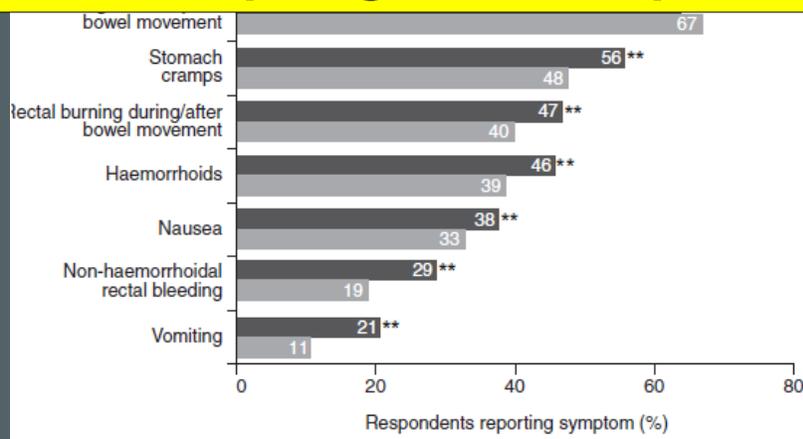
## Sintomi FISICI correlati ad OIC



## Sintomi EMOTIVI e PSICOLOGICI correlati ad OIC



**Il grado di fastidio causato dalla OIC nei pazienti in trattamento con oppioidi deboli è paragonabile a quello dei pazienti in trattamento con oppioidi forti**



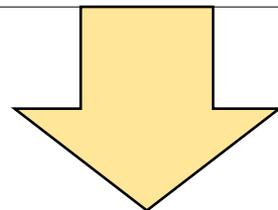


## IMPATTO ECONOMICO dell'OIC

### Confronto fra pazienti in trattamento con oppioidi con o senza costipazione

In presenza di costipazione avevano effettuato:

- Maggiori visite ospedaliere
- Maggiori visite in Hospice
- Maggiori cure domiciliari
- Maggiori esami di laboratorio
- Maggiori visite ambulatoriali
- Maggiori accessi in emergenza
- Maggiori visite infermieristiche domiciliari



**COSTI TOTALI PIU' ALTI**

Constipation was associated with an increase in total costs by more than 109% (i.e.,

### Impact of Constipation on Opioid Use Patterns, Health Care Resource Utilization, and Costs in Cancer Patients on Opioid Therapy

Sean D. Candrilli  
Keith L. Davis  
Shrividya Iyer

**ABSTRACT.** Patterns of opioid use, resource utilization, and costs in cancer patients with and without constipation were compared using retrospective insurance claims data. Inclusion criteria were  $\geq 30$  days of opioid use and continuous plan coverage for  $\geq 6$  months before and  $> 12$  months following first opioid claim (index date). Constipation was defined as  $\geq 1$  ICD-9-CM diagnosis codes in the range of 564.0x during the 12 months postindex date. Of the 8836 opioid initiators with cancer initially considered, approximately 9.3% ( $n = 821$ ) had a diagnosis of constipation during follow-up. Opioid use patterns were compared between patients with constipation and matched controls. Two-part semilogarithmic regression models assessed the impact of constipation on resource utilization and associated costs. Compared with controls without constipation, patients with constipation had higher rates of concurrent use of  $\geq 2$  opioids ( $P < .0001$ ), opioid discontinuation ( $P = .0002$ ), opioid switching ( $P < .0001$ ), nausea with vomiting ( $P < .0001$ ), and respiratory depression ( $P = .0003$ ). Compared with controls, more patients with constipation received inpatient ( $P < .0001$ ), hospice ( $P = .0086$ ), home health ( $P < .0001$ ), laboratory ( $P = .0015$ ), other outpatient ( $P < .0001$ ), emergency ( $P < .0001$ ), office visit ( $P < .0001$ ), and nursing home care ( $P = .0266$ ). Compared with controls, patients with constipation had substantially higher total costs ( $P < .0001$ ). This study suggests that in opioid-treated cancer patients, constipation significantly impacts opioid-use patterns, resource utilization, and costs. Alleviation of constipation may optimize opioid therapy and reduce costs.

### Impact

OIC could lead to pain exacerbation, longer hospitalization, frequent changes in opioids [3,15] and laxative treatment [15,20], higher healthcare resource utilization, and other extra costs [20,21]. Moreover, OIC has a negative impact on work productivity (as reflected by missed days and impairment while working) as well as health-related quality of life [3,14,15,17].

Rekatsina M et al (July 05,2021,) Efficacy and Safety of Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist (PAMORAs) for the Management of Patients With Opioid-Induced Constipation: A Systematic Review. Cureus 13(7): e16201. DOI 10.7759/cureus.16201



## LINEE GUIDA sul trattamento dell' OIC



**“Tutti i pazienti devono ricevere farmaci lassativi e / o PAMORAs quando si inizia terapia con oppioidi.”<sup>1</sup>**



**“La gestione di successo di OIC e gli effetti collaterali dopo la terapia con oppioidi dipende dal suo riconoscimento e la gestione dovrebbe essere basata su un **approccio graduale al trattamento** volto a migliorare i risultati in questo gruppo di pazienti.”<sup>3</sup>**

Per ogni livello di dolore

- Per ogni dolore cronico iniziare un trattamento con un farmaco ad orari fissi associato ad un farmaco al bisogno.
- In caso di terapia con oppioidi → trattamento preventivo della stipsi
- Supporto psicosociale
- Supporto educativo al paziente e alla famiglia
- Rivalutazione periodica ravvicinata, soprattutto a inizio terapia (TABELLE DOLORE C,D,E)



**“A meno che controindicato dalla preesistente diarrea, a tutti i pazienti trattati con analgesici oppioidi deve essere prescritto un lassativo concomitante. Terapie lassative includono le opzioni di trattamento di prima linea. In irrisolto OIC, le nuove terapie mirate (PAMORA) possono essere di valore.”<sup>2</sup>**

1. O'Brien T et al. *Euro J Pain*. 2017; 21: 3-19. 2. Larkin P, et al. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 4): iv94-iv108.  
3. Farmer dC, et al. *UEGJ*.2018. 4. Caraceni LG AIOM 2019



## OIC: quali trattamenti?

Class/type	Examples	Mechanism of action
Traditional laxatives		
Osmotic	PEG, lactulose, magnesium citrate, magnesium hydroxide	Draw water into intestine to hydrate and soften stool
Stimulant	Bisacodyl, sodium picosulfate, senna	Irritate sensory nerve endings to stimulate colonic motility and reduce colonic water absorption
Detergent/surfactant stool softeners	Docusate	Allow water and lipids to penetrate the stool to hydrate and soften fecal material
Lubricant	Mineral oil	Lubricate the lining of the gut to facilitate defecation
PAMORAs	Naldemedine Naloxegol Methylnatrexone	Block $\mu$ -opioid receptors in the gut, thereby effectively restoring the function of the enteric nervous system
Intestinal secretagogues	Lubiprostone	Act on chloride channels or guanylate cyclase receptors in enterocytes to stimulate fluid secretion into the intestinal lumen
Selective 5-HT agonists	Prucalopride	Activate 5-HT <sub>4</sub> receptor, leading to increased colonic motility and accelerated transit



## CLINICAL REVIEWS

# Management of Opioid-induced Constipation in Older Adults

 Horrigan, Jamie MD<sup>\*</sup>; Bhumi, Sriya MD<sup>†</sup>; Miller, David MD<sup>‡</sup>; Jafri, Mikram MD<sup>§</sup>; Tadros, Micheal MD, MPH<sup>||</sup>

Author Information 

*Journal of Clinical Gastroenterology* 57(1):p 39-47. January 2023. | DOI: 10.1097/MCG.0000000000001801

## Abstract

Opioid-induced constipation (OIC) is a common condition in older adults who may not be responsive to traditional laxative therapy. OIC is defined as new or worsening constipation symptoms that occur with initiation of or altering the dose of opioid analgesia. For adult patients with OIC and noncancer pain, we recommend considering nonpharmacologic interventions (eg, dietary measures, increased physical activity, and biofeedback training) and over-the-counter laxatives, followed by prescription opioid receptor antagonists (methylnaltrexone, naloxegol, and naldemedine) if traditional over-the-counter laxatives fail. Other options may include lubiprostone, linaclotide, plecanatide, and prucalopride; however, these are not indicated for OIC specifically or studied in older adults. Because of the complex nature of absorption, distribution, metabolism, and excretion in the aging population, all agents used to treat OIC must be evaluated individually and reevaluated as patients continue to age. This review will serve as a guide to managing OIC in older adults.

JOURNAL OF **CLINICAL**  
**GASTROENTEROLOGY**



*Pain Medicine* 2017; 18: 1932–1940  
doi: 10.1093/pm/pnw240

OXFORD

## OPIOIDS & SUBSTANCE USE DISORDERS SECTION

*Original Research Article*

### Laxatives Do Not Improve Symptoms of Opioid-Induced Constipation: Results of a Patient Survey

Laxatives are commonly used to treat OIC. However, they do not target the underlying mechanism of OIC, as they do not impact binding to  $\mu$ -opioid receptors in the GI tract, and many patients will not have their constipation resolved with this therapeutic approach. In one survey of patients with chronic noncancer pain, 54% of those treated for OIC with laxatives did not achieve the desired effect even half of the time [2]. In another survey,

I lassativi **non** hanno come bersaglio i recettori  $\mu$  degli oppioidi. Se trattati con lassativi la **metà** delle volte **non ottengono l'effetto desiderato**<sup>1</sup>

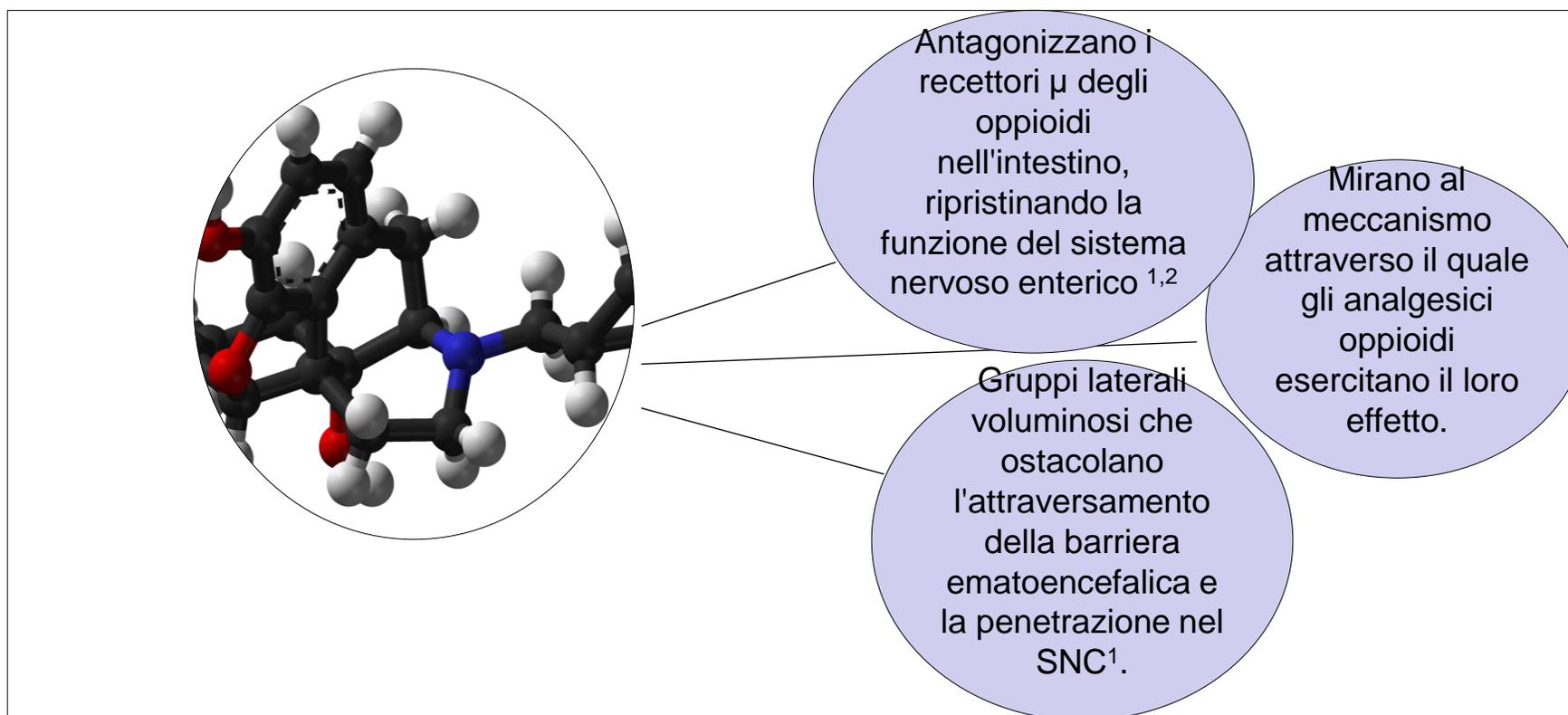
IL **54%** DEI PAZIENTI TRATTATI CON LASSATIVI PER L'OIC **NON HA RAGGIUNTO L'EFFETTO DESIDERATO** NEMMENO LA METÀ DELLE VOLTE <sup>1</sup>

1. Emmanuel A, Pain Med 2017; 18: 1932–194



# PAMORA

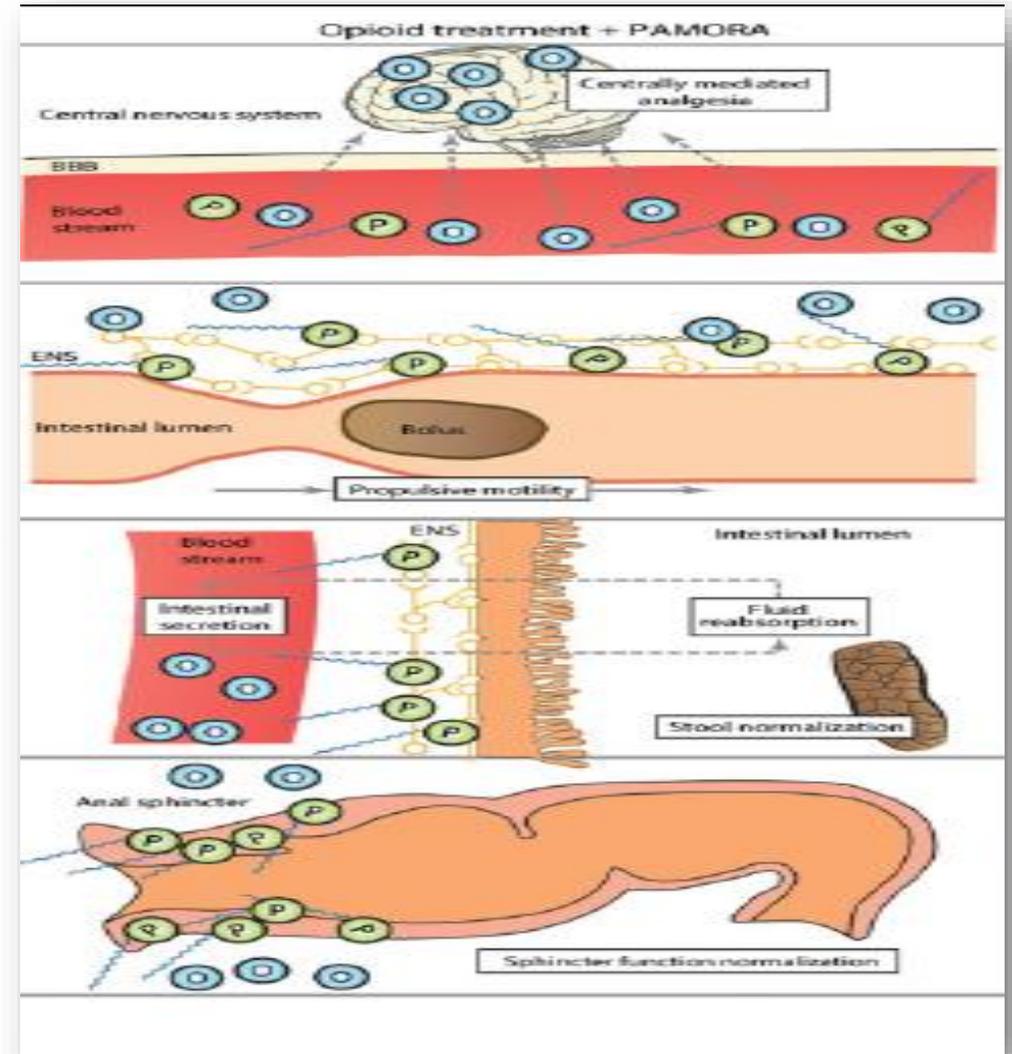
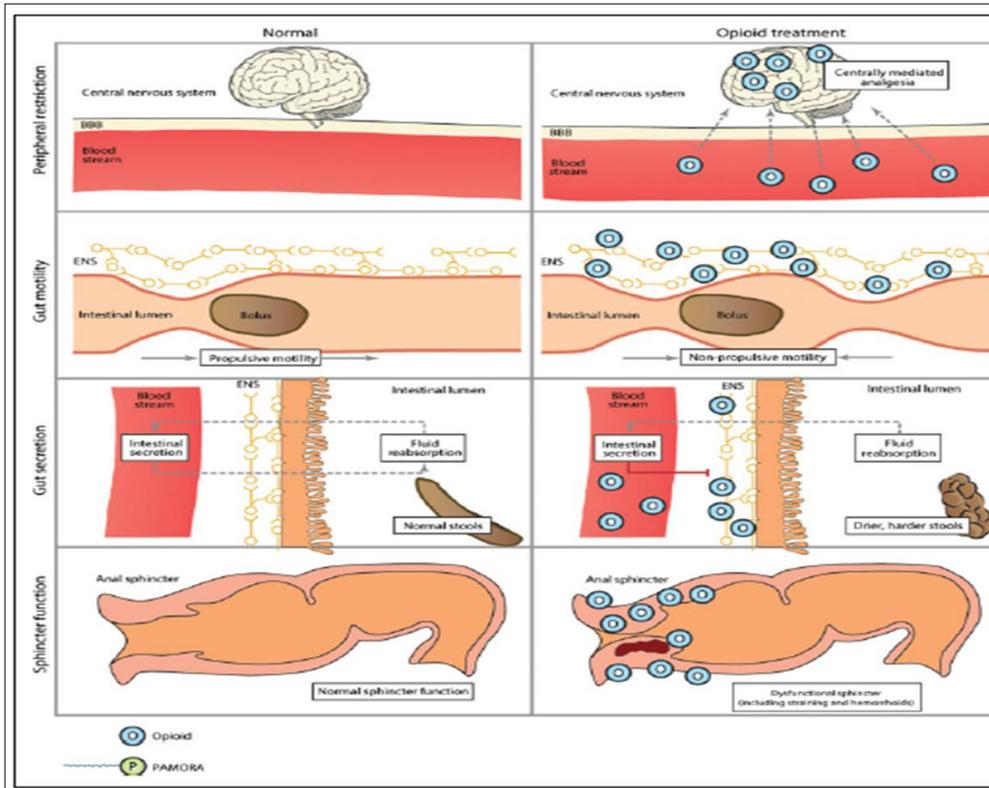
## Peripherally Acting Mu Opioid Receptor Antagonist



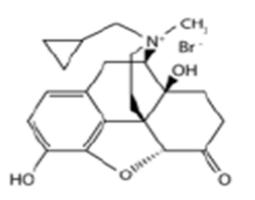
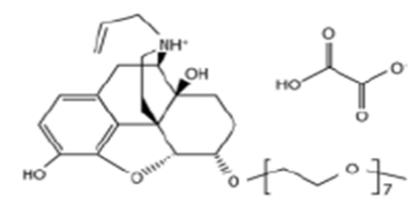
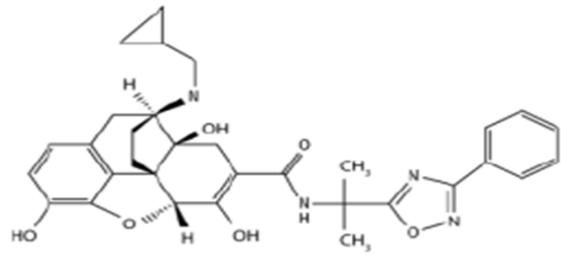
1. Nelson AD and Camilleri M. Ther Adv Chronic Dis. 2016;7:121–34;

2. Camilleri M, et al. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:1386–95;

# IL SISTEMA NERVOSO ENTERICO: EFFETTO dei PAMORA





<p>Methylnaltrexone (Relistor)<sup>20</sup></p> 	<p>Naloxegol (Movantik)<sup>21</sup></p> 	<p>Naldemedine (Symproic)<sup>32</sup></p> 
<p>Trattamento dell'OIC quando la risposta al trattamento con <b>lassativo non è stata sufficiente</b> in pazienti adulti.</p> <p>EVIDENZE E STUDI CLINICI: Otto RCT e studi in aperto della durata di 2-48 settimane in pazienti con dolore cronico non oncologico o malattia terminale (compreso il cancro).</p>	<p>Trattamento dell'OIC in pazienti adulti con una risposta inadeguata ai lassativi.</p> <p>Tre RCT in pazienti con dolore non oncologico (12, 24). Studio a 52 settimane in aperto. Comprende la valutazione PAC-SYM. 1 studio osservazionale su pazienti oncologici.</p>	<p>Trattamento dell'OIC in pazienti adulti precedentemente trattati con un lassativo</p> <p>Sette RCT e studi in aperto della durata di 14 giorni, 12 e 52 settimane in pazienti con dolore cronico non oncologico e dolore associato al cancro.</p> <p><b>Naldemedina può essere usata con o senza lassativo.</b></p>



## Caratteristiche farmacologiche dei PAMORA

RIZMOIC (Naldemedina)	MOVENTIG (Naloxegol)	RELISTOR (Metilnaltrexone)
Derivato amidico del naltrexone. Naldemedina ha potenti affinità di legame ai recettori $\mu$ , $\kappa$ , $\delta$ del sistema nervoso enterico ed attività antagonista su questi	Derivato PEGilato del naloxone. Affinità di legame prevalente per i recettori $\mu$ .	Derivato metilico del naltrexone. Affinità di legame prevalente per i recettori $\mu$ .

Affinità di legame di naldemedina, metilnaltrexone e naloxegol sui recettori oppioidi ( $K_i = IC_{50}/(1 + [Ligand]/K_d)$ ); dove  $IC_{50}$  = la concentrazione che l'antagonista produce il 50% dell'inibizione in presenza dell'agonista.  $[Ligand]$  = concentrazione del radioligando usato per la prova, and  $K_d$  = costante di dissociazione per il legame del radioligando al recettore.

$K_i$ (nM)* (Kanemasa 2019)	Naldemedina	Metilnaltrexone	Naloxegol
$\mu$	0.34 $\pm$ 0.03	5.50	7.42
$\delta$	0.43 $\pm$ 0.08	32.1	8.65
$\kappa$	0.94	3453.80	203.0

\*più è alto il valore  $K_i$  minore è l'affinità di legame del principio attivo

Le **AFFINITÀ** sono considerevolmente più alte per naldemedina rispetto a quelle di naloxegol e metilnaltrexone per  $\mu$  e questi ultimi sono prevalentemente antagonisti del recettore  $\mu$  poiché le loro affinità per  $\delta$  e  $\kappa$  sono basse. La **NALDEMEDINA** blocca l'attivazione di tutti e tre i recettori oppioidi ad una dose efficace indipendentemente dalle dosi di agonista oppioide.



	RIZMOIC (Naldemedina)	MOVENTIG (Naloxegol)	RELISTOR (Metilnaltrexone)
<b>Insufficienza renale</b>	La farmacocinetica nei pazienti con IR Lieve, moderata, grave, dializzati, non varia. <b>Può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento di dose</b>	Nei pazienti con IR moderata e grave iniziare con il <b>dosaggio più basso</b> 12,5 mg.	In pazienti con grave compromissione renale la dose di metilnaltrexone bromuro deve essere ridotta da 12 mg a 8 mg (0,4 mL di soluzione) per coloro il cui peso sia compreso tra 62-114 kg. Pazienti con IR grave con peso non compreso nell'intervallo 62-114 kg devono ridurre la loro dose mg/kg del 50 %. Non è raccomandato l'uso in pazienti dializzati.
<b>Insufficienza epatica</b>	La farmacocinetica nei pazienti con insuff. Epatica Lieve, moderata non varia e non sono richiesti aggiustamenti di dose. Nei paz. con insuff. epatica grave non è stato studiato quindi cautela di utilizzo.	Nei pazienti con insuff. lieve, moderata non varia e non sono richiesti aggiustamenti di dose. Con insuff. epatica grave non è stato studiato quindi cautela di utilizzo.	<b>Ulteriori PRECAUZIONI D'USO DI NALOXEGOL (MOVENTIG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In pazienti che fanno uso concomitante con metadone (per maggiore frequenza di effetti collaterali)</li> <li>• Nei pazienti oncologici, per esperienza clinica limitata</li> <li>• L'uso di naloxegol con altri antagonisti degli oppioidi (ad es. <b>naltrexone, naloxone</b>) deve essere evitato, a causa della possibilità di un effetto additivo dell'antagonismo</li> </ul>
<b>Anziani</b>	L'età non interferisce con la farmacocinetica di naldemedina. Non sono richiesti aggiustamenti di dose	Nei pazienti anziani iniziare con il dosaggio più basso 12,5 mg.	

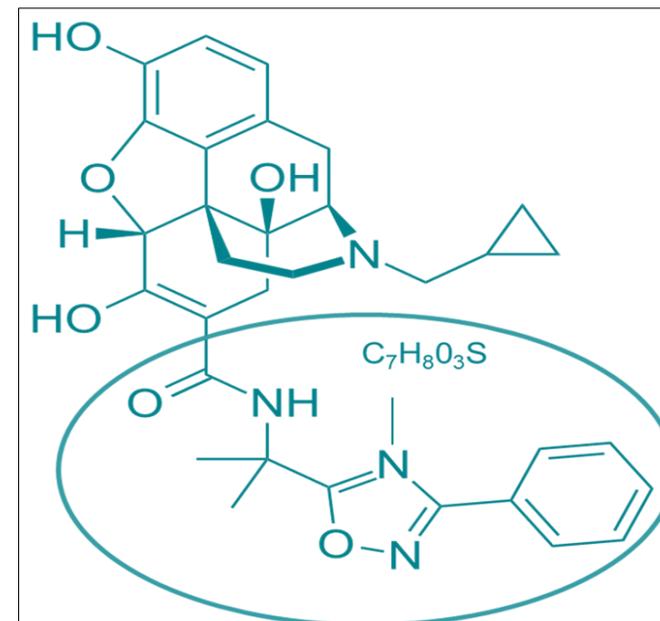
## NALDEMEDINE

Naldemedina è un derivato amidico del naltrexone agisce come antagonista dei **recettori per gli oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$**  ed è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp.

La catena laterale voluminosa aumenta la polarità e riduce la liposolubilità evitando l'**attraversamento della BBB**.

AUC non cambia<sup>1</sup> con assunzione di cibo<sup>2</sup>

- La farmacocinetica di Naldemedine non è modificata da **età, sex, razza e peso**<sup>3</sup>
- La farmacocinetica di Naldemedine nei pazienti con **insufficienza renale lieve, moderata, grave** risulta simile ai pazienti con funzionalità normale<sup>2</sup>



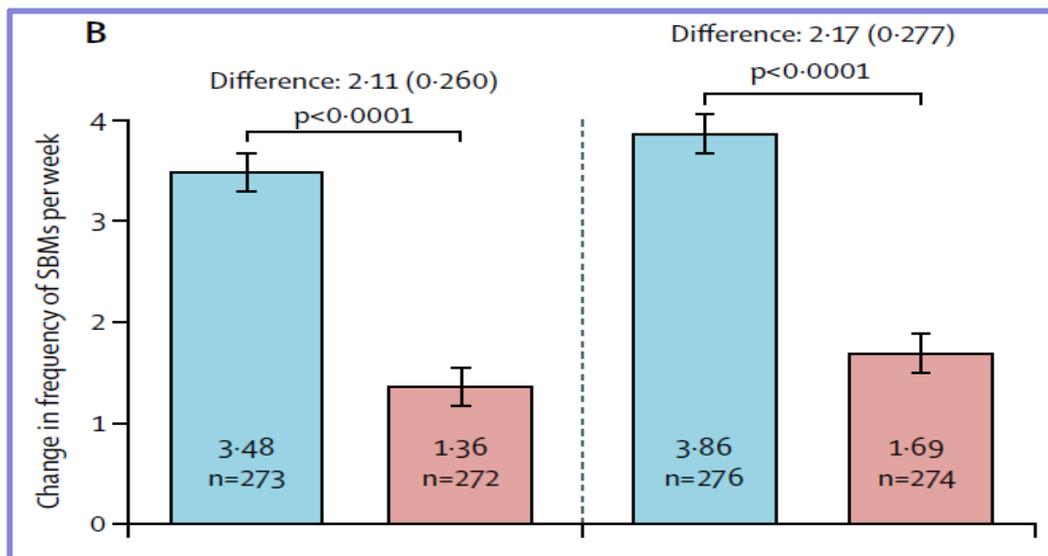
1. Kenneth Hu, Dug Forecast, Vol.43, No.10, Oct 2018
2. Hannah Blair, Drugs 2019, 79:1241–1247



## Efficacia e rapidità di azione

Miglioramento della frequenza SBM con Naldemedina già dalla prima settimana nel paz oncologico e non oncologico

### PAZIENTE NON ONCOLOGICO



Compose 1

Compose 2

Variazione di **frequenza di SBMs** per settimana dal basale alla **prima settimana** di trattamento

### PAZIENTE ONCOLOGICO

Aumento SBM/sett:  
5.16 NALD v 1.54 placebo ; P < 0.0001  
(basale=1 SBM/sett)  
CSBM/sett 2.76 NALD v 0.71 placebo  
P < 0.0001

**4,7 h** Tempo medio al **primo SBM** (vs 26,6 h placebo p<0,0001)<sup>2</sup>

**24 h** Tempo medio al **primo CSBM**  
(vs 218,5 h placebo p<0,0001)<sup>2</sup>

1. Hale M, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:555-641.

2. Katakami N, et al. Ann Oncol 2018;29:1461-7



## EFFICACIA A LUNGO TERMINE

### VARIAZIONE FREQUENZA SBM dal basale

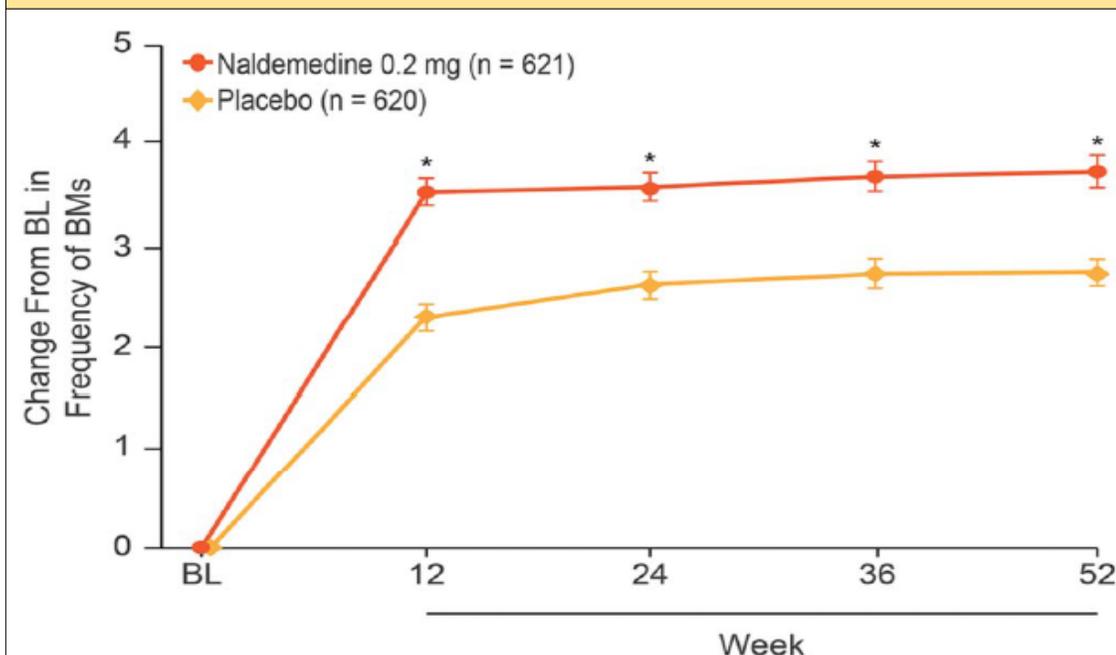


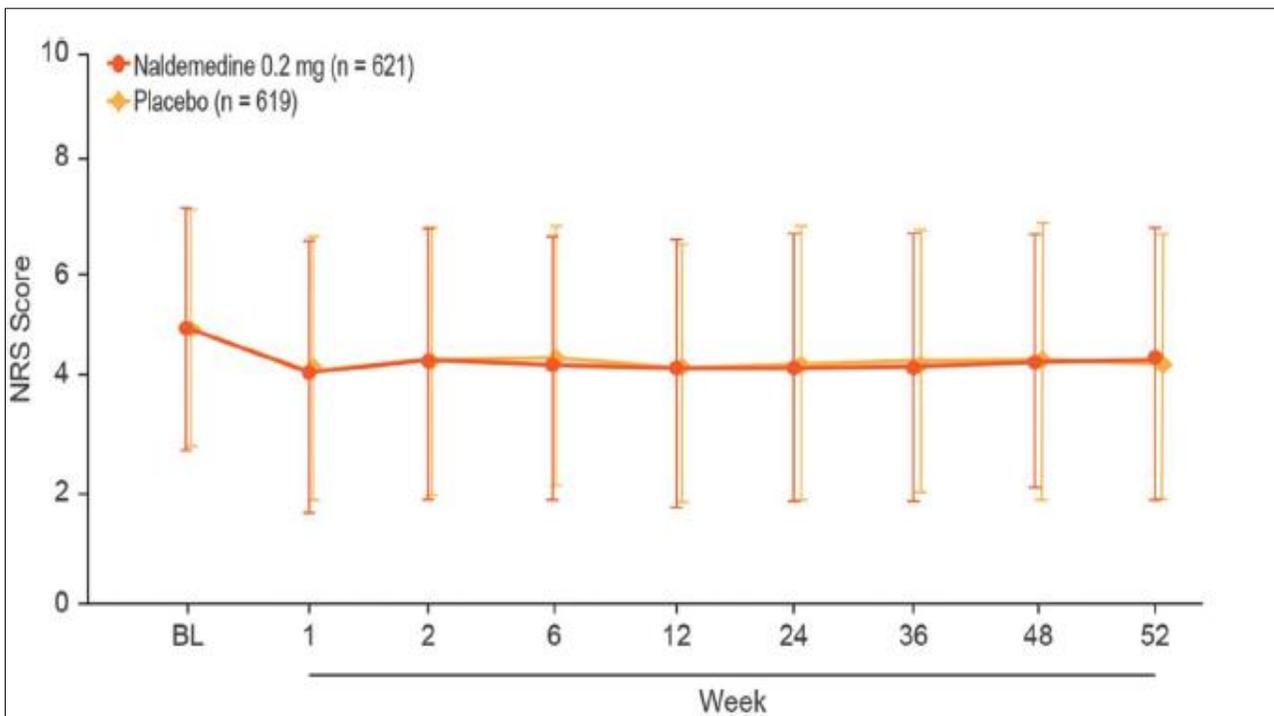
Figure 5. Changes from baseline in frequency of bowel movements (intent-to-treat population; least squares mean  $\pm$  SE). \* $P \leq 0.0001$  vs placebo. BL, baseline; BM, bowel movement. BL value for both treatment groups: 2.02 BMs per week.

- RCT fase III naldemedina vs placebo
- Pazienti NON ONC con OIC – **con uso concomitante del lassativo –**
- Regime stabile con oppioidi con una dose media da  $\geq 30$  mg morfina equivalente da  $\geq 1^1$  mese prima dello screening<sup>1</sup>
- N=621 Naldemedina N=619 placebo<sup>1</sup>
- **Durata 52 settimane**
- Il valore basale (BL) per entrambi i gruppi era **2.02 BMs/settimana**<sup>1</sup>

Incremento significativo dal baseline nella **frequenza di SBM** nel Gruppo Naldemedina a lungo termine (**52 sett**)<sup>1</sup>

1. Webster LR, et al. Pain 2018;159:987–94.

## NESSUNA INTERFERENZA CON L'ANALGESIA



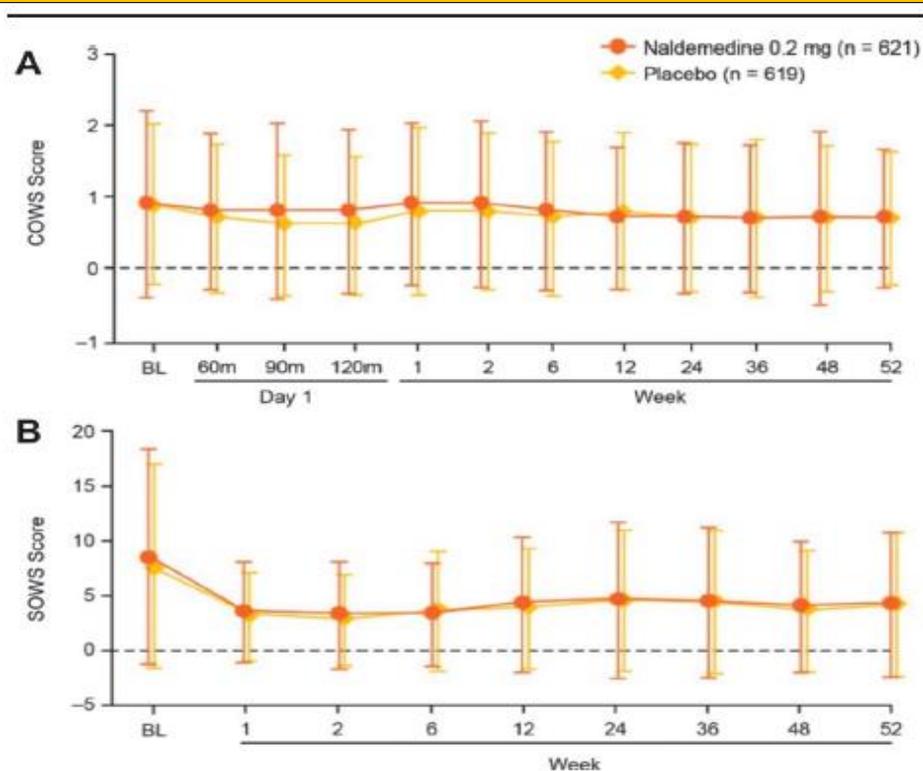
La media dell'NRS per la valutazione del dolore era simile nei due gruppi ed è rimasta stabile per tutta la durata dello studio (52 settimane)<sup>1</sup>

Il controllo del dolore non è dovuto ad un aumento della dose quotidiana media di oppioidi. **La dose di oppioidi è rimasta stabile nelle 52 settimane<sup>1</sup>**

1. Webster LR, et al. Pain 2018;159:987-94



## NESSUNA EVIDENZA DI SINDROME DA ASTINENZA



**Figure 2.** Assessments of opioid withdrawal. Patients treated with naldemedine or placebo were evaluated for opioid withdrawal using the Clinical Opiate Withdrawal Scale (A), and Subjective Opiate Withdrawal Scale (B) (safety population; mean  $\pm$  SD). BL, baseline; COWS, Clinical Opiate Withdrawal Scale; SOWS, Subjective Opiate Withdrawal Scale.

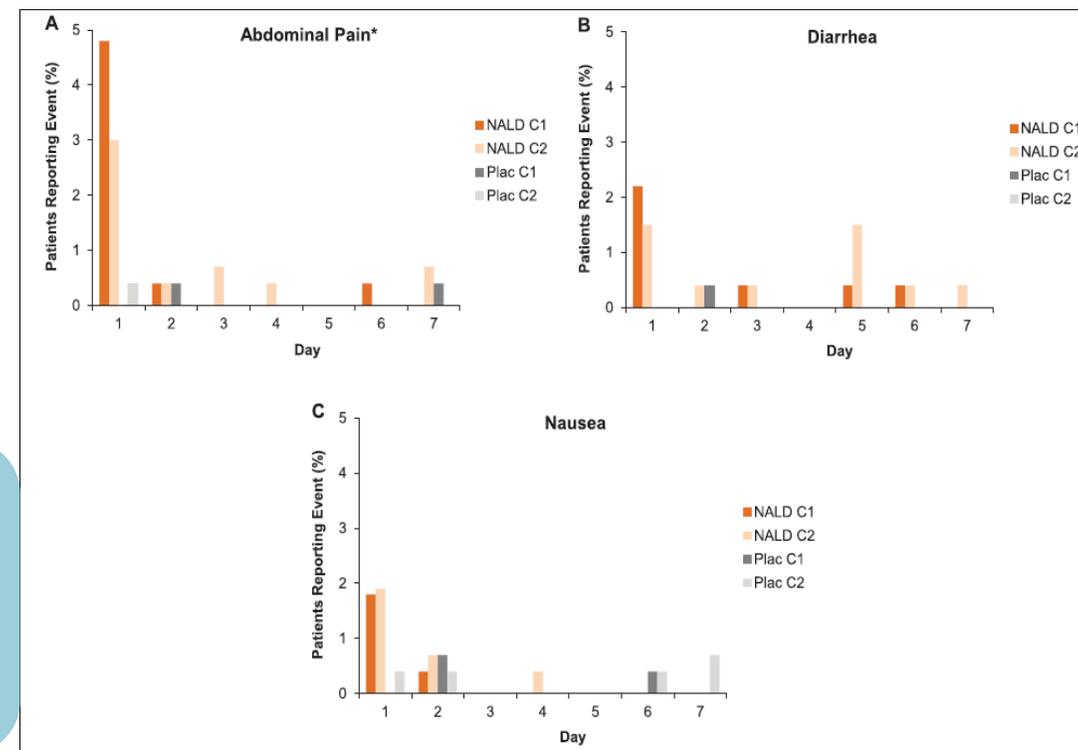
La media dei punteggi del **COWS** e del **SOWS** era simile nei due gruppi e **rimaneva stabile nel corso delle 52 settimane** di trattamento<sup>1</sup>

- COWS - Clinical Opiate Withdrawal Scale;
- SOW- Subjective Opiate Withdrawal Scale

### TOLLERABILITA'

Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti con dolore cronico non oncologico e OIC sono state **DOLORE ADDOMINALE (7,8%), DIARREA (5,9%), NAUSEA (3,6%)**<sup>1</sup>

Gli EA erano più frequenti al GIORNO 1 e diminuivano dal giorno 2 al giorno 7 per il Gruppo Naldemedina<sup>1</sup>



naldemedine. This suggests that naldemedine exerts its effect by restarting the motility of the GI tract and it is likely that this initial increase in motility leads to these GI-related AEs. These results

1. Wild J, et al. Pain. 2019;160(10):2358–2364



# Naldemedina nel paziente anziano

Drugs & Aging (2020) 37:271–279  
<https://doi.org/10.1007/s40266-020-00753-2>

SHORT COMMUNICATION



## 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

James Wild<sup>1</sup> · Lynn Webster<sup>2</sup> · Tadaaki Yamada<sup>3</sup> · Martin Hale<sup>4</sup>

Sottoanalisi su 344 paz (di 2328 totali)

### Key Points

Individuals aged 65 years or older can safely use naldemedine to treat opioid-induced constipation.

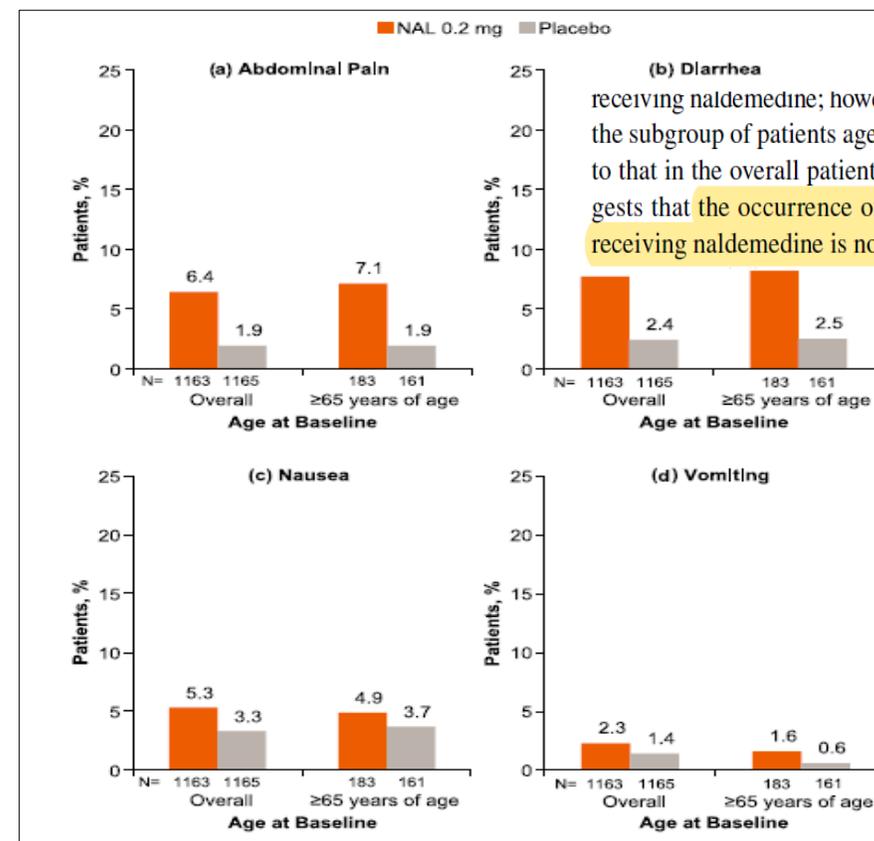
Naldemedine is effective in improving symptoms of opioid-induced constipation in adults, regardless of age.

Wild et al., Drugs & Aging (2020) 37:271–279



**NON È RICHiesto UN AGGIUSTAMENTO DELLA DOSE NEI PAZIENTI:**

- ✓ DI ETÀ SUPERIORE A 65 ANNI §
- ✓ CON COMPROMISSIONE RENALE
- ✓ E INSUFFICIENZA EPATICA LIEVE O MODERATA



receiving naldemedine; however, the incidence of diarrhea in the subgroup of patients aged  $\geq 65$  years (8.2%) was similar to that in the overall patient population (7.7%), which suggests that the occurrence of this adverse event in patients receiving naldemedine is not influenced by age.



## Linee Guida OIC

**Table 3.** Summary of Recommendations of the AGA Clinical Guidelines for the Medical Management of Opioid-Induced Constipation

Recommendations	Strength of recommendation	Quality of evidence
1. Traditional laxatives		
a. In patients with OIC, the AGA recommends use of laxatives as first-line agents	Strong	Moderate
2. PAMORAs		
a. In patients with laxative refractory OIC, the AGA recommends naldemedine over no treatment	Strong	High
b. In patients with laxative refractory OIC, the AGA recommends naloxegol over no treatment	Strong	Moderate
c. In patients with laxative refractory OIC, the AGA suggests methylnatrexone over no treatment	Conditional	Low
3. Intestinal secretagogues		
a. In patients with OIC, the AGA makes no recommendation for the use of lubiprostone	No recommendation	Evidence gap
4. Selective 5-HT agonists		
a. In patients with OIC, the AGA makes no recommendation for the use of prucalopride	No recommendation	Evidence gap

Crockett et al., AGA Guideline, 2019

Gastroenterology 2019;156:218–226

### AGA SECTION

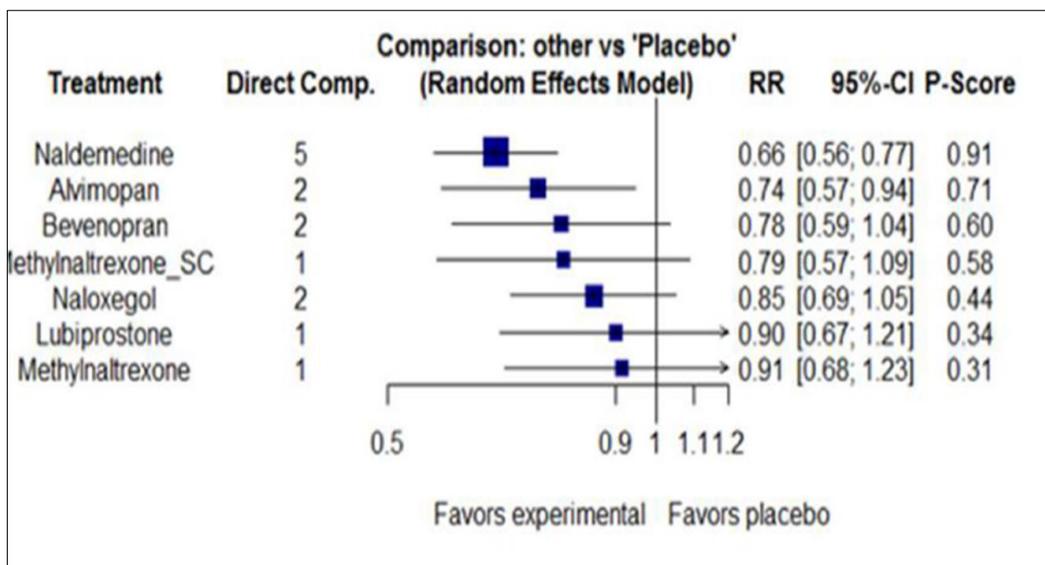
#### American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation

Seth D. Crockett,<sup>1</sup> Katarina B. Greer,<sup>2</sup> Joel J. Heidelbaugh,<sup>3</sup> Yngve Falck-Ytter,<sup>4</sup> Brian J. Hanson,<sup>5</sup> and Shahnaz Sultan<sup>5</sup>; on behalf of American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee

Le linee guida americane della gastroenterologia per la gestione dell'OIC riportano come **raccomandazione forte e di alta qualità di evidenza** l'uso di naldemedine, e di nessun altro trattamento, in pazienti refrattari all'uso di lassativi



## METANALISI PAMORAs



Con endpoint più restrittivi sulla def. di “responders”  
“raggiungimento in media di  $\geq 3$  BMs per settimana  
con un incremento di  $\geq 1$  BM rispetto al basale”,  
**Naloxone e Naldemedine** sembrano essere i  
trattamenti più efficaci per l'OIC

### ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis

Pavit Luthra,<sup>1,2</sup> Nicholas E Burr,<sup>1,2</sup> Darren M Brenner,<sup>3</sup> Alexander C Ford<sup>1,2</sup>

### ABSTRACT

**Objective** Opioids are increasingly prescribed in the West and have deleterious GI consequences. Pharmacological therapies to treat opioid-induced constipation (OIC) are available, but their relative efficacy is unclear. We performed a systematic review and network meta-analysis to address this deficit in current knowledge.

**Design** We searched MEDLINE, EMBASE, EMBASE Classic and the Cochrane central register of controlled trials through to December 2017 to identify randomised controlled trials (RCTs) of pharmacological therapies in the treatment of adults with OIC. Trials had to report a dichotomous assessment of overall response to therapy, and data were pooled using a random effects model. Efficacy and safety of pharmacological therapies was reported as a pooled relative risk (RR) with 95% CIs to summarise the effect of each comparison tested and ranked treatments according to their P-score.

**Results** Twenty-seven eligible RCTs of pharmacological therapies, containing 9149 patients, were identified. In our primary analysis, using failure to achieve an average of  $\geq 3$  bowel movements (BMs) per week with an increase of  $\geq 1$  BM per week over baseline or an average of  $\geq 3$  BMs per week, to define non-response, the network meta-analysis ranked naloxone first in terms of efficacy (RR=0.65; 95% CI 0.52 to 0.80, P-score=0.84), and it was also the safest drug. When non-response to therapy was defined using failure to achieve an average of  $\geq 3$  BMs per week, with an increase of  $\geq 1$  BM per week over baseline, naldemedine was ranked first (RR=0.66; 95% CI 0.56 to 0.77, P-score=0.91) and alvimopan second (RR=0.74; 95% CI 0.57 to 0.94, P-score=0.71).

**Conclusion** In network meta-analysis, naloxone and naldemedine appear to be the most efficacious treatments for OIC. Naloxone was the safest of these agents.

### Significance of this study

#### What is already known on this subject?

- There is an epidemic of opioid prescribing in the West.
- These drugs have deleterious effects on the GI tract.
- Effective treatments including  $\mu$ -opioid receptor antagonists, prokinetics and secretagogues are available, but their relative effectiveness is uncertain.

#### What are the new findings?

- We identified 27 randomised controlled trials of pharmacological therapies in opioid-induced constipation (OIC), containing 9149 patients.
- The  $\mu$ -opioid receptor antagonists naloxone, naldemedine, alvimopan and subcutaneous methylnaltrexone, as well as the prokinetic prucalopride, were all more effective than placebo for the treatment of OIC.
- In our primary analysis, naloxone was ranked as the best drug and was also the safest.
- Naldemedine was the most effective drug when an average of  $\geq 3$  bowel movements (BMs) per week with an increase of  $\geq 1$  BM per week over baseline was used to define response.

#### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Clinicians should consider the use of naloxone and naldemedine in OIC as a first choice when laxatives fail.
- Guidelines for the management of OIC should be updated to include this important information.



## Come usare Naldemedina:

- UNA COMPRESSA DA **0,2 MG / GIORNO, CON/SENZA LASSATIVI, CON/SENZA CIBO, IN QUALUNQUE MOMENTO DELLA GIORNATA\***
- **NON È RICHIESTA UNA MODIFICA DEL REGIME POSOLOGICO DEGLI ANALGESICI PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO**
- **NALDEMEDINA è CONTRINDICATA IN PAZIENTI CON ACCERTATA O SOSPETTA **OSTRUZIONE O PERFORAZIONE GASTROINTESTINALE** O PAZIENTI A PIÙ ELEVATO RISCHIO DI OSTRUZIONE RICORRENTE, A CAUSA DEL POTENZIALE RISCHIO DI PERFORAZIONE GASTROINTESTINALE.**
- **NON DEVE ESSERE USATO SE LA TERAPIA CON OPPIOIDE È SOSPESA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica RR  
Classe A – Nota 90

### NOTA 90

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:<sup>19</sup>

- **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
  - resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)<sup>19</sup>