

17-20  
Dicembre  
2025  
Napoli

70<sup>o</sup> C O N G R E S S O  
N A Z I O N A L E  
**SIGG**  
LIBERI E LONGEVI

Università degli  
Studi di Napoli  
Federico II  
Polo Didattico  
di **SCAMPIA**



SOCIETÀ ITALIANA  
DI GERONTOLOGIA  
E GERIATRIA

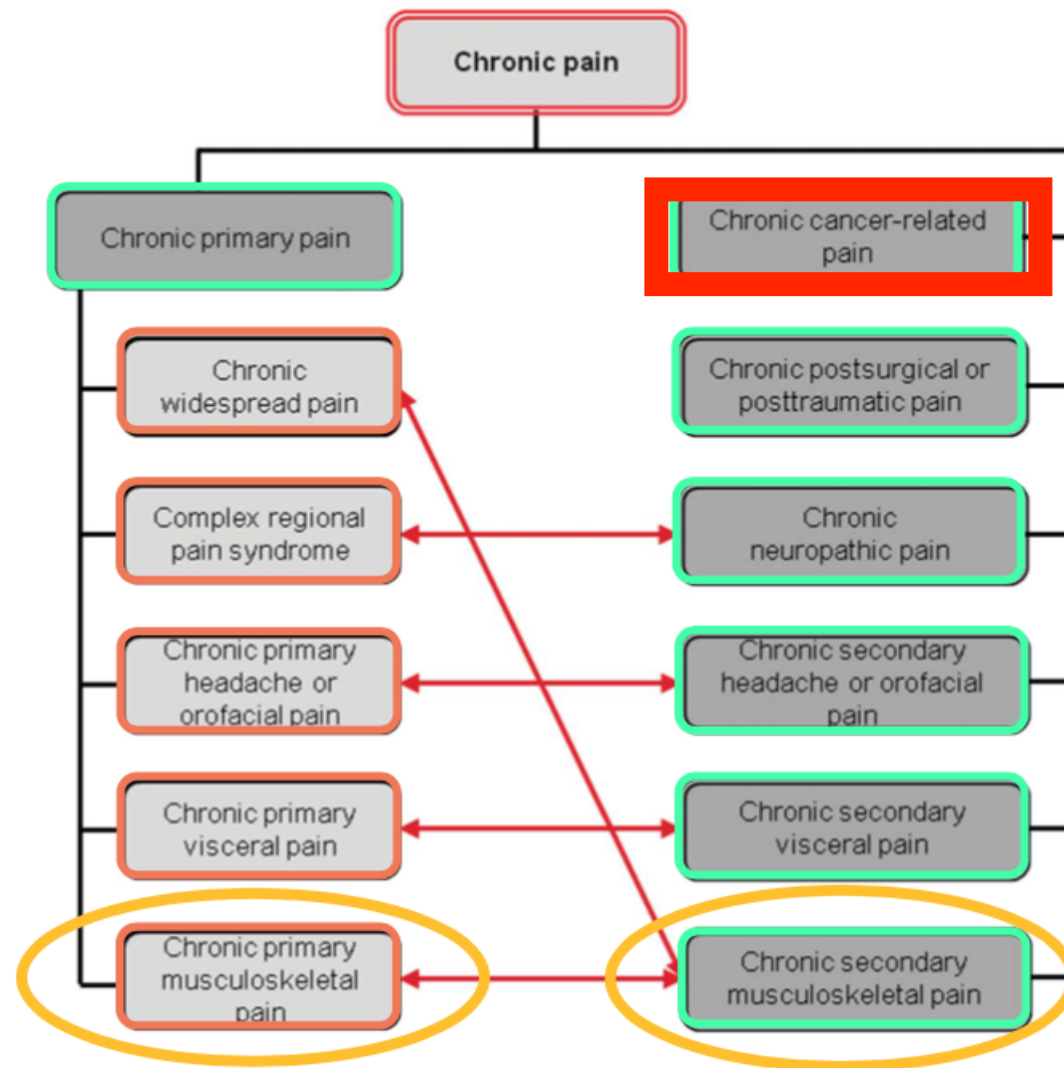
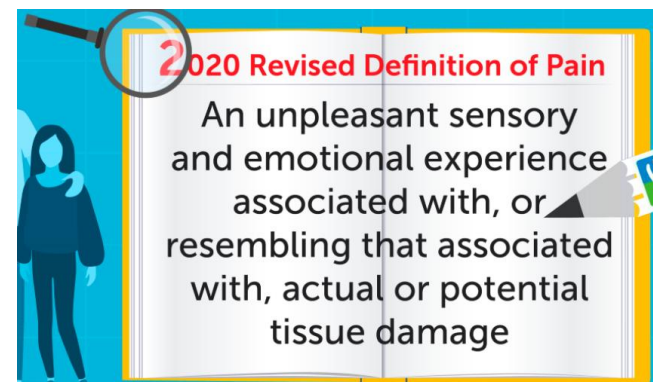
## **La gestione multidisciplinare del dolore e della stipsi indotta da oppioidi**

A. Cuomo

Direttore S. C. Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica  
Istituto Nazionale Tumori – IRCCS – Fondazione Pascale  
Coordinatore Scientifico Rete Regionale Terapia del Dolore- Reg. Campania

## The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises

Srinivasa N. Raja<sup>a,\*</sup>, Daniel B. Carr<sup>b</sup>, Milton Cohen<sup>c</sup>, Nanna B. Finnerup<sup>d,e</sup>, Herta Flor<sup>f</sup>, Stephen Gibson<sup>g</sup>, Francis J. Keefe<sup>h</sup>, Jeffrey S. Mogil<sup>i</sup>, Matthias Ringkamp<sup>j</sup>, Kathleen A. Sluka<sup>k</sup>, Xue-Jun Song<sup>l</sup>, Bonnie Stevens<sup>m</sup>, Mark D. Sullivan<sup>n</sup>, Perri R. Tutelman<sup>o</sup>, Takahiro Ushida<sup>p</sup>, Kyle Vader<sup>q</sup>



Chronic secondary pain syndromes

- Il dolore e la nocicezione sono fenomeni diversi: il dolore non è riconducibile esclusivamente all'attività del neurone
- Il dolore nell'essere umano è una percezione complessa dovuta all'attivazione diffusa di network diffusi nell'intero Sistema Nervoso
- Il dolore è un'esperienza personale, influenzata a vari livelli da fattori biologici, psicologici e sociali

# Dolore cronico: interpretazione

bio



**Altered nociceptive pathways**  
Deconditioning  
Biomechanical problems  
Loss of grey matter  
Medication use or abuse

psico

Effects



**Cognitive**  
**Behavioral**  
**Emotional**  
Depression  
Anxiety  
Poor concentration

sociale



**Relationship with others**  
(and viceversa)  
Social withdrawal  
Dysfunctional relationships  
Isolation  
Spiritual  
Increased suicide risk

## La nuova collocazione del dolore in ambito ICD



**DOLORE CRONICO:**  
dolore di durata > 3 mesi,  
associato con significativo stress emotivo  
o disabilità funzionale/fisica

# Breaking the Cycles of Pain

Research Shows



Medications alone cannot break pain cycles

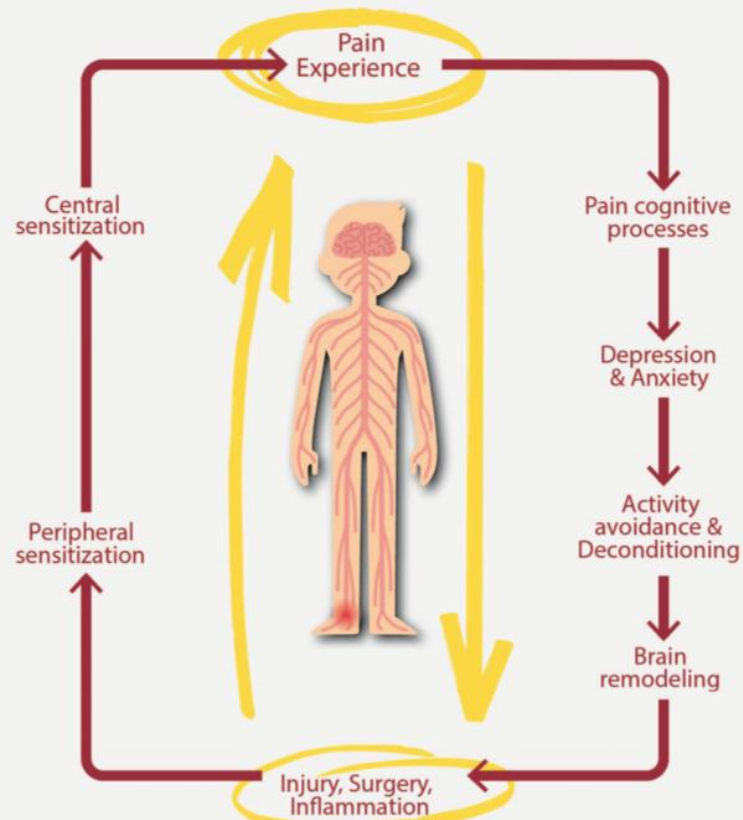


Injections alone cannot break pain cycles



Multidisciplinary treatment is the most effective

Patients with pain often feel that pain causes more pain



- ❑ Choice of treatment should be individualized according to the nature and severity of symptoms, the presence of comorbid conditions, potential for adverse effects and drug interactions, risks of misuse and abuse, and cost.
- ❑ Available guidelines typically advise a multimodal approach to the management of chronic pain, combining pharmacological therapies for symptomatic relief with nonpharmacological approaches, such as physical activity and psychosocial/behavioural interventions.

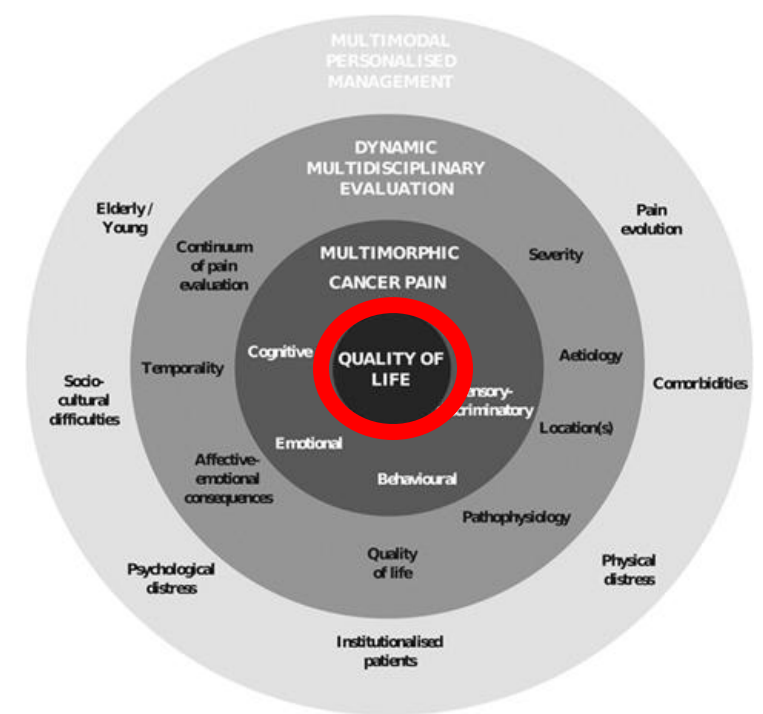
## Figure 1. Breaking the Cycles of Pain.

Pain is a complex biopsychosocial disease that can affect all aspects of life including mood, sleep, cognition and function. This is particularly difficult for older adults who may already have co-morbid conditions contributing to problems in these areas or who may undergo surgeries that increase their risk of chronic pain. Using a multidisciplinary approach to treat chronic pain is the most likely to be effective and treatment plans should include multimodal medication options, physical therapy, pain psychology and selected interventions, as appropriate.

Courtesy of M.C. Kao, Schwan J, Anesthesiol Clin. 2019

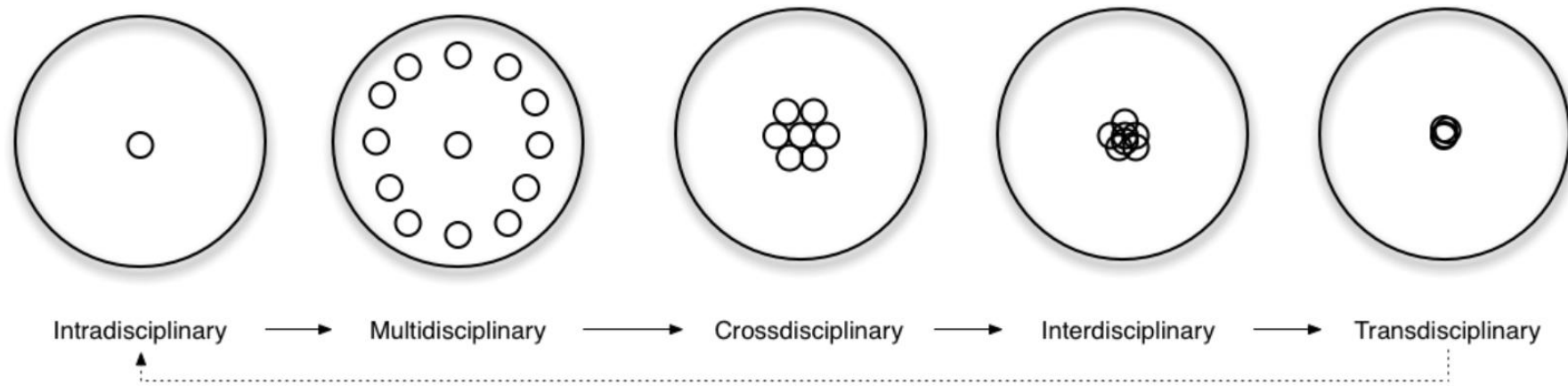
Aims:

## Integrative Pain Care



- Complete alleviation of pain is not a realistic target for any **pain management program**. Rather, the **objective** should be **minimizing suffering, maximizing functionality and improve quality of life**

Several metaanalyses support interdisciplinary multimodal pain treatment (IMPT) as an effective treatment for different types of chronic pain



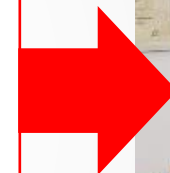
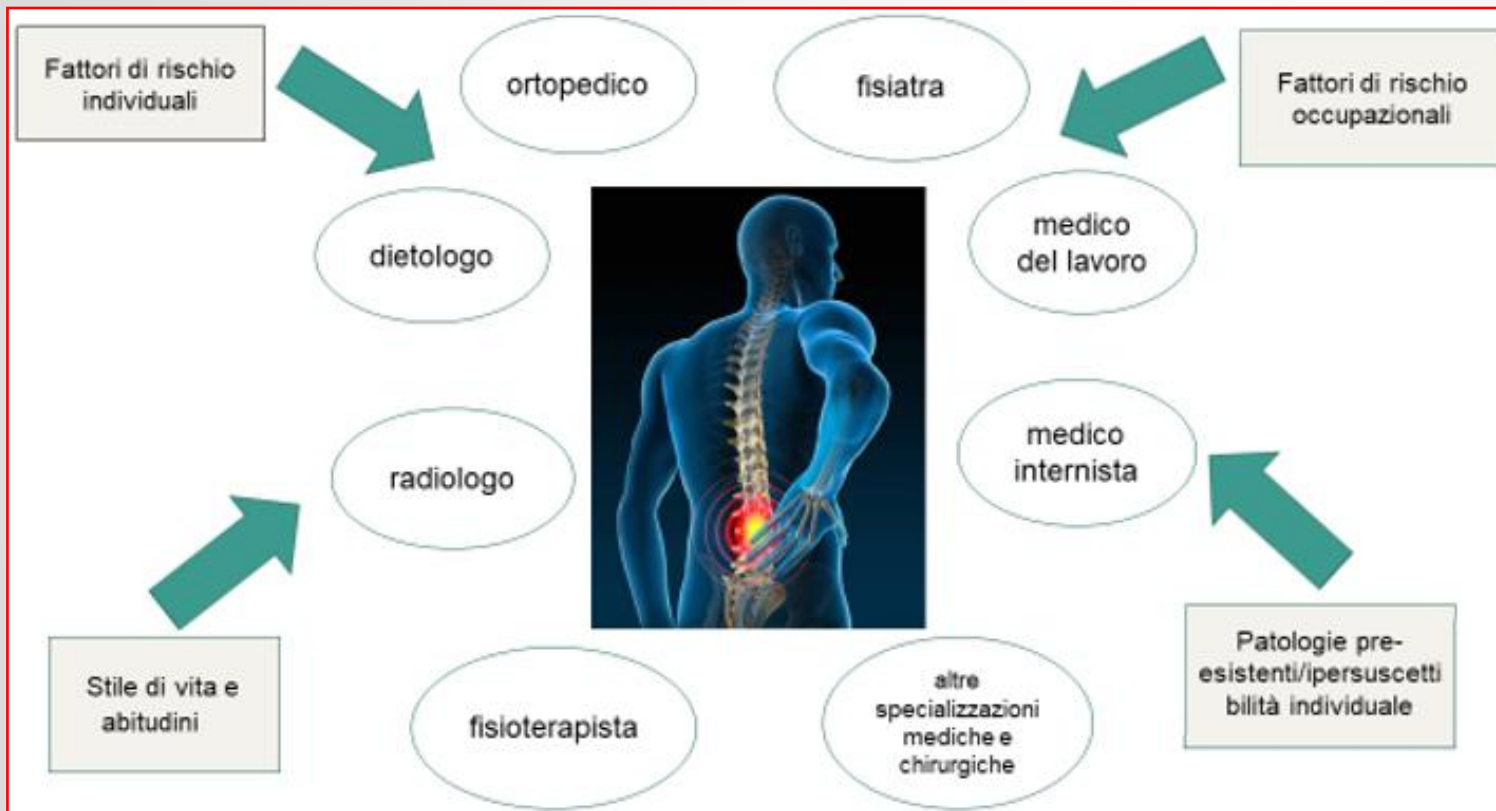
Intradisciplinare: lavorare all'interno di un'unica disciplina.

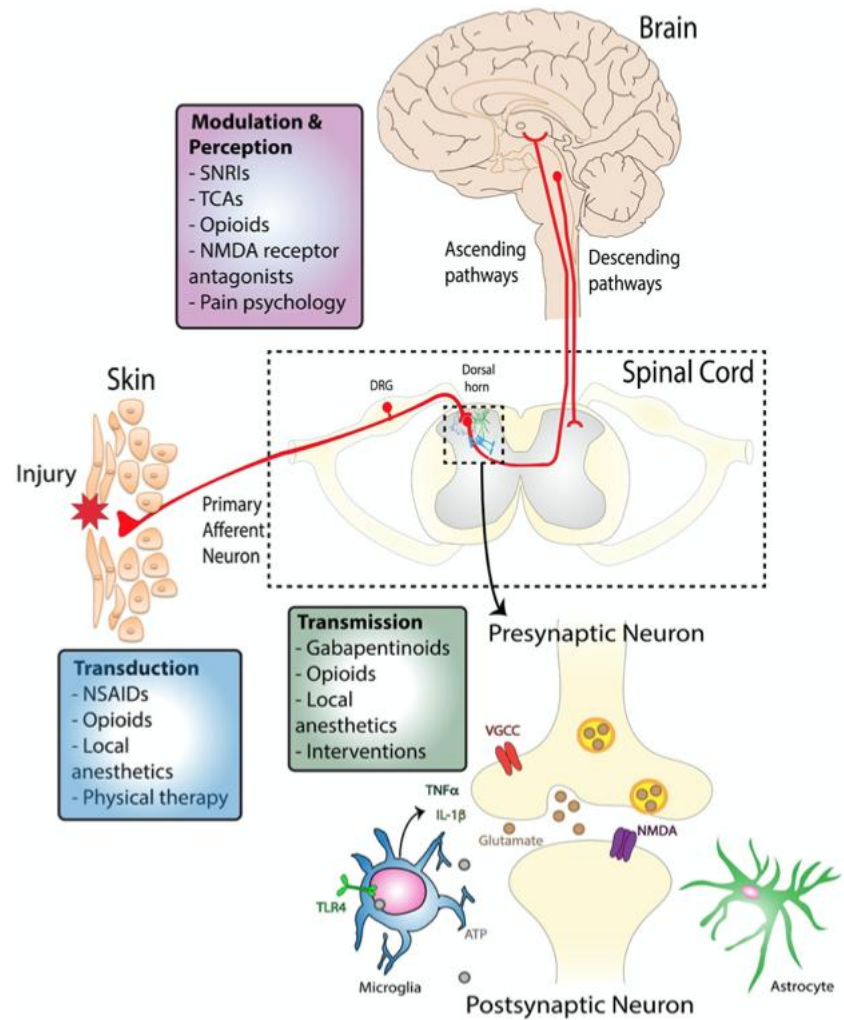
Crossdisciplinare: vedere una disciplina dalla prospettiva di un'altra.

Multidisciplinare: persone di diverse discipline che lavorano insieme, ognuna attingendo alla propria conoscenza disciplinare.

**Interdisciplinare: integrazione di conoscenze e metodi di diverse discipline, utilizzando una vera sintesi di approcci.**

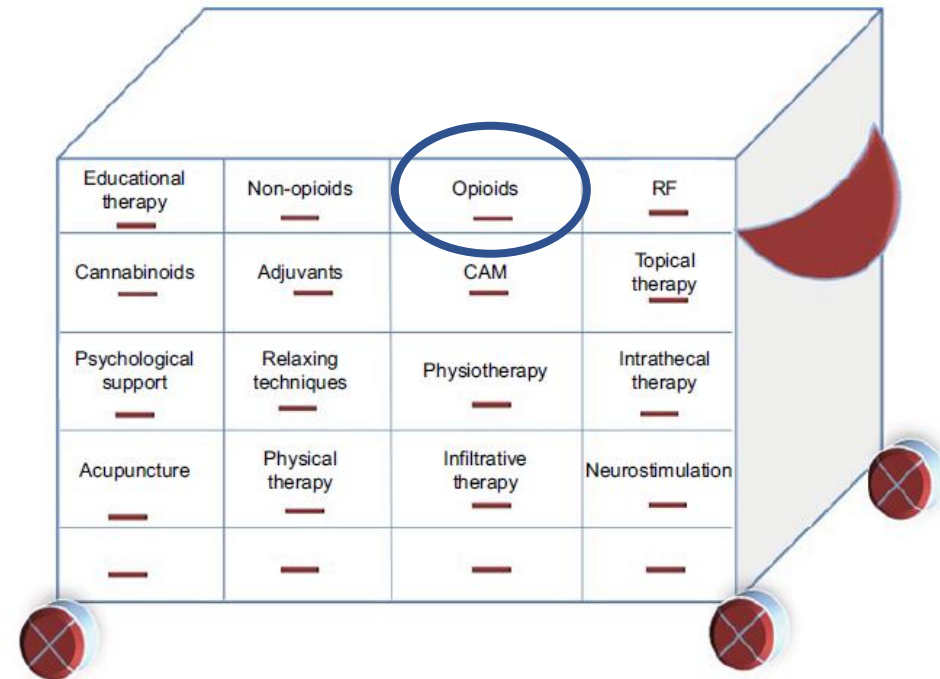
Transdisciplinare: creare un'unità di quadri intellettuali al di là delle prospettive disciplinari.





**Figure 2. Sites of action of multidisciplinary treatments for pain management.**

In most cases pain is initiated in the periphery where primary afferent neuron terminals may be activated by local inflammatory mediators. Transduction of this signal from the peripheral to the central nervous system can be blocked by certain categories of drugs (NSAIDs, opioids, local anesthetics) and by increasing strength and mobility through physical therapy. Painful signals are then transmitted to the dorsal horn of the spinal cord where the central terminals of the primary afferent neurons form synapses with intrinsic spinal cord neurons. Gabapentinoids, opioids, local anesthetics and certain interventions can block this peripheral-to-central transmission. Finally, the painful signal is carried to the brain



**Figure 1 The analgesic trolley model for pain management.**

**European\* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain**

Appropriatezza, efficacia e sicurezza dei farmaci oppiacei nella terapia del dolore cronico adulto e pediatrico

Versione del 21 Aprile 2023

SIAARTI



Expert Opinion  
D.Bugada, A.Cuomo,  
M.Cascella, L.Demartini,  
A.Giarratano, C.Mattia,  
S.Natoli, A.Violini, A.Vittori

Opioids are not a panacea for all types of CNCP, and must only be used in selected and supervised pain patients as part of a comprehensive, multi-modal, multi-disciplinary approach to treatment.

In this context alone, opioid therapy can be a useful tool in achieving and maintaining an optimal level of pain control in selected patients.

## Gli oppiacei nella gestione e trattamento del dolore cronico oncologico

Review

### Opioids and Cancer: Current Understanding and Clinical Considerations

Dhananjay Sah <sup>1,2</sup>, Hagit Shoffel-Havakuk <sup>3,4</sup>, Nir Tsur <sup>3,4</sup>, Megan L. Uhelski <sup>5</sup>, Vijaya Gottumukkala <sup>1</sup> and Juan P. Cata <sup>1,2,\*</sup>

Opioids have been indicated for the treatment of cancer pain since the 1950. Prescription opioids, including drugs such as morphine, oxycodone, fentanyl, buprenorphine, and methadone, are indispensable in the management of severe pain, especially in oncological patients.

Currently, the American Society of Clinical Oncology recognizes that “opioids are the first-line approach for moderate to severe chronic pain associated with active cancer.” The Society also recommends that opioids should be prescribed to selected cancer survivors with post-cancer or treatment pain syndromes

Pain not only negatively affects the quality of life of patients with cancer, but it has also been associated with reduced survival. Pain management is therefore a critical component of cancer care.

## 2. Initiation of opioid treatment

### *Opioid selection*

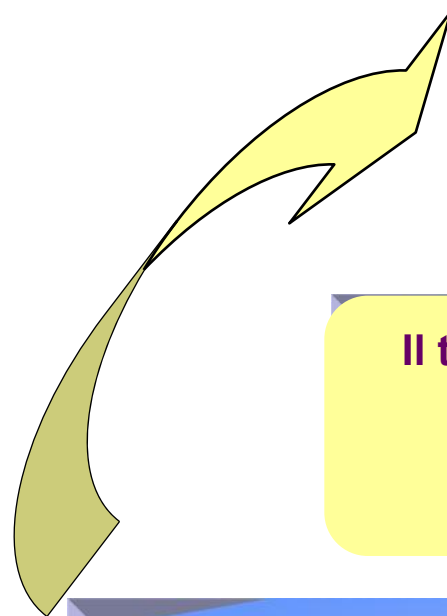
- **IR** rather than ER/LA **opioids** should be the first choice for the initial treatment of non- cancer pain. However, in specific situations, such as the presence of resting rather than activity-related pain, ER/ LA opioids may be favored over IR opioids. European guidelines recommend a **patient-centered approach for choosing between IR and ER/LA opioids**, emphasizing that the decision should be based on the individual patient's circumstances and clinical symptoms
  
- Reasonable, **first line opioid choices** for mild pain often include tramadol, codeine, Tapentadol, or hydrocodone. For second line mild to moderate pain therapy, clinicians can start with hydrocodone or oxycodone. For severe pain, first line therapy may begin with hydrocodone, oxycodone, hydromorphone, or morphine, second line therapy with fentanyl and third line therapy for severe pain with methadone. Buprenorphine should be considered as a viable alternative to strong opioids in moderate to severe chronic pain therapy

## Trattamento del dolore secondo le linee guida

**Dolore  
Severo**  
(NRS 7-10)

**Dolore  
Moderato**  
(NRS 4-6)

**Dolore  
Lieve**  
(NRS ≤3)



**3**

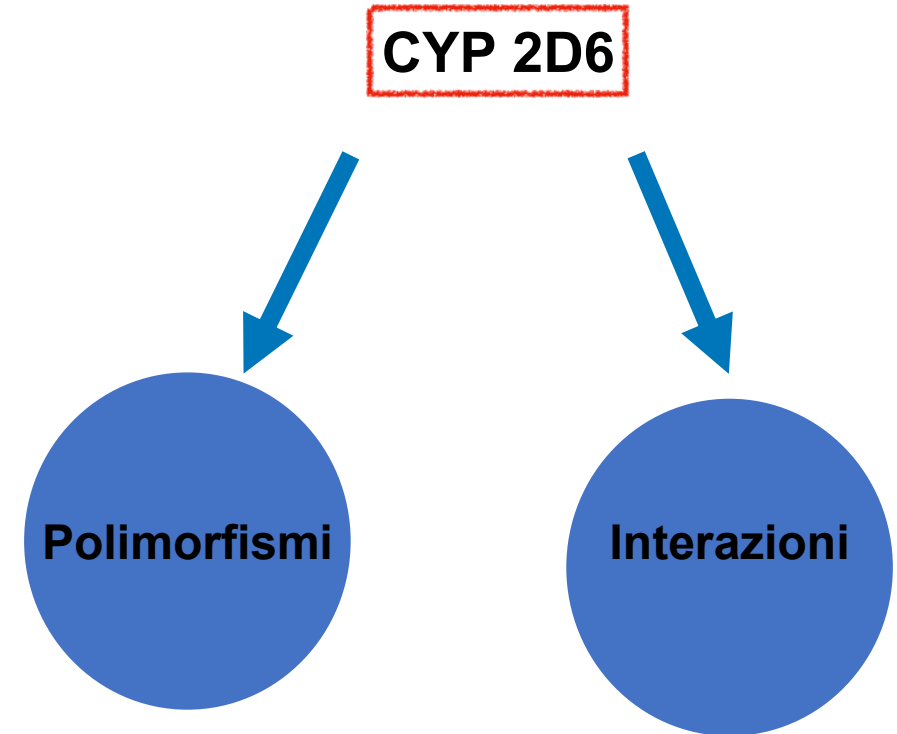
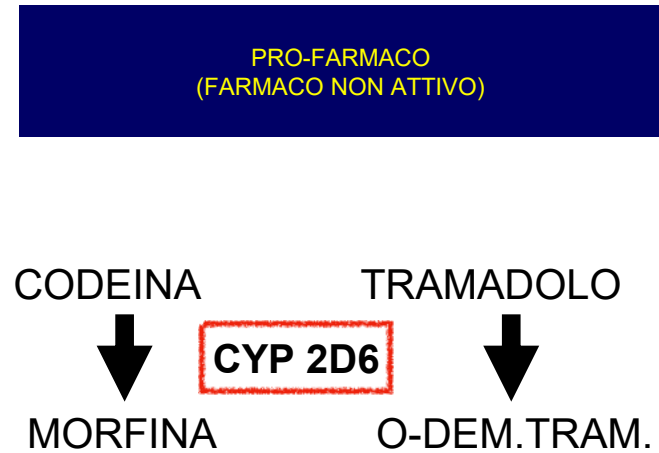
**Oppioidi forti**  
+/- adiuvanti

Il trattamento con oppioidi forti, immediatamente dopo i FANS, è efficace e ben tollerato  
**Raccomandato dalle linee guida ESMO!!**

**1**

**Non-oppioidi**  
+/- adiuvanti

- più del 50% dei pazienti che iniziano con un oppioide debole hanno necessità di switchare dal II al III gradino entro due settimane di trattamento per scarsa analgesia
- i pazienti che iniziano con un oppioide forte non avevano più effetti collaterali, ma meno nausea
- gli oppioidi deboli sono profarmaci



## 2. Initiation of opioid treatment

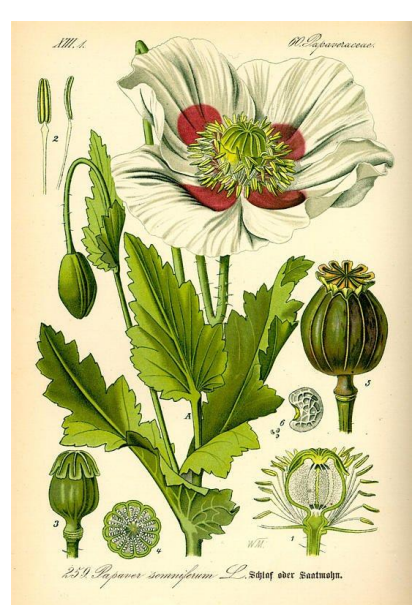
# ‘Start low and Go slow’ STRATEGY

LOWEST EFFECTIVE  
DOSE

MINIMAL  
ADVERSE  
EFFECTS

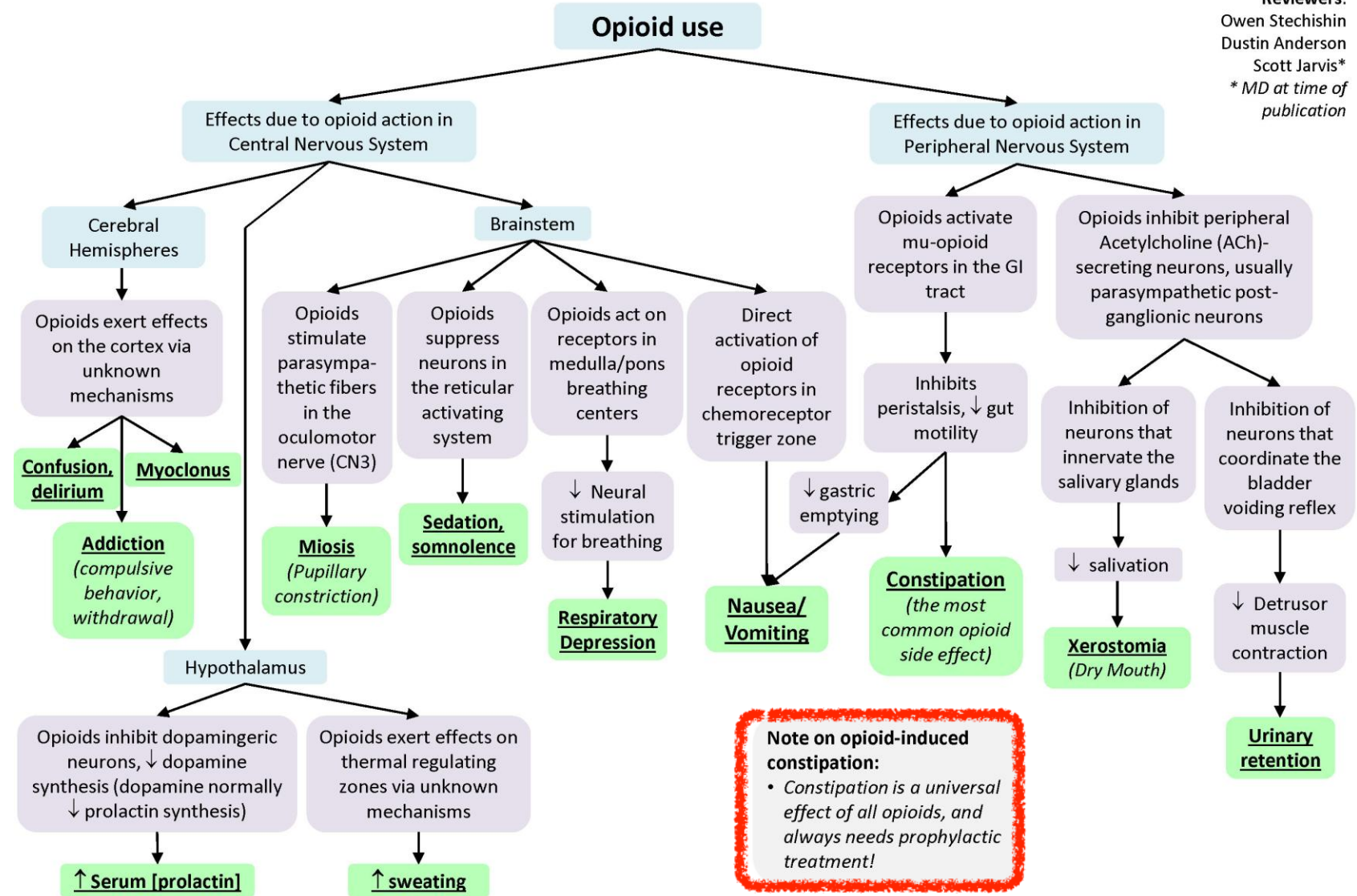
The starting dose of an opioid is not driven by the intensity of the patient’s pain expression but rather by safety considerations, and therefore, the initiation of opioids is simple and generally very safe

*Bruera, 2015*



# Side Effects of Opioids

**Author:**  
Yan Yu  
**Reviewers:**  
Owen Stechishin  
Dustin Anderson  
Scott Jarvis\*  
\* MD at time of publication



**Note on opioid-induced constipation:**

- Constipation is a universal effect of all opioids, and always needs prophylactic treatment!



# Effetti collaterali degli oppioidi

Fase di adattamento	Fase di mantenimento
Nausea *	Stipsi
Vomito *	Sedazione **
Stipsi	Secchezza delle fauci
Sedazione *	Allucinazioni **
Secchezza delle fauci	Tolleranza/Iperalgesia °
Prurito	Mioclonie °
Depressione respiratoria	Alterazioni Cognitive **
	Depressione respiratoria **

High Tolerance	No Tolerance
Analgesia	Miosis
Euphoria, dysphoria	<b>Constipation</b>
Mental clouding	
Respiratory depression	
Sedation	
Nausea & vomiting	
Cough suppression	
Antidiuresis	

# **CAUSE DI STIPSI NEL PZ ONCOLOGICO**

**(SPESSO MULTIFATTORIALE NEL PAZIENTE ANZIANO)**

## **FATTORI GENERALI**

**INATTIVITA', DEPRESSIONE, SEDAZIONE, IDRATAZIONE, DIETA POVERA DI FIBRE**

## **FATTORI LOCALIZZATI ALL'APPARATO DIGERENTE**

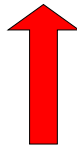
**OSTRUZIONE, COMPRESSIONE, ATONIA**

## **FATTORI NEUROLOGICI**

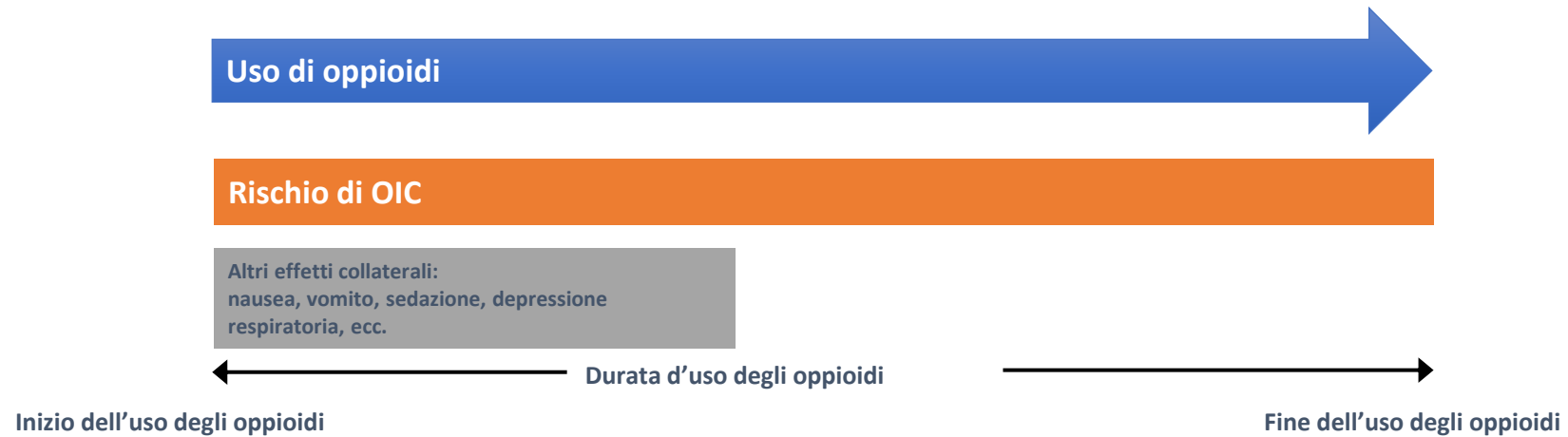
**NEOPLASIE CEREBRALI, LESIONI SPINALI, INFILTRAZIONE PLESSO SACRALE**

## **FATTORI TERAPEUTICI**

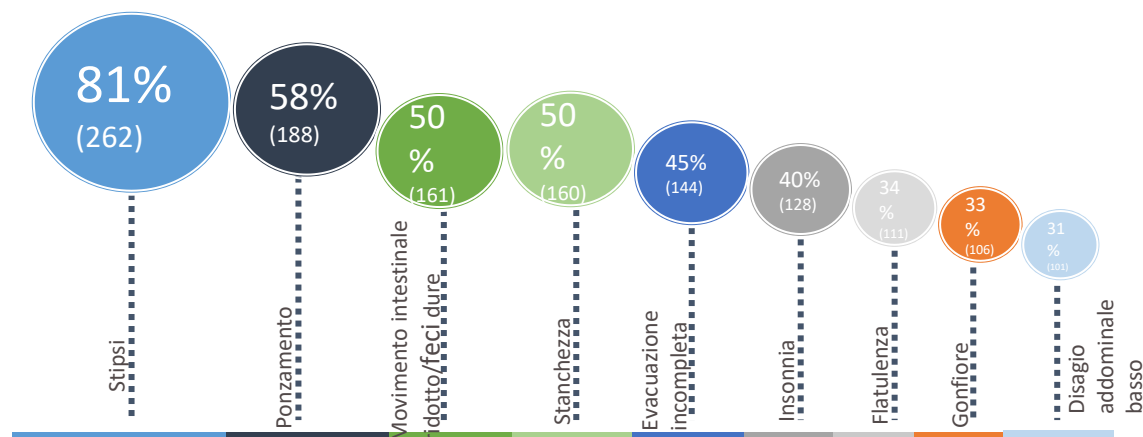
- **CHEMIOTERAPIA (ATONIA DA DISAUTONOMIA VEGETATIVA - VINCRISTINA E CISPLATINO)**
- **RADIOTERAPIA E CHIRURGIA (DENERVAZIONE CON PERDITA NORMALE ATTIVITA' PAVIMENTO PELVICO)**
- **FARMACI: **OPPIOIDI**, ANTIACIDI, BUTIRROFENONICI, FENOTIAZINE, ANTIDEPRESSIVI, ANTICOMIZIALI**



## La OIC è un effetto collaterale persistente



L'OIC è l'evento avverso più comune e fastidioso che colpisce i pazienti in terapia con OAT a lungo termine <sup>1</sup>



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].

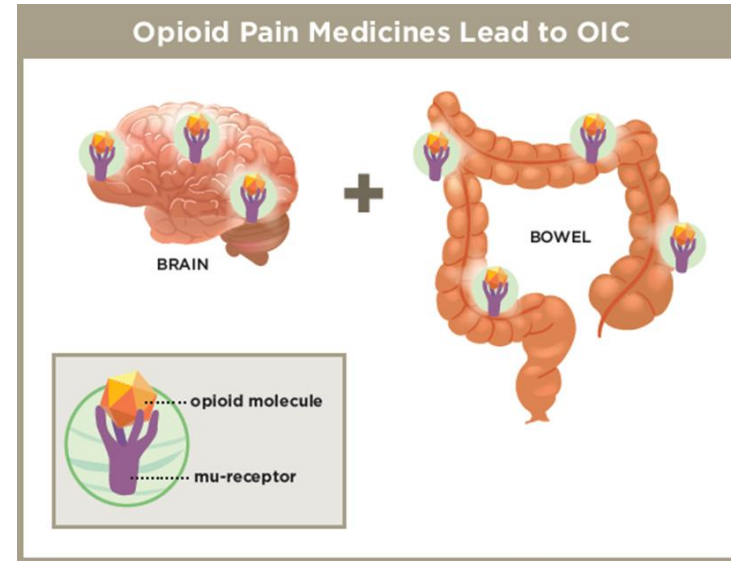
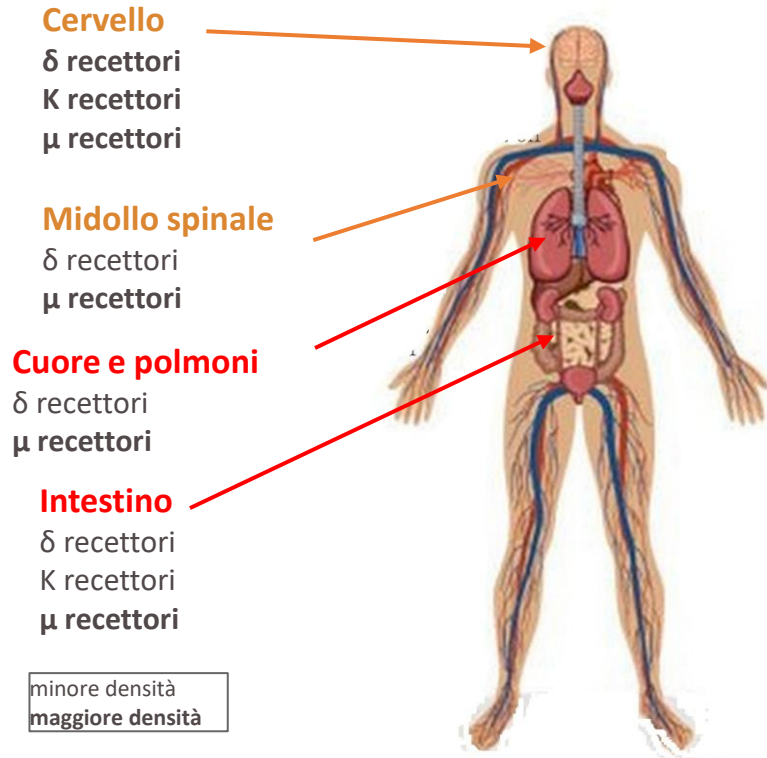
**81% NON CANCER Patients(2)**  
**40-90% Advanced CANCER Patients**  
 Aumenta: con età, in politrattati, se ridotta mobilità e se ridotta idratazione  
**51-55% in paz anziani con cancro (3)**

GI - gastrointestinale; OAT - terapia analgica con oppioidi ; OIC - stipsi indotta da oppioidi

1. Bell TJ, et al. *Pain Med.* 2009;10:35–4;
2. Eugene Viscusi, (Clin J Pain 2019;35:174–188) 2019 ;
3. Larkin et al. LG ESMO 2019

# La Terapia analgesica oppiacea ed effetti collaterali

I Recettori oppioidi sono ampiamente distribuiti nel CNS e tessuti periferici (come l'intestino)

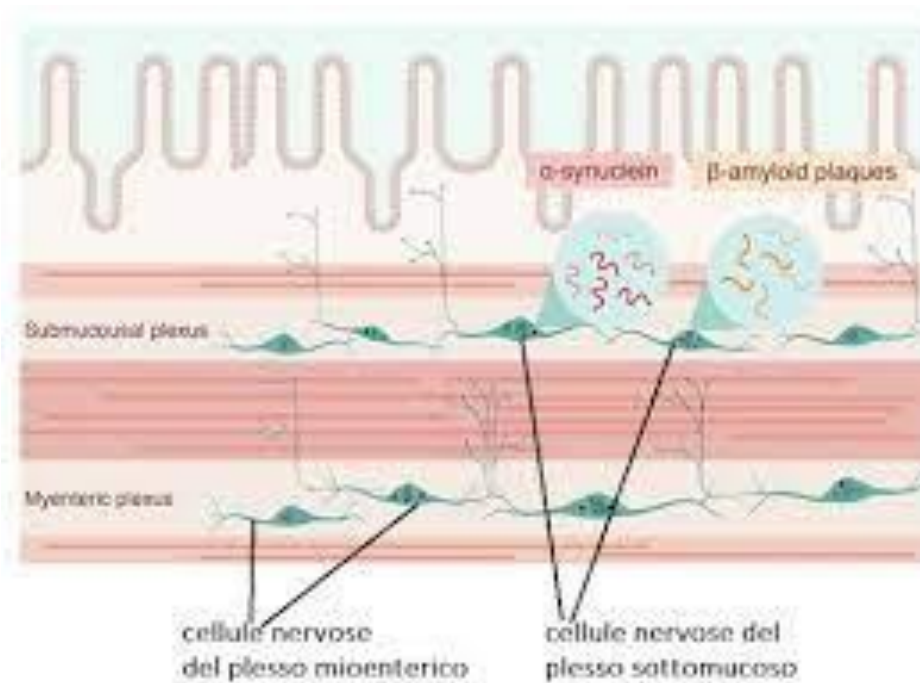


**L'attivazione dei recettori μ nel sistema nervoso enterico dell'intestino porta a OIC<sup>2</sup>**

CNS - sistema nervoso centrale; OIC – Costipazione indotta da oppioidi .

1. McDonald J & Lambert DG. *Educazione Continua in Anestesia Critical Care & Pain*. 2005; 5: 22-25. 2. McCarberg BH. *Postlaurea Med*. 2013; 125: 7-17. 3. Sullivan et al. Del 2008.

## Effetti clinici



### Plesso SOTTOMUCOSA

#### Azione farmacologica

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

### Plesso MIOENTERICO

#### Azione farmacologica

- **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

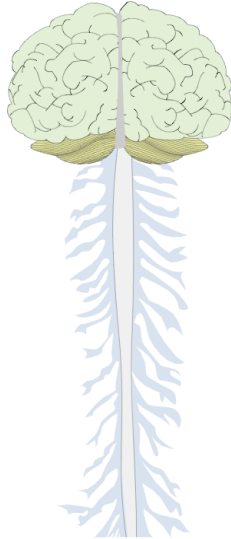
- ✓ **Disturbi di digestione, con reflusso GI**
- ✓ **Gonfiore e distensione addominale**
- ✓ **Spasmi, crampi addominali, dolore**
- ✓ **Evacuazione incompleta**
- ✓ **Necessità di sforzo<sup>2</sup>**
- ✓ **Feci dure e secche**

1. McCarberg BH. *Postgrad Med.* 2013;125:7-17

2. Rumman et al. *EXPERT REVIEW OF QUALITY OF LIFE IN CANCER CARE*, 2016 VOL. 1, NO. 1, 25-35

# La stipsi non è un evento avverso associato al trattamento con oppioidi ma un'azione recettoriale periferica

**Vie discendenti  
analgesiche**



**Analgesia**

**Causata dal legame degli oppioidi con  
specifici recettori  $\mu$  neuroni mioenterici  
e sub-mucosali:**

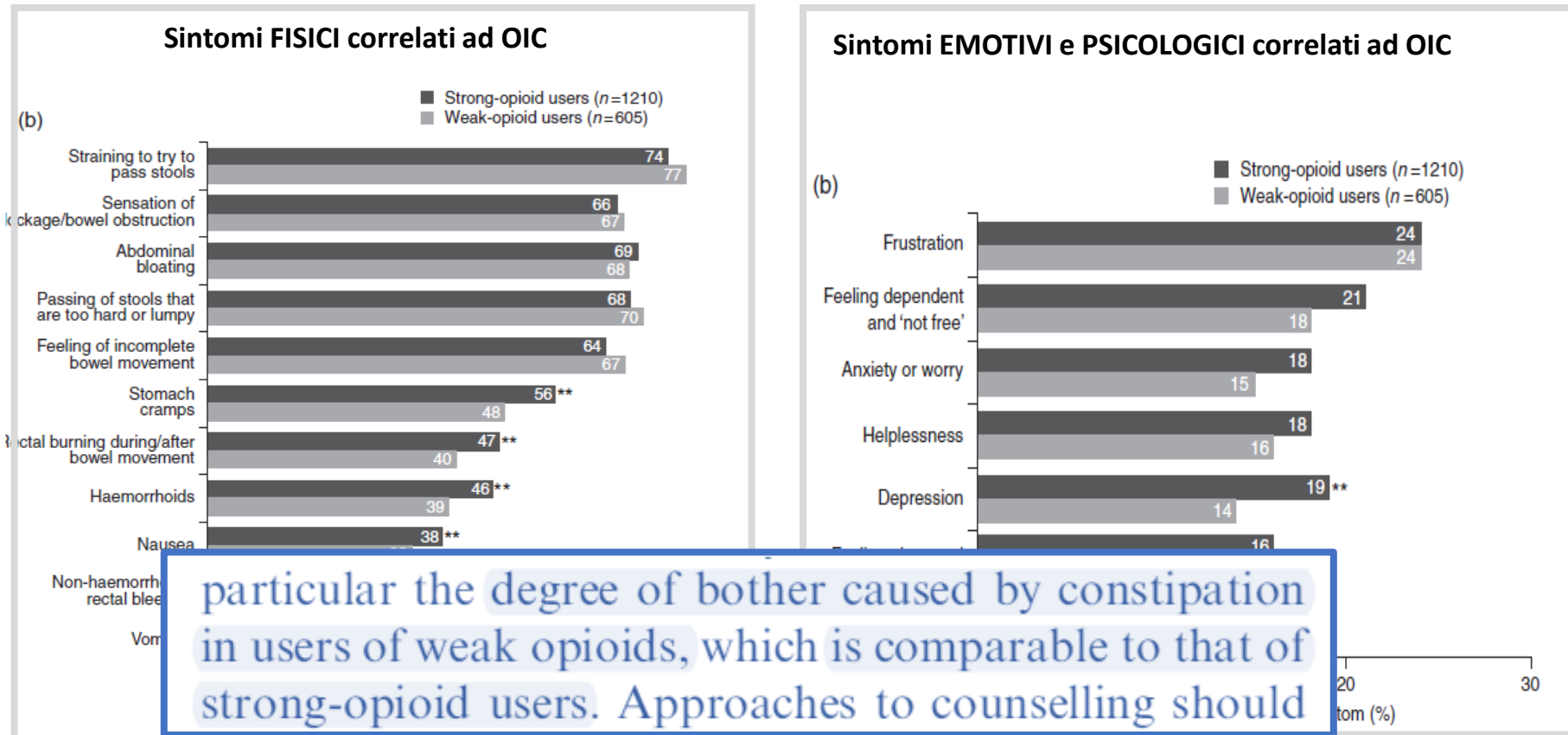
**Legame degli  
oppioidi a livello GI\***

- Riduzione della peristalsi intestinale
- Aumento tono sfinteriale
- Aumento riassorbimento dei fluidi intestinali
- Riduzione secrezioni intestinali



**Stipsi**

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



1. Andresen V. et al., United European Gastroenterology Journal 2018, Vol. 6(8) 1254–1266

OIC= Opioid Induced Constipation

# DEFINIZIONE DI OIC – CRITERI ROMA IV



I criteri di Roma IV <sup>1</sup> **definiscono l'OIC** come:  
«Sintomi di nuova insorgenza o in peggioramento della costipazione quando viene iniziata, modificata o aumentata la terapia analgesica con oppioidi».

\*Usato anche per definire la stipsi funzionale

OAT - terapia antalgica con oppioidi ; OIC - stipsi indotta da oppioidi; SBM - movimento intestinale spontaneo

2. O'Brien T, *et al.* *Eur J Pain.* 2017;21:3-19

1. Brian E. Lacy. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407

## 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

## Valutazione della stipsi : BOWEL FUNCTION INDEX

- 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"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<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)

- ease of defecation
- feeling of incomplete bowel evacuation
- personal judgement of constipation

**Normal range: 0- 28.8**

# La Gestione del Paziente con CIO

## Algoritmo pratico



**Dolore  
cronico non  
controllato**

Inizio della terapia con oppioidi?

**PREVENTION:**

- Esponi gli effetti collaterali e spiega rischio di OIC
- Co-prescrivi lassativi standard
- Stili di vita

Sviluppo di stipsi?

**ACTION 1:**  
Cerca e tratta cause modificabili\*

Constipazione mista

NO

Chiara relazione con oppioide? \*\*

SI

**ACTION 2:**  
Ottimizza titola I lassativi standard

Constipazione persiste?

**ACTION 3:**  
Target therapy

\* Aspetti psicologici, inattività, rivalutazione della terapia cronica, correzione di eventuali cause metaboliche

\*\* Chiaramente correlata all'inizio, titolazione o switch dell'oppioide?

### Lassativi idrofili o «di massa»

naturali (metilcellulosa, sterculia, Psyllium), sintetici (Carbossimetilcellulosa)

**Meccanismo d'azione:** aumentano il volume del residuo solido non assorbibile

**Somministrazione:** via orale seguita da abbondante idratazione

**Effetti collaterali:** flatulenza, distensione addominale, occlusione gastrointestinale, impattamento fecale, Ritenzione idrica, Ipertensione, scompenso cardiaco, insufficienza renale

**Controindicazioni:** disfagia, occlusione intestinale, atonia del colon, ipertensione severa, scompenso cardiaco, insufficienza renale

### Lassativi emollienti

Tensioattivi anionici (paraffina liquida, docusati (di Na, Ca o K), olio di ricino).

**Meccanismo d'azione:** oli indigeribili, "lubrificano" le feci; favoriscono il transito intestinale

**Somministrazione:** non assumere durante i pasti

**Effetti collaterali:** Danni locali alla mucosa intestinale e irritazione del retto e dello sfintere anale. Dolori addominali, nausea, vomito. Utilizzo prolungato: malassorbimento

**Controindicazioni:** ostruzione Possono interferire con l'assorbimento delle sostanze liposolubili (vitamine, acidi grassi) essenziali)

### Lassativi osmotici

Salini (fosfato di sodio, solfato di magnesio, idrossido di magnesio), carboidrati non assorbibili (PEG, lattulosio, glicerina, sorbitolo, mannitolo)

**Meccanismo d'azione:** esercitano un'azione osmotica; viene trattenuto un elevato volume di fluidi nel lume intestinale; accelerazione del transito

**Somministrazione:** preparazioni orali o rettali (clismi)

**Effetti collaterali:** alterazioni idroelettrolitiche, nausea, vomito, flatulenze, crampi e diarrea, disidratazione, irritazione locale (clismi)

**Controindicazioni:** Insufficienza cardiaca o renale gravi, galattosemia (lattulosio)

### Lassativi stimolanti o «di contatto»

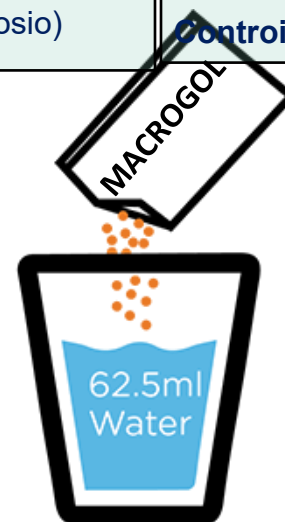
antrachinonici (senna, cascara, aloe, frangula e rabarbaro), difenilmetanici (fenolftaleina, bisacodile).

**Meccanismo d'azione:** aumentano la peristalsi e la secrezione intestinale

**Somministrazione:** Rischio di interazione con altri farmaci; preferibile la somministrazione a distanza (2h)

**Effetti collaterali:** disagio addominale, dolore, crampi. Diarrea. Disidratazione, perdita di elettroliti

**Controindicazioni:** Dolori addominali, ostruzione intestinale



## OPIOIDS & SUBSTANCE USE DISORDERS SECTION

*Original Research Article*

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

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 gut 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,

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

# The Use of Peripheral $\mu$ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the Management of Opioid-Induced Constipation: An Update on Their Efficacy and Safety

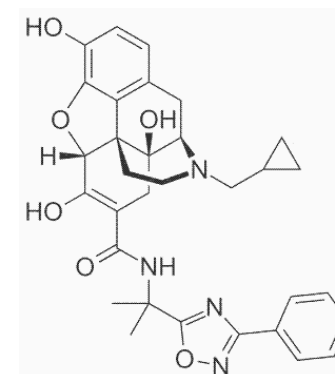
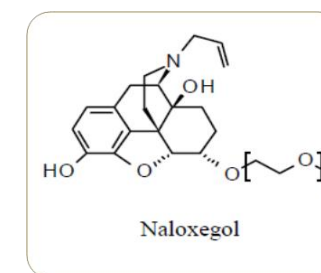
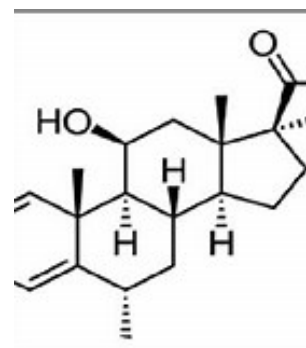
This article was published in the following Dove Press journal:  
Drug Design, Development and Therapy

Joseph V Pergolizzi Jr.<sup>1</sup>  
Paul J Christo<sup>2</sup>  
Jo Ann LeQuang<sup>1</sup>  
Peter Magnusson<sup>3,4</sup>

**Abstract:** Peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists (PAMORAs) constitute a class of drugs which reverse opioid-induced constipation (OIC) with similar opioid analgesic effects. OIC differs from other forms of constipation in that it is an iatrogenic condition that occurs when an opioid acts on the dense network of  $\mu$ -opioid receptors in the enteric system, which affect a variety of functions including gastrointestinal motility, secretion, and other factors that

PAMORAs are  $\mu$ -receptor opioid antagonists specifically developed so that they have very limited ability to cross the blood-brain barrier and thus they are able to antagonize peripheral but not central  $\mu$ -opioid receptors.<sup>9</sup> PAMORAs are designed to have no effect on the analgesic benefits of opioid pain relievers but to relieve but antagonizing the effects of the opioid in the gastrointestinal system.

Several PAMORAs have been developed but not all have come to commercial fruition. Over time, the safety and efficacy of three main PAMORAs, methylnaltrexone, naldemedine, and naloxegol have been established in a variety of studies, including large randomized controlled trials. No head-to-head clinical trials among these agents have been published. It is the aim of this



## 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

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina;

<sup>2</sup>Division of Gastroenterology and Liver Disease, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio;

<sup>3</sup>Departments of Family Medicine and Urology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; <sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Case Western Reserve University and Louis Stokes Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio; and

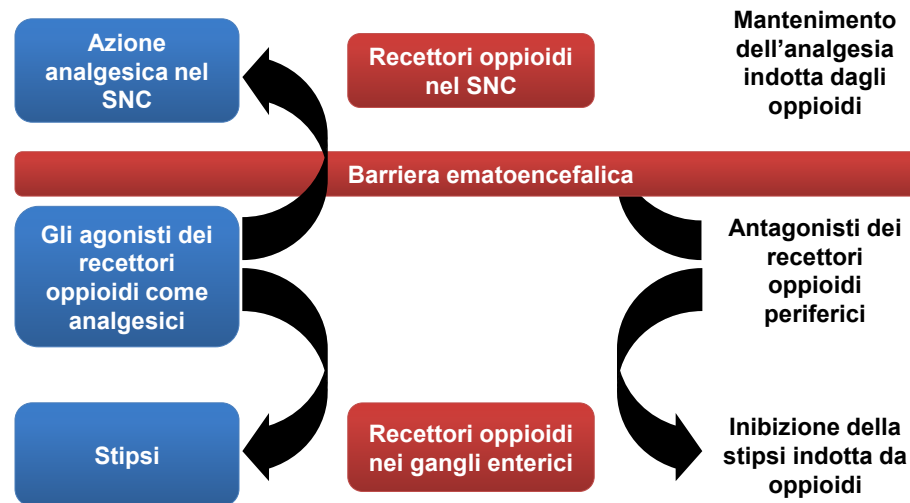
<sup>5</sup>Division of Gastroenterology, University of Minnesota and Minneapolis Veterans Affairs Health Care System, Minneapolis, Minnesota

**Table 4.** Different Classes of Agents for Opioid-Induced Constipation and Mechanisms of Action

Class/type	Examples	Mechanism of action
PAMORAs	Naldemedine Naloxegol Methylnatrexone	Block $\mu$ -opioid receptors in the gut, thereby effectively restoring the function of the enteric nervous system

# I PAMORA bloccano i recettori mu a livello periferico senza penetrare nel SNC

- Gli antagonisti dei recettori oppioidi mu ad azione periferica (PAMORA) si legano ai recettori mu in periferia (es. nel tratto GI) e ne impediscono il legame agli agonisti dei recettori mu (ossia agli oppioidi)<sup>1-4</sup>
  - Impedendo agli oppioidi di legarsi ai recettori mu a livello periferico i PAMORA possono mitigare gli effetti indesiderati degli oppioidi sul tratto GI
- Per le loro caratteristiche, i PAMORA in genere non riescono ad attraversare la barriera ematoencefalica e pertanto non interferiscono con l'efficacia analgesica mediata dal SNC<sup>1,4</sup>



1. Holzer P. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(2):181-94.
2. Holzer P. *Regul Pept*. 2009;155(1-3):11-17.
3. Kurz A et al. *Drugs*. 2003;63(7):649-671.
4. Holzer P. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):6010-6020.

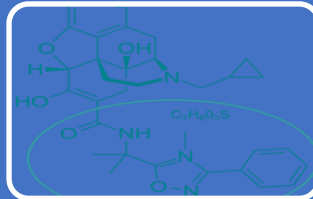
# Indicazioni dei PAMORA in Europa e studi clinici

PAMORA	Indicazione	Evidenze degli studi clinici
<b>Metilnaltrexone<sup>1</sup></b>	Trattamento dell'OIC quando la risposta al trattamento con <b>lassativo non è stata sufficiente</b> in pazienti adulti, dai 18 anni in su.	Otto RCT e studi in aperto della durata di 2-48 settimane in pazienti con dolore cronico non oncologico o <u>malattia terminale</u> (compreso il cancro).
<b>Naloxegol<sup>2</sup></b>	Trattamento dell'OIC in pazienti adulti con una <b>risposta inadeguata</b> ai lassativi.	Tre RCT in pazienti con dolore <u>non oncologico</u> (12, 24). Studio a 52 settimane in aperto. Comprende la valutazione PAC-SYM. 1 studio <u>osservazionale su pazienti oncologici</u> . Comprende la valutazione PAC-SYM
<b>Naldemedina<sup>3</sup></b>	Trattamento dell'OIC in pazienti adulti <b>precedentemente trattati</b> con un lassativo	Sette RCT e studi in aperto della durata di 14 giorni, 12 e 52 settimane in pazienti con dolore <u>cronico non oncologico e dolore associato al cancro</u> . Comprende le valutazioni PAC-SYM e PAC-QOL.

Our literature search revealed three randomized placebo controlled double-blind trials in patients with cancer using naldemedine to treat OIC, as well as two unsuccessful randomized placebo-controlled double-blind trials using naloxegol for OIC in patients with advanced cancer and cancer-related pain that were closed early due to poor patient enrollment. Additionally, three non-interventional studies of naldemedine and four non-interventional studies of naloxegol in cancer patients were found. Large interventional studies with cancer patients were absent, reflecting the enormous recruiting difficulties in this population; thus, **higher quality studies are only available for naldemedine but not for naloxegol**. All naldemedine studies were conducted in Japan, whereas all naloxegol studies were non-interventional and conducted in Europe. Attempts at high-quality randomized controlled trials with naloxegol failed due to enormous recruiting difficulties in the US.

1. Relistor SmP;  
 2. Moventig SmPC;  
 3. Rizmoic SmPC  
 4. Farmer AD, et al. *UEG Journal*. 2019;7:7–20

# NALDEMEDINE

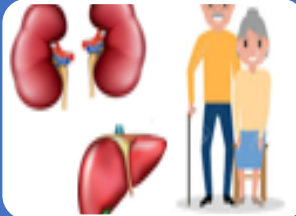


Naldemedina è un **derivato amidico del naltrexone** agisce come **antagonista dei recettori per gli oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$**  ed è un **substrato del trasportatore di efflusso P-gp**.

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>3</sup>, e nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata<sup>2</sup>

1. Kenneth Hu Dug Forecast Vol. 43 No. 10 • October 2018  
2. RCP Rizmoic

3. Hannah Blair, Drugs (2019) 79:1241–1247

**Quando è possibile prescrivere un PAMORAs a carico del SSN  
La nota 90**

30-4-2020

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana

Serie Generale n.111

**Metilnaltrexone**

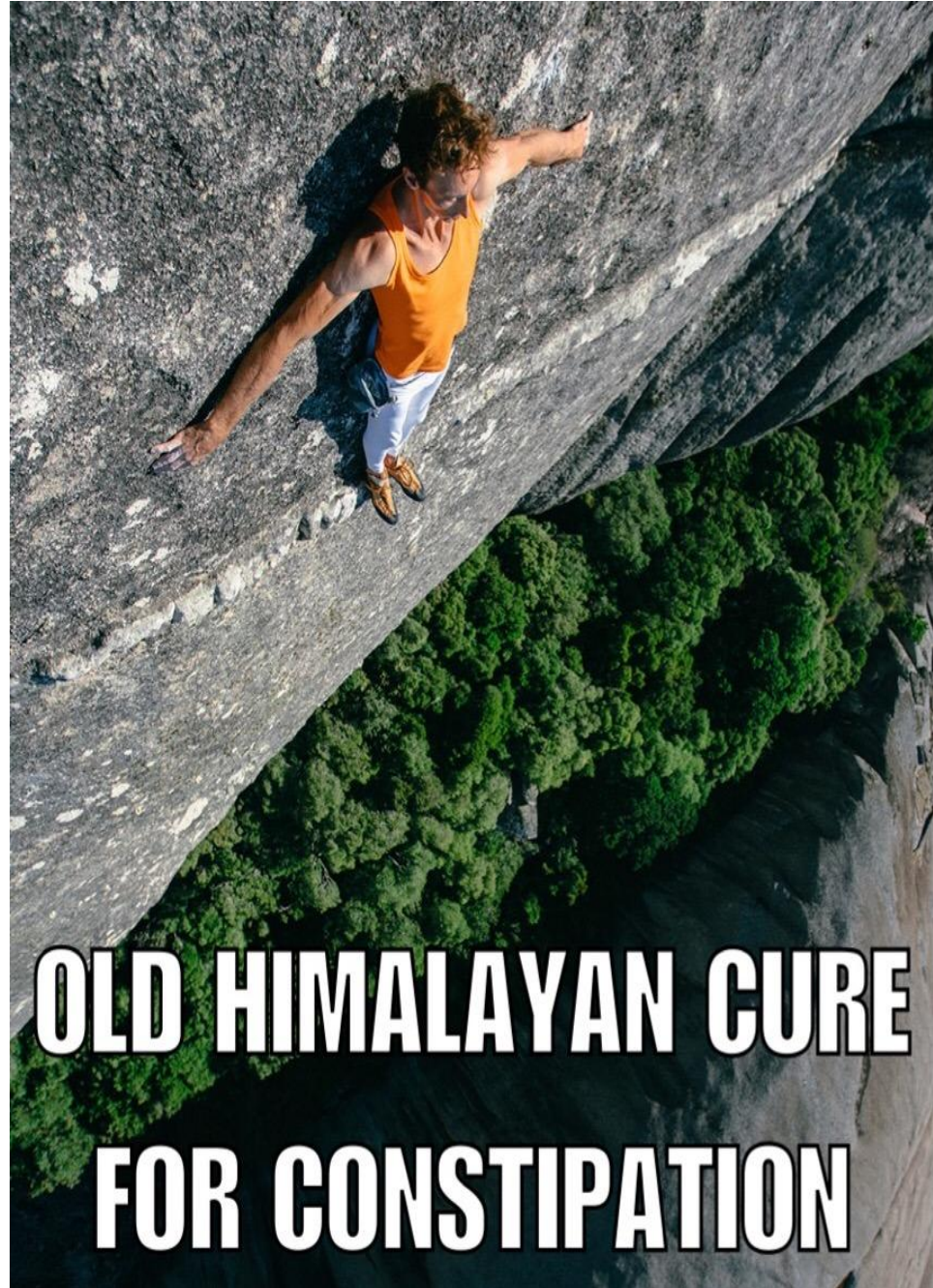
**Naldemedina**

**Naloxegol**

*La Prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:*

- **Soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di constipazione 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)*

*Grazie!*



**OLD HIMALAYAN CURE  
FOR CONSTIPATION**