MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA



La gestione multidisciplinare del dolore e della stipsi indotta da oppioidi

ARTURO CUOMO

Prefazione di **DARIO LEOSCO**

PACINI
EDITORE
MEDICINA

MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

La gestione multidisciplinare del dolore e della stipsi indotta da oppioidi

ARTURO CUOMO

Direttore Struttura Complessa Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica,

IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli

Prefazione a cura di **DARIO LEOSCO**
Presidente Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Indice

PREFAZIONE 3

LA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL DOLORE E DELLA STIPSI INDOTTA DA OPPIOIDI 4

© Copyright 2026 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico
PACINI EDITORE
Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacinimedicina.it – info@pacinieditore.it

Edizione digitale Aprile 2026 in formato PDF standard

* Normativa vigente in materia di tutela del copyright e di riproduzione di testi e immagini. Ogni altro uso e/o modalità di riproduzione deve essere autorizzato (Legge 22 aprile 1941 n. 633).

Prefazione

Il dolore cronico è una condizione debilitante che colpisce molte persone anziane, influenzando negativamente la loro qualità di vita e rappresentando un importante fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi cognitivi e comportamentali ed esitando, spesso, nell'isolamento sociale. Per questi motivi la gestione del dolore cronico negli anziani rappresenta una sfida complessa per il geriatra che richiede un approccio olistico e multidisciplinare. L'utilizzo di oppioidi rappresenta un'opzione terapeutica indispensabile in caso di dolore grave-moderato, anche se non esente da effetti collaterali. Tra questi, la stipsi che colpisce oltre il 50% dei soggetti in trattamento con oppioidi e che, così come il dolore, rappresenta una condizione invalidante e fortemente condizionante la qualità della vita nelle persone anziane. Nonostante l'alta prevalenza di stipsi indotta da oppioidi, una recente *survey* condotta su un ampio numero di sanitari, tra cui medici di medicina generale, anestesisti e terapisti del dolore, ha evidenziato come solo il 30% presenta una buona consapevolezza di tale effetto collaterale, sottolineando la necessità di iniziative culturali e informative rivolte a una corretta gestione del fenomeno. Le principali Linee Guida suggeriscono che per una gestione tempestiva ed efficace della OIC è opportuno iniziare un trattamento con un lassativo nel momento in cui si prescrive una terapia con oppioidi a lungo termine. Se la stipsi indotta da oppioidi non risponde ai lassativi, è indicato utilizzare un PAMORA, che agisce in modo mirato nel tratto gastrointestinale, ripristinando la motilità senza compromettere l'efficacia analgesica.
Di grande importanza è, inoltre, il *counseling* rivolto al paziente anziano e centrato sulla informazione che la stipsi può rappresentare un effetto collaterale del trattamento farmacologico e non una conseguenza fatale del processo di invecchiamento e della ridotta attività fisica. Ciò risulta essenziale per prevenire l'autosospensione o la riduzione del dosaggio degli oppioidi con conseguenze sull'adeguato controllo del dolore e sulla qualità della vita.
Questo editoriale rappresenta un'iniziativa importante per implementare la conoscenza del fenomeno della stipsi indotta da oppioidi tra gli operatori sanitari e fornire le evidenze scientifiche sull'efficacia di una nuova classe di farmaci, i PAMORA, nel prevenire e contrastare tale effetto collaterale altamente prevalente soprattutto nel paziente geriatrico.

DARIO LEOSCO

Presidente Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

La gestione multidisciplinare del dolore e della stipsi indotta da oppioidi

ARTURO CUOMO

Direttore Struttura Complessa Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica,

IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli

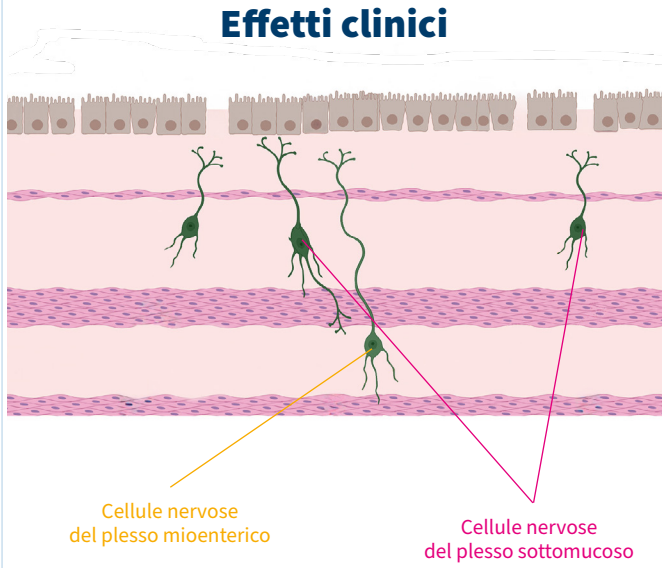
Il dolore è uno dei motivi più frequenti per cui si ricorre alle cure mediche [1]. Come evidenziato dall'ultima definizione del dolore da parte dell'*International Association for the Study of Pain* (IASP), il dolore è un'esperienza personale che viene influenzata a vario titolo da fattori biologici, psicologici e sociali. Ne segue che la gestione del dolore richieda un approccio multimodale che tenga conto non solo delle componenti biologiche del dolore, ma anche dei sottesi fattori psicosociali. La valorizzazione di questo approccio appare particolarmente promettente nei pazienti con dolore cronico [2]. Il dolore cronico, inquadrato come stato patologico nell'undicesima revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11) [3], causa la maggiore perdita di produttività rispetto a qualsiasi altra patologia e contribuisce a costi sanitari significativi [4]. Se non trattato o se controllato in modo inadeguato grava sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti con effetti negativi di ampia portata a livello fisico, psicologico e funzionale [4]. **Il dolore cronico, che colpisce circa 10,5 milioni di persone in Italia, è estremamente diffuso nella popolazione anziana, con una prevalenza superiore al 50% negli over 75 [5]**. Nell'anziano determina una condizione di disabilità, compromettendone l'autonomia, con conseguente declino della socialità fino all'isolamento [6].

Nel complesso, il dolore può condizionare tutti gli aspetti della vita, compresi l'umore, il sonno, le funzioni cognitive e motorie [7] e dovrebbe essere affrontato combinando approcci farmacologici e non farmacologici, tenendo conto della sua intensità e durata, della fisiopatologia, della complessità dei sintomi e la coesistenza di comorbilità [4]. Un approccio multidisciplinare alla gestione del dolore con opzioni terapeutiche che agiscono su aree del sistema nervoso periferico e centrale può migliorare l'efficacia dei trattamenti limitandone gli eventi avversi [7]. Su queste premesse, Cuomo et al. hanno sviluppato un modello semplice e intuitivo per il sollievo dal dolore, denominato *analgesic trolley* (carrello analgesico) [8]. Ogni cassetto del carrello identifica una categoria di farmaci o una tecnica operativa (ad esempio, neurolisi) o una terapia non invasiva (ad esempio, psicoterapia e yoga). Spetterà alla competenza di ciascun medico attingere da uno o più cassetti e scegliere al loro interno la modalità terapeutica più appropriata, rimanendo pronto a chiudere un cassetto, aprirne un altro e modificare

le scelte in base alle esigenze terapeutiche al momento della presentazione del dolore del paziente [8]. L'eliminazione completa del dolore non è un obiettivo realistico per nessun programma di gestione del dolore. L'obiettivo dovrebbe piuttosto essere quello di ridurre al minimo la sofferenza e massimizzare la funzionalità del paziente adottando un approccio ad ampio spettro alla gestione del dolore [9]. **Nel paziente geriatrico, la gestione del dolore è complicata dal declino delle funzioni organiche, dalla presenza di malattie concomitanti e dalla politerapia**. Per tutti i motivi sopra citati, il dolore persistente negli anziani dovrebbe essere considerato una sindrome geriatrica di per sé che necessita di approcci efficaci [6]. La terapia antalgica con oppioidi (OAT) è un'opzione terapeutica per il dolore cronico da moderato a grave, sia oncologico che non oncologico, in pazienti selezionati [10]. **Sebbene gli oppioidi siano analgesici potenti, non sono una panacea per tutti i tipi di dolore [11] e andrebbero introdotti solo quando strettamente necessario e tenendo debitamente conto di un monitoraggio continuo dei rischi e dei benefici [12]**. Quando la OAT è considerata appropriata è necessario iniziare con una dose minore, aumentandola lentamente (se necessario) e monitorando attentamente l'efficacia e la tollerabilità [13]. Quando si avvia la OAT in un paziente anziano, si raccomanda di seguire il principio "Start low, Go slow" [6]. I cambiamenti farmacodinamici e farmacocinetici legati all'età determinano un prolungamento della durata d'azione degli oppioidi nell'anziano. È quindi raccomandato di iniziare la OAT con una riduzione della dose di circa il 25-50% rispetto ai pazienti più giovani e di aumentare la dose più lentamente [13]. **È importante non dimenticare ciò che è così rilevante nel trattamento del dolore persistente, soprattutto nell'anziano: la OAT è probabilmente più efficace quando è parte di un approccio globale e multidisciplinare**. Coerentemente, studi rilevanti dimostrano che gli anziani si sentano maggiormente a loro agio con un approccio terapeutico multimodale [6].

I pazienti possono differire notevolmente nelle loro risposte individuali ai diversi analgesici oppioidi in termini di scarso controllo del dolore e reazioni avverse ai farmaci [14]. Molti degli oppioidi impiegati nella terapia del dolore cronico sono metabolizzati dall'isoforma 2D6 del CYP450 (CYP2D6) [15]. Il CYP2D6 bioattiva la codeina e il tramadolo, con metabolizzatori intermedi e lenti (IM e PM) che potrebbero avere un'analgesia compromessa [16]. Il controllo del dolore può essere compromesso in presenza di politerapia come l'uso di inibitori del CYP2D6 e/o di farmaci substrato (es. antidepressivi, antipsicotici, beta-bloccanti), determinando un'analgesia insufficiente quando vengono utilizzati con oppioidi comuni correlati al CYP2D6 [14]. **Un ostacolo riconosciuto alla prescrizione di oppioidi è il timore degli effetti collaterali correlati a tali farmaci [17]**. Gli oppioidi provocano analgesia principalmente legandosi ai recettori μ nel sistema nervoso centrale, ma si legano anche al recettore μ nel plesso mioenterico del tratto gastrointestinale, causando l'effetto collaterale avverso della costipazione [18]. Pertanto, è importante trovare un equilibrio tra gli effetti analgesici degli oppioidi, mediati principalmente dall'agonismo dei recettori oppioidi μ centrali, e il rischio di effetti gastrointestinali degli oppioidi, come la costipazione indotta da oppioidi (OIC), che può compromettere i potenziali benefici clinici degli analgesici oppioidi, dal momento che spesso i pazienti scelgono di ridurre o interrompere l'uso di farmaci oppioidi per gestire autonomamente la loro OIC e facilitare il movimento intestinale [19]. La OIC colpisce in modo significativo i pazienti con dolore cronico sia con che senza cancro in OAT, il 51-87% dei pazienti trattati con oppioidi per il dolore da cancro, il 41-57% dei pazienti con dolore cronico non oncologico e circa l'81% dei pazienti che ricevono una terapia sostitutiva per la dipendenza da oppioidi [20]. **Il rischio di OIC aumenta con l'età e l'OIC è sottovalutato e trattato in modo inadeguato nella popolazione anziana [10]**. I criteri di Roma IV definiscono l'OIC come la comparsa o l'intensificazione dei sintomi di costipazione all'inizio, al cambiamento o all'aumento della terapia oppioide, accompagnata da ulteriori caratteristiche cliniche quali una sensazione di evacuazione incompleta e meno di tre movimenti intestinali spontanei alla settimana [20].

L'OIC differisce dalle altre forme di costipazione in quanto è una condizione iatrogena che si verifica quando un oppioide agisce sulla fitta rete di recettori μ-oppioidi presenti nel sistema enterico, che influenzano una serie di funzioni, tra cui la motilità gastrointestinale, la secrezione e altri fattori che possono causare disfunzioni intestinali [21]. I recettori oppioidi μ, δ e κ sono ampiamente distribuiti in tutto il sistema digestivo, con una densità che varia a seconda del tratto e dello strato della parete. I recettori μ si trovano principalmente nello stomaco e nel colon prossimale, sulle membrane delle cellule muscolari intestinali, sui neuroni mioenterici e sottomucosi e sulle cellule mononucleate della lamina propria. Quando gli agonisti degli oppioidi si legano ai recettori μ possono influenzare i processi di motilità, assorbimento dei liquidi e contrazione dello sfintere [22] (Fig. 1).



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
- ✔ Feci dure e secche

FIGURA 1. Effetto dell'attivazione dei recettori μ sulle funzioni gastro-intestinali a livello della sottomucosa e del plesso mioenterico (da Squeo et al., 2024; Muller-Lissner et al., 2017, mod.) [22,23].

L'OIC riduce l'efficacia degli oppioidi, compromette la qualità della vita [20] e, a differenza di molti altri effetti collaterali degli oppioidi (depressione respiratoria, nausea, sedazione), non migliora nel tempo e quindi dovrebbe essere anticipata, monitorata e affrontata durante tutto il corso della OAT [24]. Una indagine condotta negli Stati Uniti ha evidenziato che a causa dell'impatto negativo della OAT sulla qualità di vita complessiva e sulle attività quotidiane, circa un terzo dei pazienti ha saltato, ridotto o interrotto la OAT per ottenere sollievo dall'OIC e favorire il movimento intestinale [25]. Inoltre, tra coloro che hanno modificato la dose di oppioidi per evitare l'OIC, oltre il 90% ha riferito un aumento del dolore, che a sua volta ha avuto un impatto negativo sulla qualità della vita [25]. Nel complesso, i pazienti con OIC soffrono una compromissione marcata della qualità della vita, e riducendo la dose di oppioidi nel tentativo di alleviare l'OIC, si espongono al rischio di un'analgesia inadeguata e quindi a un circolo vizioso senza un adeguato sollievo dall'OIC [18].

Poiché gli oppioidi rimangono il pilastro del trattamento del dolore cronico da moderato a grave, vi è una chiara necessità di gestire efficacemente l'OIC per garantire che gli effetti collaterali gastrointestinali non siano un peso per i pazienti o un ostacolo alla gestione ottimale del dolore [25]. Dato che **l'OIC deriva dall'azione agonista diretta degli oppioidi sui recettori μ-oppioidi periferici all'interno del sistema nervoso enterico, la gestione di questa condizione dovrebbe andare oltre il controllo non specifico dei sintomi quando la terapia lassativa di prima linea fallisce [26]**. In questi casi, gli antagonisti dei recettori μ-oppioidi ad azione periferica (*peripherally acting μ-opioid receptor antagonists*, PAMORA) offrono un approccio razionale e mirato [26]. **I PAMORA sono stati progettati per antagonizzare gli effetti degli oppioidi nel sistema gastrointestinale senza influire sui loro benefici analgesici centrali [27]**. Le loro proprietà farmacologiche – elevata polarità, grandi dimensioni molecolari e bassa liposolubilità – impediscono efficacemente l'attraversamento della barriera emato-encefalica a dosi terapeutiche [26]. I PAMORA sono utilizzati nel trattamento della OIC perché bloccano e impediscono in modo competitivo il legame degli agonisti oppioidi ai recettori μ-oppioidi nel tratto gastrointestinale. I PAMORA agiscono sulla motilità intestinale, sulla secrezione intestinale e sulla funzione dello sfintere. Gli agonisti oppioidi inducono una diminuzione della formazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e questo effetto viene invertito dai PAMORA, portando a una normalizza-

zione della secrezione di cloruro [18]. L'effetto dei PAMORA sulla motilità intestinale porta a una diminuzione del tempo di transito. Ciò riduce l'assorbimento passivo di acqua dalle feci, consentendo così di ottenere feci meno secche e dure. I PAMORA possono anche prevenire la disfunzione dello sfintere di Oddi e la disfunzione dello sfintere anale causate dagli oppioidi, riducendo lo sforzo e lo svuotamento incompleto [18].

I pazienti oncologici con OIC sembrano essere candidati ideali per il trattamento con PAMORA che bloccano gli effetti costipanti degli oppioidi a livello del plesso mioenterico senza influire sull'analgesia nel sistema nervoso centrale [18]. È importante sottolineare che non è richiesto alcun monitoraggio particolare per la tossicità e anche i pazienti con insufficienza renale o epatica fino alla classe B della scala CHILD sono buoni candidati per i PAMORA senza necessità di aggiustamento della dose [18].

Le linee guida dell'*American Gastroenterological Association* (AGA) raccomandano i PAMORA per i pazienti con OIC refrattaria ai lassativi, con la naldemedina che riceve "l'endorsement maggiore" sulla base della qualità delle prove [26]. In particolare, la naldemedina antagonizza non solo i recettori μ, ma anche i recettori oppioidi κ e δ, che sono distribuiti in modo variabile in tutto il tratto gastrointestinale [26]. La naldemedina è un'opzione terapeutica efficace e generalmente ben tollerata per l'OIC nei pazienti con dolore oncologico o dolore cronico non oncologico, con la comodità di una somministrazione orale una volta al giorno [28,29].

L'efficacia clinica della naldemedina è stata dimostrata in tre studi clinici randomizzati controllati: COMPOSE-1, COMPOSE-2 e COMPOSE-3. COMPOSE-1 e -2 hanno dimostrato che la naldemedina aumenta la percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento (ovvero pazienti che hanno raggiunto ≥ 3 movimenti intestinali spontanei a settimana) con un rapporto di rischio combinato di 1,51 (95% CI: 1,32-1,72) rispetto al placebo [26].

COMPOSE-3, uno studio della durata di 52 settimane, ha confermato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della naldemedina, riportando miglioramenti sostenuti nella frequenza dei movimenti intestinali, nel sollievo dei sintomi e nella qualità della vita dei pazienti. Oltre all'efficacia, l'uso della naldemedina è stato segnalato come sicuro anche in soggetti vulnerabili come gli anziani [26]. L'aumento dell'età non comporta una diversa tollerabilità e un diverso profilo di sicurezza per la naldemedina, né l'efficacia della naldemedina è influenzata dall'aumento dell'età [10]. La rimborsabilità dei PAMORA è normata dalla nota n. 90, che indica i criteri per la corretta indicazione della prescrizione [30]. **Secondo la nota n. 90, la prescrizione a carico del SSN dei PAMORA è limitata ai 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) [30]**. Sebbene l'aggiornamento della nota 90 abbia determinato un uso più ampio dei PAMORA, si riscontra una limitata consapevolezza dell'impatto che la OIC ha sulla gestione appropriata del dolore. Emerge dunque la necessità di un maggiore coinvolgimento dei pazienti nella gestione di questa condizione [27]. I pazienti con dolore cronico non oncologico spesso sottovalutano i sintomi dell'OIC e questa tendenza si accentua tra i pazienti anziani, che rappresentano una parte consistente della popolazione affetta da dolore cronico. In questo gruppo, la costipazione è spesso sottovalutata o accettata come una conseguenza naturale dell'invecchiamento e della ridotta motilità gastrointestinale [26]. La gestione dei pazienti in OAT dovrebbe essere multidisciplinare e la valutazione della funzione intestinale e la prevenzione della costipazione dovrebbero essere sistematiche e parte integrante del programma di gestione del dolore [22].

È quindi essenziale che i medici, al momento della prescrizione di oppioidi, informino proattivamente i pazienti che la costipazione è un effetto collaterale quasi universale della OAT. Inoltre, i pazienti devono essere informati che la costipazione comprende non solo una ridotta frequenza delle evacuazioni, ma anche sintomi quali gonfiore, sforzo, consistenza delle feci dure, evacuazione incompleta e fastidio addominale [26].

La natura complessa e multifattoriale della costipazione e il suo potenziale impatto negativo nei pazienti anziani con OIC e dolore cronico, insieme alla disponibilità di opzioni terapeutiche che agiscono sui meccanismi alla base della costipazione (ad esempio, i PAMORA) offrono ai clinici l'opportunità di gestire più efficacemente i loro pazienti anziani con dolore cronico e OIC [19].

Bibliografia

1 Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain 2019;160:19-27. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384

2 Natale MR, Degirolamo C, Perversi F, et al. Ridisegnare il percorso di cura e gli obiettivi del trattamento nel paziente con

dolore cronico: spunti emersi dall'Evento Science of Relief 2.0. Drugs in Context 2021;10:2021-6-4.

[3] Vittori A, Petrucci E, Cascella M, et al. Pursuing the recovery of severe chronic musculoskeletal pain in Italy: clinical and organizational perspectives from a SIAARTI Survey. J Pain Res 2021;14:3401-3410. https://doi.org/10.2147/JPR.S330750

[4] Natoli S, Vittori A, Cascella M, et al. Raising awareness on the clinical and social relevance of adequate chronic pain care. Int J Environ Res Public Health 2022;20:551. https://doi.org/10.3390/ijerph20010551

[5] Maraschini A, Tenti M, Raffaeli W, et al. Chronic pain prevalence and psychosocial burden in the Italian population from the 2019 European Health Interview Survey. Int J Environ Res Public Health 2025;22:1395. https://doi.org/10.3390/ijerph22091395

[6] Guerriero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. World J Clin Cases 2017;5:73-81. https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i3.73

[7] Schwan J, Sclafani J, Tawfik VL, et al. Chronic pain management in the elderly. Anesthesiol Clin 2019;37:547-560. https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.012

[8] Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model. J Pain Res 2019;12:711-714. https://doi.org/10.2147/JPR.S190384

[9] Nadeau SE, Lawhern RA. Management of chronic non-cancer pain: a framework. Pain Manag 2022;12:751-777. https://doi.org/10.2217/pmt-2022-0017

[10] Wild J, Webster L, Yamada T, et al. Safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: a subgroup analysis of patients ≥ 65 years of age. Drugs Aging 2020;37:271-279. https://doi.org/10.1007/s40266-020-00752-0

[11] Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. UEG Journal 2019;7:7-20. https://doi.org/10.1177/2050640618818305

[12] O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain 2017;21:3-19. https://doi.org/10.1002/ejp.970

[13] Skvarc NK, Morlion B, Vandenkerkhof EG, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 2: special situations. Eur J Pain 2021;25:969-985. https://doi.org/10.1002/ejp.1732

[14] Muriel J, Escorial M, Carratalá C, et al. Use of CYP2D6 substrates and inhibitors during pain management with analgesic opioids: drug-drug interactions that lead to lack of analgesic effectiveness. Biomed Pharmacother 2024;176:116882. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116882

[15] Dagostino C, Allegri M, Napolioni V, et al. CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: results from a retrospective study in an Italian cohort. Pharmacogenomics Pers Med 2018;11:179-191. https://doi.org/10.2147/PGPM.S172894

[16] Smith DM, Weitzel KW, Elsey AR, et al. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. Genet Med 2019;21:1842-1850. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0463-7

[17] Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. An international, open-label, randomised trial comparing a two-step approach versus the standard three-step approach of the WHO analgesic ladder in patients with cancer. Ann Oncol 2022;33:1296-1303. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159

[18] Braun UK, Jackson LK, Garcia MA, et al. A systematic review of naldemedine and naloxegol for the treatment of opioid-induced constipation in cancer patients. Pharmacy (Basel) 2024;12:48. https://doi.org/10.3390/pharmacy12020048

[19] Chokhavatia S, John ES, Bridgeman MB, et al. Constipation in elderly patients with noncancer pain: focus on opioid-induced constipation. Drugs Aging 2016;33:557-574. https://doi.org/10.1007/s40266-016-0381-6

[20] Becker E, Madi MY, Magee M, et al. Opioid induced constipation: mechanisms and management. Postgrad Med J 2025;qgaf211. https://doi.org/10.1093/postmj/qgaf211

[21] Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Pappagallo M, et al. The use of Peripheral μ-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: an update on their efficacy and safety. Drug Des Dev Ther 2020;14:1009-1025. https://doi.org/10.2147/DDDT.S238561

[22] Squeo F, Furnari M, Savarino E, et al. Opioid-induced constipation: old and new concepts in diagnosis and treatment. J Neurogastroenterol Motil 2024;30:131-142. https://doi.org/10.5056/jnm23078

[23] Muller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. Pain Med 2017;18:1837-1863. https://doi.org/10.1093/pm/pnx020

[24] Varrassi G, Casale G, De Marinis MG, et al. Improving diagnosis and management of Opioid-Induced Constipation (OIC) in clinical practice: an Italian expert opinion. J Clin Med 2024;13:6689. https://doi.org/10.3390/jcm13226689

[25] Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). Pain Med 2009;10:35-42. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00495.x

[26] Portincasa P, Luglio CV, Sozzi S, et al. Opioid-induced constipation in internal medicine: recognition and management pathways. Intern Emerg Med 2025;20:1695–1704. https://doi.org/10.1007/s11739-025-04091-2

[27] Alvaro D, Coluzzi F, Gianni W, et al. Opioid-induced constipation in real-world practice: a physician survey, 1 year later. Pain Ther 2022;11:477-491. https://doi.org/10.1007/s40122-022-00370-7

[28] Blair HA. Naldemedine: a review in opioid-induced constipation. Drugs 2019;79:1241-1247. https://doi.org/10.1007/s40265-019-01160-7

[29] Rizmoic. Riassunto caratteristiche del prodotto. Ultima versione disponibile: Dicembre 2023.

[30] AIFA. Nota 90. Disponibile presso: https://www.aifa.gov.it/nota-90 (ultimo accesso 30.01.2026).