



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

IL TRATTAMENTO DELLA STIPSI DA OPIOIDI NELL'ANZIANO

RAFFAELE ANTONELLI INCALZI

MS

PACINI
EDITORE
MEDICINA



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

IL TRATTAMENTO DELLA STIPSI DA OPIOIDI NELL'ANZIANO

RAFFAELE ANTONELLI INCALZI

PACINI
EDITORE
MEDICINA

© Copyright 2021 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico
Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Immagine di copertina disegnata da M. Letizia Scarpelli, Art Department SIGG

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>.



Finito di stampare nel mese di Marzo 2021
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinieditore.it

IL TRATTAMENTO DELLA STIPSI DA OPIOIDI NELL'ANZIANO

Raffaele Antonelli Incalzi

Professore Ordinario di Medicina interna, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Il trattamento della stipsi da oppioidi nell'anziano rappresenta un tema di notevole rilievo¹⁻⁵, sia sul piano clinico che economico, e implica innanzitutto una definizione condivisa del problema. I criteri diagnostici presuppongono l'insorgenza o il peggioramento della stipsi in rapporto alla terapia con oppioidi e la presenza di almeno due delle seguenti condizioni (Tab. I): 1) nel 25% delle evacuazioni: a) necessità di sforzarsi, o b) presenza di feci dure o grumose, o c)

sensazione di evacuazione incompleta, o d) sensazione di ostruzione anorettale, o e) necessità di ricorrere a manovre di svuotamento, o f) meno di 3 evacuazioni spontanee per settimana; 2) necessità di ricorrere ai lassativi per ottenere feci normoformate¹. Si tratta quindi di una definizione molto precisa e non di una generica definizione di stipsi. **La stipsi da oppioidi è un effetto avverso che si verifica nel 40-80% dei pazienti in trattamento con oppioidi. Differisce da altre forme di stipsi in quanto è una condizione iatrogena che si verifica per azione dell'oppioide sulla fitta rete di recettori μ a livello del sistema enterico, che influenzano una varietà di funzioni, tra cui motilità e la secrezione gastrointestinale e altri fattori che possono causare una disfunzione intestinale.**

Essa non è generalmente isolata: in pazienti neoplastici, nei quali è stata maggiormente studiata, di frequente si associa con nausea e/o vomito, ostruzione intestinale e ritenzione urinaria⁶ (Tab. II). Questo ci impone una valutazione d'insieme di tali possibili effetti, che possono essere trascurati se si focalizza l'attenzione esclusivamente sulla stipsi.

Sul piano economico si tratta di un problema molto rilevante: in una casistica di pazienti non neoplastici in terapia con oppioidi il costo per paziente su base annua risulta essere più che doppio in quelli che hanno sviluppato stipsi rispetto a coloro che non l'hanno sviluppata, in virtù di un insieme variabile di extra-costi in diverse componenti,

Tabella I. Criteri di Roma IV per la stipsi indotta da oppiacei (OIC)²⁶.

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).

In particolare, 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:

- | | |
|----|---|
| 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 anorettale 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 |

Tabella II. Incidenza di altri effetti collaterali da oppioidi nei 12 mesi successivi all'inizio della terapia con oppioidi, a seconda della presenza o meno di stipsi* 6.

	Con stipsi (n = 821)		Senza stipsi (n = 821)		p
	n	%	n	%	
Nausea (da sola)	175	21,32	93	11,33	< 0,0001
Vomito (da solo)	97	11,81	52	6,33	0,0001
Nausea con vomito	274	33,37	161	19,61	< 0,0001
Prurito	11	1,34	18	2,19	0,1899
Ostruzione intestinale	164	19,98	53	6,46	< 0,0001
Delirio/disorientamento	36	4,38	20	2,44	0,0296
Mioclono	5	0,61	4	0,49	0,7384
Depressione respiratoria/dispnea	211	25,70	151	18,39	0,0003
Ritenzione urinaria	64	7,80	23	2,80	< 0,0001

* Gli outcome sono confrontati tra soggetti che hanno iniziato gli oppioidi e presentano stipsi e una coorte demograficamente appaiata (rapporto 1:1) di soggetti che hanno iniziato gli oppioidi e non presentano evidenza di stipsi durante il periodo di follow-up di 12 mesi.

che comprendono l'assistenza ospedaliera, la spesa farmaceutica, l'assistenza domiciliare, l'accesso in pronto soccorso e così via 7. In un'altra casistica, sempre costituita da pazienti non neoplastici, l'incremento di costo nei pazienti che sviluppano stipsi è del 65% 8. In uno studio effettuato in pazienti neoplastici, l'incremento è addirittura pari al 100% 6. Questo dato non significa, naturalmente, che l'incremento dei costi sia dovuto esclusivamente alla stipsi da oppioidi, ma che la stipsi rappresenta un marcatore di una condizione con un aumentato fabbisogno di assistenza in più dimensioni.

Ecco quindi la necessità di contrastare efficacemente la stipsi da oppioidi, considerando che i comuni lassativi hanno spesso un'efficacia limitata su questa condizione, sono associati con effetti collaterali gastrointestinali (ad es. flatulenza, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale) e non agiscono sulla causa principale, ovvero l'effetto degli oppioidi sui recettori μ a livello gastrointestinale.

La stipsi da oppioidi non può essere prevenuta mediante l'uso di trattamenti sostitutivi degli oppiacei, cioè mediante l'uso del metadone o della buprenorfina, che sono

anch'essi gravati da questo e altri eventi avversi.

Un approccio più mirato al trattamento della stipsi indotta da oppioidi prevede l'uso dei PAMORA, acronimo che sta per "antagonisti del recettore periferico μ degli oppioidi" (*Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonists*) 9-14 (Tab. III). I PAMORA rappresentano una nuova classe di farmaci ideati per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi senza compromettere gli effetti analgesici degli oppioidi stessi. I PAMORA sono antagonisti degli oppioidi del recettore μ specificamente sviluppati in modo che abbiano una capacità molto limitata di attraversare la barriera ematoencefalica e, quindi, sono in grado di antagonizzare i recettori μ periferici, ma non quelli centrali. Ovviamente i vari componenti di questa famiglia hanno le loro peculiarità: alcuni di essi sono maggiormente selettivi per i recettori μ , altri, come il naloxone, sono in grado di varcare la barriera ematoencefalica, ma sono metabolizzati prima dal fegato, per cui a questa caratteristica potenziale non corrisponde – se non in presenza di un *overflow* – un danno reale. Altri ancora, come il naloxegol, hanno la pecu-

Tabella III. Legame recettoriale e attività funzionale degli antagonisti degli oppioidi ¹⁷.

	Legame (Ki nM)			Antagonista (Kb nM)		
	μ	δ	k	μ	δ	k
Naldemedina	0,34 ± 0,03	0,43 ± 0,08	0,79 ± 0,08	0,50 ± 0,05	0,27 ± 0,03	0,32 ± 0,03
Naloxone	0,43 ± 0,70	52,09 ± 4,13	2,63 ± 0,66	0,55 ± 0,06	24,74 ± 1,74	18,43 ± 9,73
Naloxegol	0,49 ± 0,10	62,12 ± 26,63	40,78 ± 2,14	0,38 ± 0,08	6,26 ± 0,89	38,51 ± 10,92

I valori sono espressi come media ± ES. Le medie sono ottenute su 3 esperimenti indipendenti condotti in duplicato. Il legame e l'attività funzionale della naldemedina sono presi da Kanemasa et al. 2019 ¹⁷.

liarità di essere pegilati e ciò previene l'accesso al sistema nervoso centrale.

Tra i vari PAMORA, degna di particolare attenzione è la naldemedina, che non è in grado di superare la barriera ematoencefalica: in uno studio è possibile vedere che la distribuzione scintigrafica del farmaco a livello del sistema nervoso centrale è limitata all'area postrema, al plesso coroidale, all'ipofisi, vale a dire a zone dove sappiamo non essere presente la barriera ematoencefalica ¹⁵. La naldemedina è anche un substrato del trasportatore glicoproteina P, ma è un fatto particolarmente importante e ben documentato che la glicoproteina P è scarsamente coinvolta nel mancato accesso della naldemedina al sistema nervoso centrale ¹⁵. Dal punto di vista farmacocinetico ¹⁶ (Tab. IV), la biodisponibilità del farmaco

presenta un range abbastanza ampio, ma l'assorbimento intestinale non è condizionato dal cibo; la naldemedina viene rapidamente assorbita, raggiungendo un picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) dopo 45 minuti. Il farmaco presenta un elevato legame con le proteine plasmatiche, che dovrebbe indurre cautela in presenza di ipoalbuminemia, e un'emivita di 11 ore, che ci permette di ricorrere anche a una sola somministrazione. L'escrezione urinaria è del 20% in forma attiva, a fronte di una escrezione urinaria della radioattività del farmaco marcato di circa il 50%: questo dato, che inizialmente aveva tratto in inganno, è giustificato dal fatto che si tratta di radioattività legata a un metabolita inattivo.

Il metabolismo epatico è mediato dal citocromo CYP3A e questo, come vedremo, è

Tabella IV. Caratteristiche farmacocinetiche della naldemedina ¹⁶.

Biodisponibilità	20-65%	
Effetto del cibo	AUC invariata	Può essere assunto anche dopo il pasto
Legame con le proteine plasmatiche	90-93%	
Emivita	11 h	
Escrezione	Urinaria 20% in forma attiva metabolizzata da CYP3A	La radioattività urinaria supera il 50%, ma in larga misura è da metabolita inattivo
Effetti di età, sesso, razza e BMI	Nessuno	
Posologia nell'insufficienza renale	Invariata	
Posologia nell'insufficienza epatica	Invariata fino a Child-Pugh score: 7-9	Non testata nell'insufficienza epatica grave
Effetti su citocromi epatici o glicoproteina P	Nessuno	Al contrario, risente dei farmaci attivi su CYP3A e glicoproteina P

un dato rilevante. Sesso, età, razza e peso corporeo non condizionano la farmacocinetica, così come l'insufficienza renale e l'insufficienza epatica fino a uno score Child-Pugh di 7-9. Il farmaco non ha effetti sui citocromi epatici né sulla glicoproteina P, ma risente dell'effetto dei farmaci attivi sul CYP3A e sulla glicoproteina P e ciò, come per molti farmaci utilizzati in età geriatrica, va tenuto presente. In particolare, si deve ricordare che a livello del citocromo CYP3A agiscono come inibitori molti antidepressivi, gli antifungini azolici, gli inibitori delle proteasi; gli induttori del CYP3A sono soprattutto la rifampicina, la carbamazepina, il desametazone, il fenobarbitale e la fenitoina. Anche per ciò che attiene alla glicoproteina P, vi è un gran numero di inibitori anche di uso abbastanza comune nella pratica clinica, quali gli antimicotici azolici, l'amiodarone, diversi farmaci psicoattivi; tra gli induttori alcuni, come la

rifampicina, possono addirittura giocare, a seconda dei casi, un doppio ruolo.

La cinetica della naldemedina è particolare¹⁷, presentando una curva molto dolce senza le brusche variazioni del naloxone e del naloxegol, il che permette una maggiore resistenza al carico di oppioidi. Inoltre, trattandosi di un antagonismo non competitivo, la posologia della morfina o comunque degli oppioidi risulta essere indifferente nel determinismo dell'effetto. Ciò rappresenta un notevole vantaggio della naldemedina. L'efficacia della naldemedina per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi è stata documentata principalmente in tre studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, di fase III in pazienti con dolore non oncologico (COMPOSE 1 e COMPOSE 2) o dolore oncologico (COMPOSE 4) (Tab. V).

Nel malato non neoplastico il naloxegol ha tassi di efficacia abbastanza simili a quel-

Tabella V. Efficacia della naldemedina in pazienti con stipsi da oppioidi, sia neoplastici che non neoplastici, negli studi randomizzati in doppio cieco di fase III¹⁶.

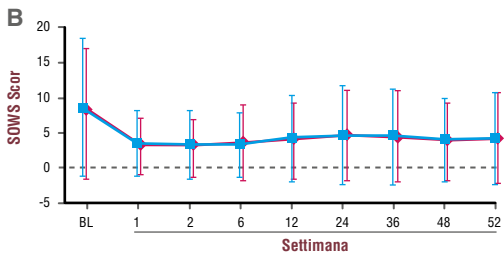
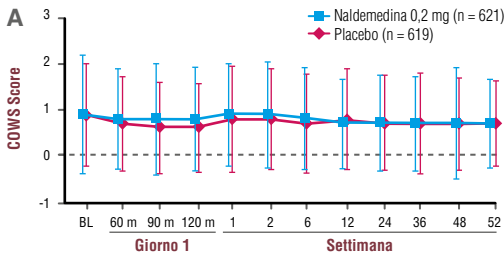
Studio	Trattamento (mg/die)	Numero pazienti	Percentuale di risposta (% pazienti) ^{a,b}	Variazione media dal BL (valore BL)		
				SBM/settimana	CSBM/settimana	SBM/settimana senza sforzo
In pazienti con dolore cronico non neoplastico						
COMPOSE 1	NAL 0,2	273	48*	+3,42*** (1,3)	+2,58*** (0,4)	+1,46** (0,1)
	PL	272	35	+2,12 (1,3)	+1,57 (0,4)	+0,73 (0,1)
COMPOSE 2	NAL 0,2	276	53***	+3,56*** (1,2)	2,77*** (0,4)	+1,85* (0,1)
	PL	274	34	+2,16 (1,2)	+1,62 (0,4)	+1,10 (0,1)
In pazienti con dolore neoplastico						
COMPOSE 4	NAL 0,2	97	71***	+5,16*** (1,01)	+2,76*** (0,52)	+3,85**
	PL	96	34	+1,54 (1,10)	+0,71 (0,48)	+1,17

Le analisi di efficacia sono state eseguite sulla popolazione "intention-to-treat" negli studi COMPOSE 1 e 2 e un set di analisi completo nello studio COMPOSE 4.

BL: basale. CSBM: SBM completi. NAL: naldemedina. PL: placebo. SBM: movimenti intestinali spontanei.

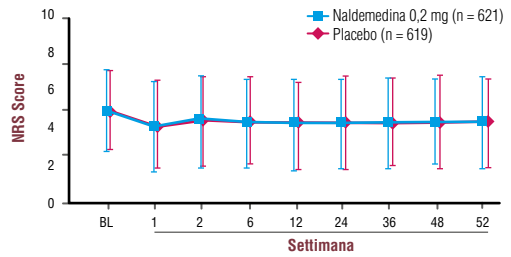
* p < 0,01; ** p < 0,001; *** p < 0,0001 vs PL. ^a Endpoint primario. ^b La risposta veniva definita come ≥ 3 SBM/settimana e aumento dal BL ≥ 1 SBM per ≥ 9 delle 12 settimane di trattamento e ≥ 3 delle ultime 4 settimane.

Valutazione dell'astinenza da oppioidi. I pazienti trattati con naldemedina o placebo sono stati valutati per l'astinenza da oppioidi utilizzando la *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (A) e la *Subjective Opiate Withdrawal Scale* (B) (popolazione di sicurezza; media \pm DS)



BL: basale; COWS: *Clinical Opiate Withdrawal Scale*; SOWS: *Subjective Opiate Withdrawal Scale*; NRS: scala di valutazione numerica; TDD: dose giornaliera totale.

Valutazione dell'intensità del dolore. I pazienti trattati con naldemedina o placebo sono stati valutati per l'intensità del dolore utilizzando la scala di valutazione numerica (popolazione di sicurezza; media \pm DS)



Dose giornaliera totale di oppioidi. I pazienti sono stati valutati ogni 4 settimane (popolazione di sicurezza; media \pm DS). Il basale era costituito dal periodo di qualificazione di 14 giorni consecutivi durante il periodo di screening. Viene mostrato il numero di pazienti a ogni visita

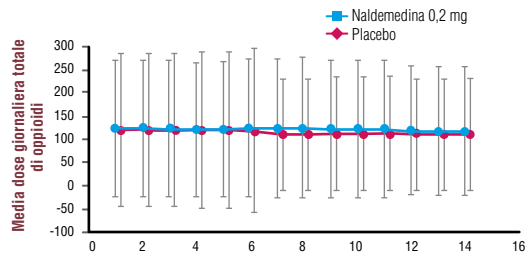


Figura 1. Naldemedina, in una popolazione non neoplastica e non geriatrica, non ha alcun impatto sull'uso degli oppioidi, sul loro effetto sul controllo del dolore e sulla dose necessaria ¹⁹.

li della naldemedina, anche se lievemente inferiori ¹⁸. In una popolazione non neoplastica e non geriatrica ¹⁹ si nota come l'efficacia della naldemedina si realizzi anche per dosi molto alte di morfina e soprattutto che l'uso non comporti una variazione della posologia degli oppioidi nel controllo del dolore (Fig. 1): quindi non vi è interferenza con la terapia di fondo, che una volta accettata, resta efficace, mentre vi è una chiara efficacia del farmaco rispetto al placebo, documentata da scale validate per la stima della qualità delle evacuazioni.

Anche la sicurezza della naldemedina è evidente dagli studi clinici, sono registrati addirittura meno eventi avversi seri rispetto al placebo ¹⁹⁻²⁴ (Tab. VI). Naturalmente, vi sono più effetti gastrointestinali, ma questo è inevitabile per lo stesso meccanismo d'azione e lo scopo che si persegue, per cui dolore addominale, diarrea, nausea e

vomito possono essere presenti, ancorché poco prevalenti. Teniamo presente che anche la diarrea, che peraltro potrebbe essere considerata un effetto benefico, si verifica solo nell'11% dei soggetti ed è quindi del tutto tollerabile. In presenza di questi eventi avversi bisogna pensare alla possibilità di un sovradosaggio del farmaco, così come l'assenza dell'effetto terapeutico deve fare escludere un sottodosaggio, in rapporto alle interazioni farmacologiche citate prima. Ad esempio, la co-somministrazione di ciclosporina ²⁴ può determinare un consistente incremento della concentrazione di naldemedina proprio per l'effetto inibitorio sul metabolismo. Per quanto riguarda l'itraconazolo, l'effetto può essere ancora più rilevante rispetto alla ciclosporina, soprattutto perché protratto nel tempo ²⁴. Viceversa, se si considera la rifampicina, è notevole il calo della

Tabella VI. Tollerabilità della naldemedina in pazienti con dolore non neoplastico (Studio COMPOSE 1 e 2) ²⁵.

	COMPOSE 1		COMPOSE 2	
	Gruppo naldemedina (n = 271)	Gruppo placebo (n = 272)	Gruppo naldemedina (n = 271)	Gruppo placebo (n = 274)
Riassunto dei TEAE				
TEAE totali	132 (49%)	123 (45%)	136 (50%)	132 (48%)
TEAE correlati al trattamento	59 (22%)	45 (17%)	54 (20%)	31 (11%)
TEAE che hanno condotto alla sospensione	13 (5)	4 (1%)	14 (5%)	9 (3%)
TEAE gravi	14 (5%)	5 (2%)	9 (3%)	13 (5)
TEAE gravi correlati al trattamento	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (< 1%)
TEAE gravi che hanno condotto alla sospensione	3 (1%)	0	3 (1)	3 (1%)
Eventi avversi cardiovascolari maggiori	-	-	-	-
Infarto miocardico	1 (< 1%)	0	0	1 (< 1%)
Morte	0	0	1 (< 1%)	0
TEAE per ≥ 3% dei partecipanti per un termine preferito (in qualsiasi gruppo di trattamento in ciascuno studio)				
Infezioni e infestazioni SOC*	53 (20%)	48 (18%)	39 (14%)	53 (19%)
Infezione del tratto urinario	7 (3%)	8 (3%)	6 (2%)	14 (5%)
Disturbi gastrointestinali SOC*	58 (21%)	35 (13%)	58 (21%)	40 (15%)
Dolore addominale	17 (6%)	5 (2%)	14 (5%)	3 (1%)
Diarrea	18 (7%)	8 (3%)	24 (9%)	5 (2%)
Flatulenza	3 (1%)	4 (2%)	6 (2%)	9 (3%)
Nausea	13 (5%)	7 (3%)	13 (5%)	9 (3%)
Disturbi del tessuto muscolo-scheletrico e connettivo*	26 (10%)	29 (11%)	25 (9%)	20 (7%)
Mal di schiena	6 (2%)	9 (3%)	10 (4%)	6 (2%)

I dati identificano il numero di pazienti (%). I TEAE con lo stesso termine preferito che si verificavano più di una volta in un partecipante erano contati solo una volta.

edDRA: dizionario medico per le attività regolatorie; SOC: classificazione per sistemi e organi; TEAE: evento avverso emergente dal trattamento.

* I dati nella riga SOC riflettono tutti i TEAE riportati, indipendentemente dalla percentuale di pazienti che hanno sperimentato ciascun termine preferito nell'ambito di quella SOC.

biodisponibilità della naldemedina causata da questo induttore del metabolismo del citocromo CYP3A ²⁴. Dai lavori disponibili in letteratura sembra però che non sempre l'efficacia venga misurata tenendo conto del

rischio di interazione farmacocinetica nel determinismo dell'effetto, a cui andrebbe invece prestata molta attenzione.

Ulteriori studi su pazienti con dolore non neoplastico e condotti purtroppo sempre su

una popolazione non geriatrica (età media di 53-54 anni) dimostrano anch'essi che il farmaco è ben tollerato, anche se con effetti avversi leggermente superiori a quelli notati nei pazienti neoplastici²⁵. Va sottolineato come peraltro anche per altri farmaci, come il metilnaltrexone, gli studi disponibili non comprendono la popolazione geriatrica.

Per quanto riguarda il dato prescrittivo, la Nota AIFA 90 limita la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale alle seguenti condizioni (Tab. VII): soggetti in terapia cronica con oppiacei, 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 tre giorni). Quindi devono essere presenti tre condizioni: rispetto dei criteri ROMA-IV, terapia cronica e continuativa (quindi non sporadica) con oppiacei e, infine, la resistenza al trattamento con i lassativi, definita in modo rigoroso e non generico. I criteri di Roma-IV per i disturbi intestinali di natura funzionale, tra i quali vi è la stipsi indotta da oppioidi, sono descritti in dettaglio in un recente lavoro²⁶. Per quanto riguarda la resistenza ai lassativi⁹, può essere stimata presupponendone un corretto impiego. Va sempre considerato un agente di volume (psyllium, metilcellulosa, ecc.) e un farmaco di una delle altre categorie, cioè una sostanza non assorbibile che modifica il mezzo interno e ha effetto procinetico indiretto (PEG, lattulosio, sali di magnesio), o una sostanza che ha effetto procinetico diretto (senna, bisacodil), o ancora una sostanza segretagoga (lubipristone, linaclotide): solo in questo caso possiamo affermare che è in corso una terapia con lassativi corretta e, quindi, registrare un'eventuale mancata risposta.

Concludiamo dicendo che i PAMORA sicuramente rappresentano un ausilio in soggetti resistenti alla terapia lassativa convenzionale e che il loro impiego va

Tabella VII. La corretta indicazione ai PAMORA, secondo la Nota AIFA n. 90.

<p>Metilnaltrexone Naldemedina Naloxegol</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> – 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)
--	---

visto in una duplice prospettiva, cioè la qualità di vita del paziente e il risparmio economico che garantiscono in un arco temporale medio. Si tratta di farmaci ben tollerati, ma è importante che il medico presti attenzione alle interazioni farmacocinetiche per evitare il rischio di sovradosaggio o di sottodosaggio. Poiché la popolazione studiata finora non comprendeva i soggetti più anziani, è auspicabile che ulteriori studi possano realmente stimare il valore di questa classe di farmaci per il paziente anziano.

Bibliografia

- 1 Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
- 2 Viscusi ER. Clinical overview and considerations for the management of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Clin J Pain* 2019;35:174-88.
- 3 Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. *Pain Med* 2017;18:1837-63.
- 4 Bowers BL, Crannage AJ. The Evolving role of long-term pharmacotherapy for opioid-induced constipation in patients being treated for noncancer pain. *J Pharm Pract* 2019;32:558-67.
- 5 Vijayvargiya P, Camilleri M, Vijayvargiya P, et

- al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:37-53.
- 6 Candrilli SD, Davis KL, Iyer S. Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009;23:231-41.
 - 7 Olufade T, Kong AM, Princic N, et al. Comparing healthcare utilization and costs among medicaid-insured patients with chronic non-cancer pain with and without opioid-induced constipation: a retrospective analysis. *Am Health Drug Benefits* 2017;10:79-86.
 - 8 Fernandes AW, Kern DM, Datto C, et al. Increased burden of healthcare utilization and cost associated with opioid-related constipation among patients with noncancer pain. *Am Health Drug Benefits* 2016;9:160-70.
 - 9 Wald A. Treating constipation with medications. *JAMA* 2016;315:1299.
 - 10 van Malderen K, Halawi H, Camilleri M. Insights on efficacious doses of PAMORAs for patients on chronic opioid therapy or opioid-naïve patients. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13250.
 - 11 Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, et al. Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:818-29.
 - 12 Pergolizzi JV Jr, Christo PJ, LeQuang JA, 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 Devel Ther* 2020;14:1009-25.
 - 13 Streicher JM, Bilsky EJ. Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonists for the treatment of opioid-related side effects: mechanism of action and clinical implications. *J Pharm Pract* 2018;31:658-69.
 - 14 Gudin J, Fudin J. Peripheral Opioid Receptor Antagonists for opioid-induced constipation: a primer on pharmacokinetic variabilities with a focus on drug interactions. *J Pain Res* 2020;13:447-56.
 - 15 Watari R, Matsuda A, Ohnishi S, et al. Minimal contribution of P-gp on the low brain distribution of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist. *Drug Metab Pharmacokinet* 2019;34:126-33.
 - 16 Blair HA. Naldemedine: a review in opioid-induced constipation. *Drugs* 2019;79:1241-7.
 - 17 Kanemasa T, Koike K, Takase K, et al. Pharmacological profile of naldemedine, a Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist: comparison with naloxone and naloxegol. *J Pharmacol Exp Ther* 2020;373:438-44.
 - 18 Tack J, Corsetti M. Naloxegol for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:855-61.
 - 19 Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain* 2018;159:987-94.
 - 20 Song X, Wang D, Qu X, et al. A meta-analysis of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:121-8.
 - 21 Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2019;28:41-6.
 - 22 Stern EK, Brenner DM. Spotlight on naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in adult patients with chronic noncancer pain: design, development, and place in therapy. *J Pain Res* 2018;11:195-9.
 - 23 Coluzzi F, Scerpa MS, Pergolizzi J. Naldemedine: a New Option for OIBD. *J Pain Res* 2020;13:1209-22.
 - 24 Fukumura K, Kawaguchi N, Ishibashi T, et al. Clinical drug-drug interaction studies to evaluate the effects of a p-glycoprotein inhibitor, CYP3A inhibitors, and a CYP3A inducer on the pharmacokinetics of naldemedine in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2020;40:529-40.
 - 25 Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:555-64.
 - 26 Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:15.