



POSITION PAPER

FADOI - SIGG

NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE PER OTTIMIZZARE
LA TERAPIA CON OPPIACEI E MIGLIORARE LA QUALITÀ
DELLA VITA DEI PAZIENTI

A cura di Andrea Fontanella, Dario Manfellotto, Francesco Landi
Presidente Fondazione FADOI, Presidente Federazione FADOI, Presidente SIGG



Ricerca
**SOCIETÀ SCIENTIFICA
DI MEDICINA INTERNA**
Formazione



**SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA**



Aprile 2021

INTRODUZIONE

Gli **oppiacei** rappresentano la **terapia più efficace** per il **trattamento del dolore cronico** di **natura benigna e oncologica**. Tuttavia, l'insorgenza di **effetti collaterali** può **compromettere l'aderenza al trattamento**, inficiando l'efficacia della terapia antalgica.

Gli **eventi avversi** causati dagli **oppiacei** si osservano principalmente a carico del **sistema nervoso centrale e periferico** nonché dell'**apparato gastro-intestinale**.

L'**effetto collaterale più frequente**, associato all'uso cronico di oppiacei, è la **stipsi** (OIC, Opioid-Induced Constipation) che, rispetto ad altri, non va incontro a tolleranza e non risulta dose-dipendente.

Fino all'**81% dei pazienti** in trattamento con oppiacei **sviluppa OIC**, anche durante il concomitante impiego di farmaci lassativi. Diversi studi hanno documentato quanto **l'OIC impatti negativamente sulla quotidianità**, sulle **relazioni familiari e sociali** nonché sull'**attività lavorativa**.

Il **controllo della OIC** consente di **ottimizzare la terapia del dolore** ma rappresenta ad oggi un bisogno ancora insoddisfatto poiché i lassativi, comunemente utilizzati per contrastare la stipsi, non agiscono sulla causa specifica.

Ecco perché l'**introduzione dei PAMORA** ha rappresentato una **importante opportunità** per i pazienti in **terapia cronica con oppioidi**, trattandosi di una classe di farmaci in grado di esercitare un'**azione specifica sul tratto gastrointestinale** senza influenzare gli effetti a livello centrale.

Stipsi indotta da oppioidi: impatto sulla qualità della vita e sull'aderenza terapeutica

In corso di **trattamento con oppioidi**, la **stipsi** (OIC) rappresenta l'**effetto collaterale più frequente**. Gli studi prodotti in letteratura riportano una prevalenza tra il **60 e il 90%** dei **pazienti oncologici** e tra il **40 e il 60%** dei **pazienti con dolore cronico non oncologico**.

La **OIC** è dovuta all'azione degli oppioidi a livello del tratto gastro-intestinale dove, legandosi ai recettori μ , inibiscono la funzione intestinale (riduzione della motilità e delle attività secretorie) con conseguente costipazione.

La OIC si differenzia dalla stipsi funzionale in base al meccanismo fisiopatologico. Secondo i **criteri di Roma IV per OIC*** si intende la comparsa o il peggioramento dei sintomi da costipazione, associati all'inizio o conseguenti alle modifiche della terapia con oppioidi (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; essa deve includere almeno due dei seguenti segni riportati nella tabella.

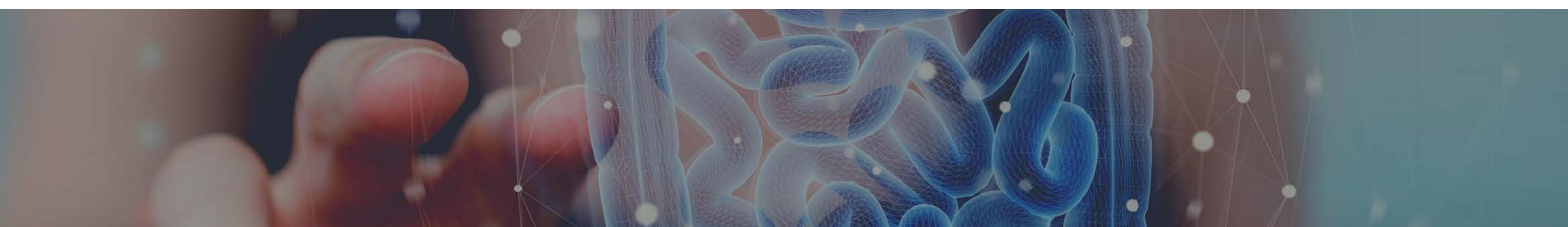
**Criteri di Roma IV per OIC*

1. sforzo durante più di un quarto (25%) delle evacuazioni;
2. feci grumose o dure in più di un quarto (25%) delle defecazioni;
3. sensazione di evacuazione incompleta in oltre un quarto (25%) delle defecazioni;
4. sensazione di ostruzione / blocco anorettale in oltre un quarto (25%) delle defecazioni;
5. manovre manuali per facilitare più di un quarto (25%) delle defecazioni;
6. meno di 3 movimenti intestinali spontanei a settimana.

Feci morbide raramente presenti senza uso di lassativi

A differenza di altri effetti indesiderati associati all'uso cronico di oppioidi, la OIC non va incontro a tolleranza e non è dose-dipendente; i sintomi persistono e possono peggiorare durante il trattamento.

La **OIC impatta gravemente** sulla **qualità della vita** e sulle diverse dimensioni (affettiva familiare, socio-relazionale, lavorativa), come documentato da diverse survey condotte tra i pazienti. Alla **sofferenza fisica** si associa, infatti, una condizione di **grave disagio psicologico** e di **stress** che porta a stravolgere le proprie abitudini e può esitare in isolamento sociale e umore depresso.



Secondo i **risultati di un sondaggio online** condotto su circa **500 pazienti** con dolore cronico in trattamento con oppioidi (Rauck et al., 2017), l'OIC ha compromesso nel **49%** dei rispondenti almeno una **parte della vita quotidiana** e ha **inciso sulle scelte alimentari** nell'**84%**. Per il **38%** l'OIC ha avuto un forte impatto sulla **produttività al lavoro** e sulla **capacità lavorativa**, per il **45%** ha **limitato le interazioni sociali**, per il **46%** l'intimità sessuale e per il **43%** la **possibilità di uscire di casa**.



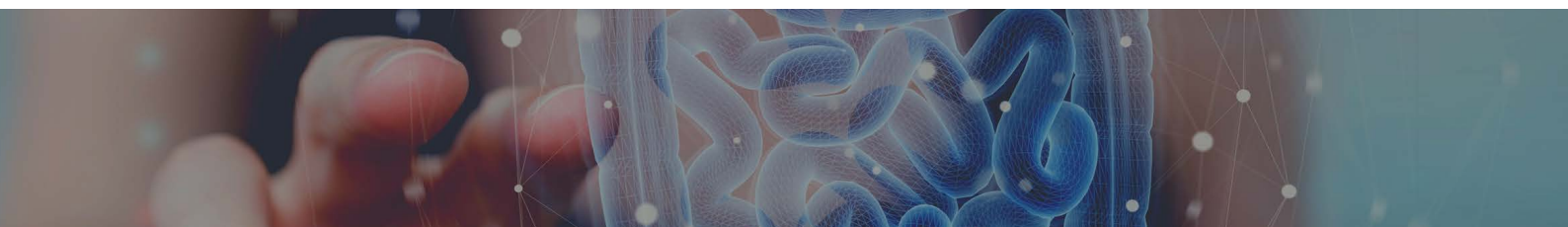
L'OIC può essere così **invalidante** da indurre i pazienti a **modificare o interrompere l'assunzione dei farmaci antidolorifici**, compromettendone l'effetto antalgico. Pertanto, sembra che **i pazienti preferiscano convivere con il dolore cronico piuttosto che con la stipsi**.

Circa la metà dei pazienti trattati cronicamente con antidolorifici oppioidi riferisce che la **stipsi ha interferito moderatamente o completamente con la capacità di controllare il dolore**.

Le risposte ai questionari proposti nelle survey evidenziano una differenza di percezione tra gli operatori sanitari e i pazienti per quanto riguarda la stipsi e il peggioramento della qualità di vita. Peraltro, pazienti in trattamento con oppioidi deboli risultano disturbati dalla costipazione al pari di quelli in trattamento con oppioidi forti, mostrando un'incidenza dei sintomi psicologici dovuti all'OIC (frustrazione, ansia, impotenza, depressione...) pressoché sovrapponibile.

Soprattutto **i pazienti che non parlano di OIC con il proprio medico** sono quelli maggiormente a rischio di **modificare la terapia prescritta**, con conseguenze negative sul dolore.

La **comunicazione** rappresenta, quindi, un **aspetto centrale** per informare i pazienti sul rischio di stipsi correlato all'utilizzo degli oppioidi e sulle strategie farmacologiche disponibili per prevenirla e trattarla precocemente: sull'efficacia comunicativa si fonda il **rapporto fiduciario tra medico e paziente** e si costruisce la cosiddetta alleanza terapeutica che assolve ai principi della centralità della persona e della continuità delle cure.



Terapie specifiche: PAMORA.

Cenni farmacologici e rimborsabilità

Gli oppioidi esercitano la loro azione analgesica legandosi ai **recettori μ** a livello del sistema nervoso centrale. Questi stessi recettori si trovano anche a livello gastro-intestinale e quindi gli oppioidi vi si legano, inibendo la funzione intestinale e causando effetti collaterali, in particolare costipazione.

PAMORA è l'acronimo di **peripherally acting μ -opioid receptor antagonists**, una classe di farmaci che agiscono in modo mirato e selettivo sul meccanismo alla base dell'OIC, cioè il legame dell'oppioide al recettore μ a livello intestinale. La struttura molecolare di questi farmaci (caratterizzata dalla presenza di ingombranti gruppi laterali) fa sì che non possano attraversare la barriera ematoencefalica e quindi interferire con l'effetto analgesico degli oppioidi a livello centrale.

I **PAMORA**, quindi, in quanto antagonisti periferici degli oppioidi, **impediscono agli oppioidi** stessi di **interagire con i recettori μ** a livello gastro-intestinale e di interferire con il funzionamento dell'apparato.

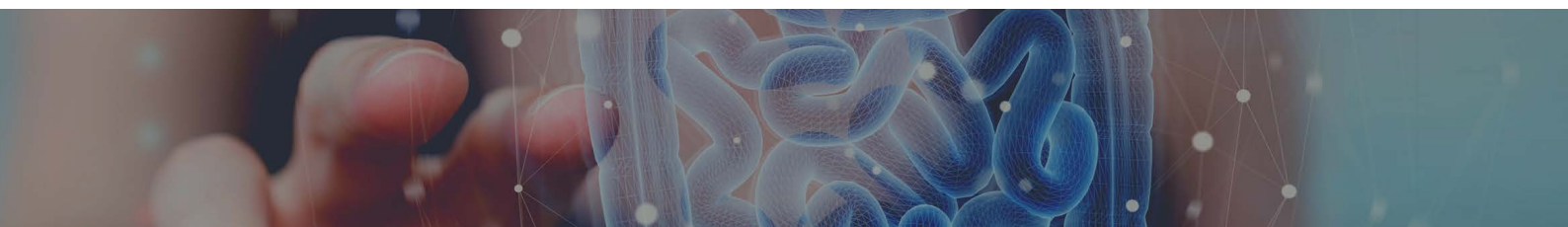
Secondo quanto pubblicato in G.U. Serie Generale n.111 del 30.04.2020, la **Nota AIFA 90*** è stata aggiornata, estendendo la rimborsabilità dei PAMORA (precedentemente prevista solo per i pazienti con malattia in stadio terminale) a tutti i pazienti in terapia cronica e continuativa con oppioidi e diagnosi di OIC secondo i criteri di Roma IV e che abbiano manifestato resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo tre giorni).

*Nota AIFA 90

- METILNALTREXONE
- NALDEMEDINA
- NALOXEGOL

La prescrizione a carico del SSN e' limitata alle seguenti condizioni:

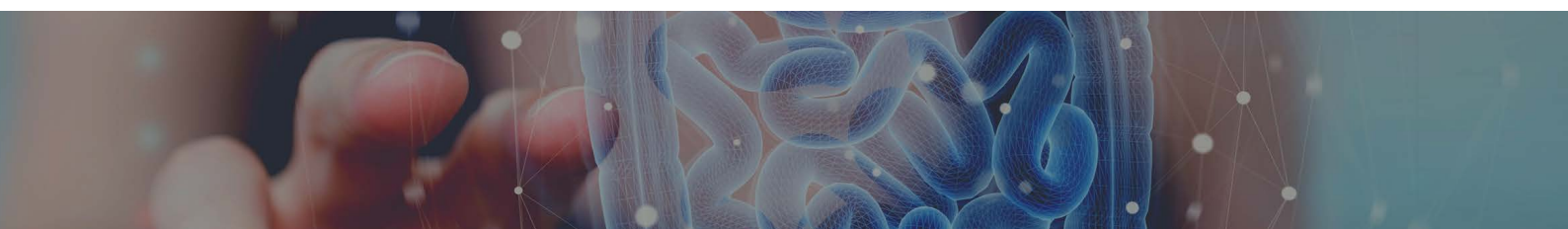
- soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:
 1. terapia cronica e continuativa con oppiacei
 2. resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza e' definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)



I PAMORA attualmente disponibili sono: l'Alvimopan di solo uso ospedaliero per breve periodo, il Methylnaltrexone (orale 450 mg/die, sottocutaneo 12 mg/die), il Naloxegol (orale 12,5-25 mg/die) e la Nalvemedina (orale 0,2 mg/die). Secondo le **linee guida AGA*** tutti e tre sono raccomandati per il trattamento dell'OIC che non risponde ai lassativi tradizionali, la Naldemedina ed il Naloxegol con una forza della raccomandazione strong, il Methylnaltrexone con una forza della raccomandazione conditional. Per quanto riguarda la qualità dell'evidenza, questa è alta per la Naldemedina, moderata per il Naloxegol e bassa per il Methylnaltrexone.

*Linee guida AGA, American Gastroenterological Association

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione	Qualità della evidenza
PAMORAs		
a. In pazienti con OIC refrattaria all'uso di lassativi, l'AGA raccomanda l'uso di naldemedina versus nessun trattamento	Forte	Elevata
b. In pazienti con OIC refrattaria all'uso di lassativi, l'AGA raccomanda l'uso di naloxegol versus nessun trattamento	Forte	Moderata
c. In pazienti con OIC refrattaria all'uso di lassativi, l'AGA suggerisce l'uso di metilnaltrexone versus nessun trattamento	Condizionale	Bassa



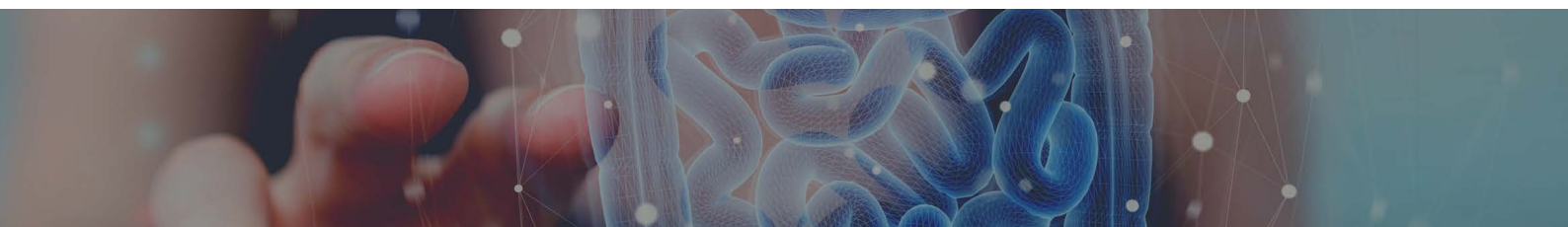
Nuove opportunità terapeutiche: naldemedina

La **naldemedina** è il **PAMORA** introdotto in epoca più recente (approvato in GU da AIFA ad aprile 2020) e rispetto al quale è stato condotto il maggior numero di studi clinici.

È un derivato del **naltrexone** a cui è stata aggiunta una catena laterale in modo da aumentare il peso molecolare e l'area di superficie polare, riducendone così la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di interferire con l'azione analgesica a livello centrale.

Gli studi condotti sulla naldemedina hanno documentato **efficacia e sicurezza** a lungo termine nel **trattamento dell'OIC** in pazienti con dolore cronico di natura oncologica e non, con assenza di sintomi di astinenza da oppioidi e di interferenze con l'azione analgesica. Può essere assunta in mono-somministrazione giornaliera, indipendentemente dai pasti, anche in combinazione con i lassativi e nei pazienti con insufficienza renale grave o con insufficienza epatica lieve e moderata, senza aggiustamento della dose.

Non sono ancora disponibili studi di confronto diretto tra i diversi PAMORA. Sono fruibili, tuttavia, i risultati di una metanalisi sulle terapie farmacologiche per l'OIC, condotta su 27 studi randomizzati controllati per un totale di oltre 9000 pazienti, in cui la naldemedina è risultata, secondo l'analisi secondaria più rigorosa, il **PAMORA** più efficace nel migliorare il movimento intestinale.





CONCLUSIONI

Il **trattamento degli effetti avversi** prevedibili deve essere considerato parte integrante dell'uso efficace degli oppioidi, rappresentando la condizione necessaria per ottimizzare la gestione della terapia del dolore cronico e garantire ai pazienti una soddisfacente qualità della vita.

Gli **effetti indesiderati** degli oppioidi e in particolare la OIC, che è il più frequente, **possono inficiare la qualità della vita**, interferire con il funzionamento e il benessere quotidiano, limitando l'accettabilità del trattamento fino a compromettere l'aderenza del paziente e dunque l'efficacia antalgica.

I pazienti non **dovrebbero essere lasciati soli** nella gestione della OIC ma dovrebbero essere preventivamente e adeguatamente informati al riguardo e tenuti sotto stretta sorveglianza clinica.

La diagnosi di OIC deve essere formulata sulla base di strumenti validati (criteri Roma IV).

La **prevenzione e il trattamento** della OIC non devono basarsi esclusivamente sulla modifica delle abitudini del paziente e sulle raccomandazioni in merito a dieta e idratazione. In conformità alle linee guida di riferimento, il **trattamento farmacologico** degli effetti collaterali prevedibili indotti dalla terapia antalgica dovrebbe essere parte integrante dell'uso di analgesici oppioidi fin dall'inizio.

Rispetto ai farmaci lassativi tradizionali, i **PAMORA** (antagonisti periferici dei recettori μ degli oppioidi) rappresentano una nuova importante opportunità terapeutica per i pazienti in terapia con oppioidi per dolore cronico, in quanto **esercitano un'azione specifica sul meccanismo alla base della costipazione**.

L'aggiornamento della Nota 90 (aprile 2020) ha esteso la rimborsabilità dei PAMORA a tutti i pazienti in terapia cronica con oppioidi che presentano OIC, dopo il fallimento di due lassativi.

Bibliografia

- Alvaro D, et al. What to Do and What Not to Do in the Management of Opioid-Induced Constipation: A Choosing Wisely Report. *Pain Ther* 2020.doi.org/10.1007/s40122-020-00195-z
- Andresen V, et al. The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6(8): 1254-1266.
- Argoff CE, et al. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid induced constipation. *Pain Med*. 2015; 16: 2324-2437.
- Bell TJ, 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(1): 35-42.
- Blair HA. Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs*. 2019; 79(11): 1241-1247.
- Bruner HC, et al. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. *J Pain Res*. 2015; 8: 289-94.
- Dhingra L, et al. A qualitative study to explore psychological distress and illness burden associated with opioid-induced constipation in cancer patients with advanced disease. *Palliat Med*. 2013; 27(5): 447-56.
- Emmanuel A et al. Laxatives Do Not Improve Symptoms of Opioid-Induced Constipation: Results of a Patient Survey. *Pain Med*. 2017 Oct; 18(10): 1932-1940.
- Farmer AD, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *Un Eu Gastroent J*. 2018. doi.org/10.1177/2050640618818305.
- Fernandes AW, et al. Increased Burden of Healthcare Utilization and Cost Associated with Opioid-Related Constipation Among Patients with Noncancer Pain. *Am Health Drug Benefits*. 2016 May; 9(3): 160-70.
- Lacy BE, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
- LoCasale RJ, et al. The impact of opioid-induced constipation among chronic pain patients with sufficient laxative use. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(12): 1448-56.
- LoCasale RJ, et al. The Burden of Opioid-Induced Constipation: Discordance Between Patient and Health Care Provider Reports. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22(3): 236-45.
- Luthra P, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2018.doi:10.1136/gutjnl-2018-316001.
- Nelson AD, et al. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7(2): 121-34.
- Nota AIFA 90. *Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana Serie generale - n. 111. 30 aprile 2020.*
- Rauk RL, et al. Opioid-Induced Constipation Survey in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract*. 2017; 17(3): 329-335.

