

Naldemedina per la gestione della costipazione indotta dagli oppioidi

Grazia Armento¹, Roberta Carpenedo², Maurizio Furnari³, Vittorio Andrea Guardamagna⁴, Ardi Pambuku⁵, Renato Vellucci⁶

¹ Università Campus Bio-Medico di Roma; ² Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Tor Vergata, Roma; ³ Istituto di Anestesia Rianimazione e Terapia Antalgica, Azienda Ospedaliera Padova; ⁴ Divisione Cure Palliative e Terapia del Dolore - IRCCS IEO, Milano; ⁵ UOC Terapia del Dolore e Cure Palliative (con Hospice), Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS, Padova; ⁶ SODc Cure Palliative e Terapia del Dolore, AOU Careggi, Firenze

Introduzione

Il dolore è considerato, oggi, il quinto parametro vitale e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sottolinea la necessità di trattare adeguatamente questo sintomo al fine di fornire sollievo al paziente. Le attuali linee guida nazionali e internazionali per la terapia del dolore e quelle dell'OMS raccomandano, per la gestione del dolore oncologico da moderato a severo, l'uso di oppioidi e questa strategia terapeutica negli ultimi anni è stata allargata anche ai pazienti con dolore cronico di tipo non oncologico¹⁻³.

Gli analgesici oppioidi comunemente prescritti per il trattamento del dolore sono, però, associati a gravosi effetti collaterali, tra cui nausea, vomito e costipazione. Quest'ultima, cioè la costipazione indotta da oppioidi (*Opioid Induced Constipation*, OIC), rappresenta l'effetto avverso più frequentemente riscontrato⁴⁻⁶.

Il meccanismo alla base della OIC è il risultato della presenza di recettori oppioidi delta- (δ -), kappa- (κ -) e mu- (μ -) anche nel tratto gastrointestinale (GI). Nell'uomo, i recettori μ sono quelli che maggiormente contribuiscono al meccanismo dell'OIC, poiché sono stati identificati nelle cellule del

sistema nervoso sottomucoso e mienterico e sulle cellule mononucleate della lamina propria⁷.

L'OIC, secondo i criteri Roma IV, viene definita come la comparsa o il peggioramento di sintomi di stitichezza associati all'inizio o al cambiamento della terapia con oppioidi⁸ e rappresenta un effetto collaterale comune, anche se sottostimato e quindi sotto-trattato⁹. Questa condizione si verifica, infatti, nel 51-87% dei pazienti oncologici e nel 41-57% di quelli con dolore cronico non oncologico, comportando, non solo una ridotta produttività lavorativa e qualità della vita (QOL), ma anche una mancata aderenza alla terapia con oppioidi e quindi un inadeguato sollievo dal dolore^{6,10,11}.

Gli agenti farmacologici disponibili per il trattamento della OIC includono lassativi, secretagoghi, procinetici e antagonisti dei recettori oppioidi⁶. Tuttavia, i lassativi hanno spesso un'efficacia limitata, sono associati a effetti collaterali gastrointestinali (ad es. flatulenza, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale) e non affrontano la causa predominante della stitichezza indotta da oppioidi⁶. Numerosi studi hanno riportato che il 40-94% dei pazienti che assumono

lassativi per la gestione dell'OIC ha una risposta non adeguata e manifesta una serie di sintomi gastrointestinali che hanno un impatto negativo sulla qualità della vita. Nel tentativo di ridurre i sintomi gastrointestinali i pazienti, anche in questo caso, spesso saltano o riducono autonomamente la dose di oppioidi con conseguente fallimento nella gestione del dolore^{8,12-14}.

Anche l'uso degli antagonisti dei recettori oppioidi comporta dei problemi, infatti, sebbene questi attenuino gli effetti gastrointestinali degli oppioidi, possono però contrastare l'analgesia indotta dagli stessi a seguito dell'attraversamento della barriera ematoencefalica⁶.

La gestione della OIC è fondamentale per l'ottimizzazione della terapia oppioide: in questa ottica un approccio più mirato prevede l'uso di antagonisti dei recettori μ -oppioidi (*Peripherally-Acting Mu Opioid Receptor Antagonist*, PAMORA) ad azione periferica; questi agiscono bloccando i recettori oppioidi nel tratto gastrointestinale senza superare la barriera ematoencefalica cioè entrare nel sistema nervoso centrale (SNC) e interferire, quindi, con la terapia oppioide⁶.

In Italia i PAMORA in commercio includono

Conflitto di interessi

Maurizio Furnari, Roberta Carpenedo, Vittorio Andrea Guardamagna e Ardi Pambuku dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Armento A, Carpenedo R, Furnari M, et al. Naldemedina per la gestione della costipazione indotta dagli oppioidi. Rivista SIMG 2021;28(6):102-116.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

no il methylnaltrexone, il naloxegol e la più recente naldemedina. Quest'ultima, assunta per via orale una volta al giorno, rappresenta una nuova opportunità terapeutica approvata in Giappone, Stati Uniti (USA) ed Europa per il trattamento dell'OIC negli adulti⁸.

Naldemedina è un derivato amidico del naltrexone e le modifiche strutturali ne riducono la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. È anche un substrato del trasportatore di efflusso della glicoproteina P (P-gp), che contribuisce a ridurre la penetrazione di naldemedina nel SNC. Alla dose raccomandata si prevede che naldemedina abbia una penetrazione nel SNC trascurabile e riduca gli effetti costipanti degli oppioidi senza invertire i loro effetti analgesici mediati dal SNC^{15,16}.

L'efficacia e la sicurezza di una dose giornaliera di 0,2 mg di naldemedina rispetto al placebo per il trattamento della stipsi indotta da oppioidi è stata valutata principalmente da quattro studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, di fase III, in pazienti con dolore non oncologico (COMPOSE 1, COMPOSE 2 e COMPOSE 3) e dolore oncologico (COMPOSE 4)^{17,18}.

L'analisi integrata dei sottogruppi di pazienti supporta ulteriormente l'efficacia e la tollerabilità della naldemedina nel trattamento dell'OIC e dimostra un effetto coerente sia nei sottogruppi che rispondono ai lassativi (PLR) che in quelli non PLR⁸.

Le recenti linee guida cliniche raccomandano il trattamento con un PAMORA quando i lassativi tradizionali falliscono^{19,20}.

Analisi provenienti da due studi clinici controllati, randomizzati, hanno confermato l'efficacia di naldemedina, alla dose di 0,2 mg, in pazienti con OIC e cancro indipendentemente dalle caratteristiche di base²¹. Inoltre, la dose di 0,2 mg non sembrava influenzare l'analgesia o produrre sintomi di astinenza. Le valutazioni farmacocinetiche indicano che non sono necessari aggiustamenti della dose di naldemedina per i soggetti con qualsiasi grado di insufficienza renale^{21,22} o per i soggetti con insufficienza epatica lieve o moderata²², il che rende il farmaco una terapia molto utile per l'OIC in un ampio gruppo di pazienti trattati con oppiacei²¹⁻²³.

Naldemedina ha una potente affinità di lega-

me e attività antagonista nei confronti di tutti e tre i recettori μ -, δ - e κ -oppioidi²⁴, ed è quello su cui è stato condotto il maggior numero di studi clinici. L'efficacia e la sicurezza di naldemedina, nel trattamento della OIC e nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti attraverso l'attenuazione dei sintomi, sono state ampiamente dimostrate. 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

- 1 Walid MS, Donahue SN, Darmohray DM, et al. The fifth vital sign--What does it mean? *Pain Pract* 2008;8:417-22.
- 2 Fine PG, Mahajan G, Mcpherson ML. Long-acting opioids and short-acting opioids: appropriate use in chronic pain management. *Pain Med* 2009;10:S79-88.
- 3 Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1338-49.
- 4 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.
- 5 Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:7-20.
- 6 Blair HA. Naldemedine: a review in opioid-induced constipation. *Drugs* 2019;79:1241-7.
- 7 Urits I, Patel A, Kiernan HC, et al. Naldemedine for the use of management of opioid induced constipation. *Psychopharmacol Bull* 2020;50:97-118.
- 8 Hale ME, Wild JE, Yamada T, et al. Naldemedine is effective in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain who had a poor response to laxatives. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211032320.
- 9 Rekatsina M, Paladini A, Drewes AM, et al. Efficacy and Safety of Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist (PAMORAs) for the management of patients with opioid-induced constipation: a systematic review. *Cureus* 2021;13:e16201.
- 10 Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, et al. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:269-81.
- 11 Rauck RL, Hong KJ, North J. Opioid-induced constipation survey in patients with chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2017;17:329-35.
- 12 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.
- 13 Coyne KS, Locasale RJ, Datto CJ, et al. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:269-81.
- 14 Gupta S, Patel H, Scopel J, et al. Impact of constipation on opioid therapy management among long-term opioid users, based on a patient survey. *J Opioid Manag* 2015;11:325-38.
- 15 Shionogi & Co Ltd. Symproic® (naldemedine tablets for oral use): US prescribing information. 2019. <https://daily.med.nlm.nih.gov> (Accessed 27 October 2021).
- 16 Shionogi. Rizmoic 200 micrograms film-coated tablets: summary of product characteristics. 2019. <https://www.ema.europa.eu> (Accessed 27 October 2021).
- 17 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.
- 18 Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3859-66.
- 19 Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology* 2019;156:218-26.
- 20 Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J* 2019;7:7-20.
- 21 Osaka I, Ishiki H, Yokota T, et al. Safety and efficacy of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation: a pooled, subgroup analysis of two randomised controlled studies. *ESMO Open* 2019;4:e000527.
- 22 Fukumura K, Yamada T, Yokota T, et al. The influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability

of naldemedine. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020;9:162-74.

- ²³ Webster LR, Hale ME, Yamada T, et al. A renal impairment subgroup analysis of the safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy. *J Pain Res* 2020;13:605-12.
- ²⁴ 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.

Naldemedina nel paziente post-operatorio

M. Furnari

In Italia naldemedina è in commercio da maggio del 2020. Un gruppo multidisciplinare di esperti ha espresso quali dovrebbero essere le cose "da fare e da non fare" per la gestione del paziente in trattamento con oppiacei e OIC. Fra le cose da "non fare" viene riportato di non sottostimare la possibilità di avere OIC nei pazienti che ricevono oppiacei nel dolore post-operatorio e durante la riabilitazione. Il dott. Maurizio Furnari dirigente medico presso l'Azienda Ospedaliera di Padova (Istituto di Anestesia e Rianimazione), illustra due casi di gestione dell'OIC nel paziente con dolore post-operatorio.

Caso clinico 1

Paziente maschio di 78 anni arriva alla nostra attenzione per dolore post-operatorio persistente.

Dall'anamnesi del paziente si registra: fibrillazione atriale parossistica, melena per angioidisplasie, diverticolosi del sigma, ipertensione in terapia e nel 2017 epatectomia con biliodigestiva.

Per il dolore addominale, insorto negli ultimi mesi, è in atto terapia con ossicodone/naloxone 20 mg x 2; oramorph 10 mg x 2. A questa si aggiunge l'usuale terapia con acido ursodesossicolico 300 mg al giorno; flecainide 50 mg; ramipril 10 mg e pantoprazolo 10 mg.

La diagnosi è di recidiva di epatocarcinoma. In seguito alla progressione della malat-

tia, in data 28/06/2020, il paziente viene sottoposto a lobectomia epatica sinistra. L'intervento viene eseguito in anestesia generale e senza il posizionamento del catetere epidurale a causa di controindicazioni, quali insufficienza renale e alterata coagulazione da insufficienza epatica.

Durante il decorso post-operatorio il paziente lamenta forte dolore che comporta la necessità di aumentare notevolmente il dosaggio degli oppioidi, con somministrazione estemporanea di morfina sino a 20 mg al giorno. La ripresa del paziente è complicata dalla persistenza di stipsi ostinata che avrebbe potuto esacerbare la già grave situazione epatica.

La stipsi viene inizialmente trattata con olii misti e catartici vari, inoltre, si decide di utilizzare gli oppioidi il meno possibile per permettere una più rapida ripresa della canalizzazione intestinale.

In data 30/06/2020 (due giorni dopo l'intervento) viene proposto l'utilizzo di naldemedina 200 μ g 1 compressa al giorno.

Dopo 48 ore dalla prima somministrazione di naldemedina, vista la ripresa della canalizzazione intestinale, la terapia endovenosa con oppioidi viene cambiata con una terapia orale di ossicodone *long acting* 20 mg (2 volte al giorno), e morfina 10 mg per via orale in caso di dolore acuto (il paziente l'assumeva al massimo 2 volte al giorno).

L'uso di naldemedina nel post-operatorio ha consentito al paziente la ripresa della canalizzazione intestinale e ha permesso un utilizzo più adeguato degli oppioidi per il controllo del dolore.

La terapia con naldemedina alla dose di 1 compressa al giorno è stata mantenuta sino alla sospensione graduale dell'ossicodone che è avvenuta in una settimana. Il paziente veniva dimesso con la prescrizione di paracetamolo 1000 mg, per via orale, al bisogno per gestire il dolore.

Caso clinico 2

Paziente maschio di 62 anni giunge alla nostra attenzione per un dolore alla spalla destra, che lamenta da diversi mesi.

Dall'anamnesi del paziente si registra: appendicectomia circa 50 anni prima; intervento chirurgico di rimozione di ernia lombare ed ernioplastica inguinale destra circa

30 anni prima. Il paziente conduce una vita attiva, ha lavorato in fonderia per 15 anni, è un fumatore, alvo e digestione regolare, non fa uso di sostanze stupefacenti. Ha perso 10 kg negli ultimi 3 mesi.

A dicembre 2020 il paziente giunge in ambulatorio di chirurgia toracica per dolore al braccio destro.

Viene eseguita Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) che evidenzia una voluminosa formazione espansiva solida a profili netti e irregolari nell'apice polmonare di destra. La biopsia, eseguita 15 giorni dopo la TAC, conferma la diagnosi di adenocarcinoma lobare superiore infiltrante.

A gennaio 2021 viene eseguito trattamento con EBUS-TBNA Radioterapia (*Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration*) e il dolore al braccio destro, lamentato dal paziente, si riduce.

Dal 16/02/2021 al 16/03/2021, il paziente esegue 3 cicli (degli 8 previsti) di chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel. La terapia viene interrotta per reazione allergica al taxano; il paziente lamenta, infatti, astenia generalizzata, forti dolori al torace e all'addome, e riporta un episodio di perdita di conoscenza. Il paziente risponde bene alla chemioterapia con riduzione della massa cancerogena e riduzione del dolore al braccio destro.

L'11/06/2021 il paziente viene sottoposto a intervento di toracotomia laterale destra con asportazione del lobo superiore destro e rimozione della 1^a e 2^a costa. Durante l'intervento viene posizionata epidurale con infusione di soluzione di ropivacaina 0,125 mg/ml e sufentanil al dosaggio di 1 μ g/ml (velocità della soluzione 5 ml/h), più elastomero endovenoso con tramadolo al dosaggio di 200 mg al giorno.

Al 5° giorno dall'intervento, il catetere peridurale viene rimosso e il dolore non è più controllato dalla terapia in corso, viene aggiunto ossicodone *long acting* 10 mg (2 volte al giorno) e ossicodone per via endovenosa al dosaggio di 3 mg per 3 volte al giorno come *rescue dose*.

Il quadro generale migliora, ma persiste una stipsi che non si risolve con i comuni catartici e che porta alla prospettiva di un prolungamento della degenza.

Alla terapia in atto viene aggiunta naldemedina al dosaggio di 200 µg al giorno e già dopo 48 ore dalla prima assunzione si ottiene una rapida normalizzazione dell'alvo.

Nei giorni successivi il paziente manifesta una riduzione del dolore. Viene mantenuto il trattamento con ossicodone *long acting* al dosaggio di 10 mg (2 volte al giorno) e al bisogno viene somministrata 1 compressa di ossicodone/paracetamolo 5/325 mg; viene mantenuta 1 compressa di naldemedina al giorno.

Il paziente viene dimesso all'11° giorno dall'intervento. Dopo 7 giorni dalla dimissione sospende gradualmente l'ossicodone *long acting* mantenendo come *rescue dose* l'ossicodone/paracetamolo al dosaggio di 5/325 mg utilizzato al bisogno.

Nei controlli ambulatoriali successivi, il paziente riferisce un alvo regolare, appetito buono e nessun disturbo digestivo. Il paziente ha sospeso gli oppioidi e la naldemedina e riferisce un alvo regolare. Il dolore è gestito dall'estemporaneo uso orale di paracetamolo 1000 mg.

Spunti di riflessione

- In chirurgia è spesso preferibile una più rapida ripresa della canalizzazione intestinale all'adeguato controllo del dolore.
- L'uso della naldemedina, con azione antagonista sui recettori µ intestinali specifica, permette un adeguato utilizzo di farmaci oppioidi per il controllo del dolore soprattutto nei casi dove trattamenti alternativi, quali anestetici per via epidurale e FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), non possono essere messi in atto.
- I case report descritti dimostrano che la naldemedina rappresenta un farmaco efficace nel trattamento della stipsi da oppioidi anche nel setting post-operatorio.
- L'utilizzo della naldemedina è possibile solo se la via enterale è utilizzabile.

Uso di naldemedina nella OIC di difficile gestione

Sebbene la stitichezza sia ben riconosciuta come un effetto collaterale comune e inevitabile nella terapia con oppioidi, l'importanza del suo impatto sulla qualità della vita dei pazienti è ampiamente sottovalutata dagli operatori sanitari. La stitichezza indotta da oppioidi e i sintomi a essa associati limitano la qualità della vita (QoL) dei pazienti, in particolare lo stato fisico ed emotivo. Molti pazienti che hanno manifestato stipsi indotta da oppioidi (OIC) hanno riferito disagio fisico e sensazione di irritabilità, turbamento e preoccupazione per almeno una parte del loro tempo. In particolare, la stipsi è uno dei motivi più comuni per cui i pazienti evitano o smettono di usare oppiacei, compromettendo l'efficacia dell'analgesia.

Nella gestione quotidiana dei pazienti con stipsi indotta da oppiaceo possono verificarsi situazioni in cui non si riescano a trovare delle risposte nell'approccio a gradini descritto dalle linee guida per la gestione dell'OIC (LG ESMO OIC). Nei casi clinici di seguito descritti, la dott.ssa Roberta Carpenedo riporta il caso di un paziente anziano con OIC di gestione particolarmente difficile a causa di preesistenti comorbidità, e la dott.ssa Grazia Armento riporta la gestione di un caso di OIC nel paziente in carico alle cure palliative, mentre il dott. Ardi Pambuku e il dott. Vittorio A. Guardamagna evidenziano come sia possibile effettuare una rotazione fra i trattamenti di seconda linea dell'OIC (i PAMORA) o un cambiamento da terapie con agonista/antagonista che siano risultati inefficaci sulla stipsi indotta da oppiaceo.

Naldemedina nel paziente anziano con dolore cronico e OIC di difficile gestione

R. Carpenedo

La paziente, donna di 69 anni, si presenta in visita il 10/04/2018 riferendo sintomatologia algica a livello lombare con irradiazione all'arto inferiore destro. Il dolore è di tipo discontinuo, soprattutto durante il giorno,

di intensità moderato-severa (NRS 7), associato a parestesie e disestesie (DN4: 4/10) e non inficia il riposo notturno. La paziente è già in terapia con ossicodone-naloxone 10/5 mg (ogni 12 h) senza alcun beneficio sulla sintomatologia.

L'anamnesi della paziente registra ipotiroidismo, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, pregresso TIA (attacco ischemico transitorio) nel 1988, disturbo del tono dell'umore, leucoencefalopatia cronica di origine vascolare e stipsi. La paziente ha subito, inoltre, 5 interventi chirurgici sul rachide lombare (laminectomie per decompressione discale/midollare con successiva artrodesi L2-L5 bilaterale), l'ultimo nel 2014, e un intervento chirurgico di cisto-rettropessi nel 2002.

La paziente è in terapia domiciliare con rivastigmina TTs, levotiroxina, lorazepam, citalopram, carvedilolo, olmesartan/amlodipina, acido valproico/sodio valproato, metformina, clopidogrel, omeprazolo, omega polienoici.

Gli esami ematochimici per funzionalità epatica e renale risultavano essere nella norma.

La paziente porta in visione una risonanza magnetica (RM) lombosacrale (effettuata il 15/12/2017) che evidenzia: "esiti di pregresso intervento di stabilizzazione interpeduncolare da L2-L5. Verticalizzazione del rachide. Degenerazione discale con riduzione in altezza degli spazi intersomatici più evidente di L4-L5. Presenza di dispositivo interspinoso L5-S1. Protrusione discale mediana più evidente paramediana a sinistra a livello di L5-S1 che determina impronta sul sacco durale e ove si documenta tessuto di intensità del segnale in sede postero-laterale sinistra che potrebbe essere riferibile a tessuto fibrocitriziale del pregresso intervento chirurgico".

All'esame obiettivo la paziente presenta contrattura muscolare paravertebrale lombare, Laségue positivo a sinistra a 30° e negativo a destra, Wasserman negativo bilateralmente. Delitala negativo bilateralmente.

Viene confermata la terapia farmacologica in corso, con aggiunta di L-acetilcarnitina 500 mg 2 volte al giorno per un minimo di 3 mesi, si prescrive una nuova risonanza

magnetica RM lombo-sacrale e viene iniziata la *Scrambler therapy*.

Il 13/04/2018, alla visita di controllo, la paziente manifesta un miglioramento complessivo del dolore, con NRS (*Numerical Rating Scale*) 0 nelle ore notturne e NRS 5 durante il giorno. Viene programmato a breve un altro ciclo di *Scrambler therapy*, una tecnica di elettroanalgesia, non invasiva, che agisce sui recettori delle fibre C – neuroni specializzati nel trasmettere la sensazione di dolore in modo lento e profondo – inibendo la trasmissione del dolore. Nonostante la terapia con macrogol 125 g ogni 12 h, viene rilevato un peggioramento della stipsi, dunque, si introduce lattulosio. In seguito al peggioramento della sintomatologia algica e alla persistenza della stipsi, si decide secondo l'usuale approccio terapeutico, di ruotare l'oppiaceo inizialmente a idromorfone e successivamente a fentanyl TSS (in equianalgesia). Il cambio non porta beneficio alla sintomatologia algica, comportando un ulteriore peggioramento della stipsi. Si decide dunque di ritornare alla terapia orale con ossicodone-naloxone 10/5 mg cpr ogni 12 h e ossicodone a pronto rilascio, al bisogno, nei casi di dolore intenso (NRS > 5).

Il 05/09/2018, la paziente porta in visione la nuova RM, con e senza mezzo di contrasto, che “conferma presenza di tessuto di intensità del segnale in sede posterolaterale sinistra a livello L5-S1 invariata rispetto al precedente esame e non mostra significativo potenziamento dopo somministrazione di mezzo di contrasto, riferibile in prima ipotesi a recidiva di malattia. Invariati i restanti reperti rispetto al precedente esame”.

La paziente lamenta peggioramento del dolore lombare di tipo urente con irradiazione a entrambi arti inferiori (sn < dx) associati a ipoestesia tattile (DN4: 8/10) e sonnolenza successiva all'assunzione di ossicodone a pronto rilascio. A questo punto si richiede consulenza neuropsichiatrica al fine di introdurre nella terapia gabapentin, che la paziente aveva già assunto in precedenza senza effetti collaterali.

Il 20/02/2019, alla visita di controllo, la paziente lamenta persistenza del dolore

a livello lombare ancora irradiato all'arto inferiore destro, di intensità severa dinamica (NRS 10) e moderata (NRS 6) statica associata a parestesie e disestesie. Viene riferita, inoltre, dismetria del bacino per cui porta plantari correttivi, anche se in modo discontinuo. La paziente risulta debolmente positiva ai test provocativi FA lombari e positiva a destra ai test provocativi dell'articolazione sacroiliaca e al *Faber test*. Si esegue, dunque, blocco diagnostico ecoguidato dell'articolazione sacroiliaca destra, previa sostituzione del clopidogrel con enoxaparina sodica.

La dose di valproato viene sostituita con gabapentin 300 mg ogni 12 h, senza però apparente beneficio sulla sintomatologia; viene, inoltre, riferita persistenza della sonnolenza dopo incremento del dosaggio di ossicodone-naloxone a 10/5 mg la mattina e 15/7,5 mg la sera.

Alla visita di controllo del 25/09/2019, la paziente presenta in visione elettro-neurografia sensitivo-motoria con “reperti compatibili con sofferenza neurogena cronica bilaterale, senza denervazione in atto, a distribuzione prevalente L5 e S1 a destra”.

A distanza di 7 mesi dalla visita precedente considerata la persistente sonnolenza e stipsi si procede alla riduzione del dosaggio degli oppiacei e si programma trattamento di radiofrequenza continua (2) dell'articolazione. Nei mesi successivi ne segue una rotazione di oppiaceo a tapentadolo che viene titolato a dosaggi più elevati fino 150 mg ogni 12 h e sospensione del gabapentin in attesa di poter eseguire neurostimolazione midollare (*Spinal Cord Stimulation*, SCS) rinviata per disposizioni DPCM del 11 marzo 2020.

Il 15/09/2020 la paziente viene sottoposta a posizionamento di elettrocatteteri ottopolare epidurale posteriore mediano/paramediano, a livello della limitante somatica superiore di T8, per trial SCS. Durante il periodo di trial la paziente, in seguito a una caduta domestica, presenta alla TC frattura composta della branca ischio-pubica di sinistra. Viene impiantato un generatore definitivo a livello della regione lombare sinistra, nonostante il trauma recente, con indicazione specialistica ortopedica che

consiglia riposo a letto e rivalutazione a 15 giorni.

Nonostante la neurostimolazione midollare, la paziente lamenta la persistenza della sintomatologia algica a livello lombare con irradiazione all'arto inferiore destro, di tipo crampiforme, gravativo associato a parestesie e disestesie. Si decide pertanto di cambiare oppiaceo e passare a ossicodone 15 mg ogni 12 h. Si ha comparsa di stipsi ingravescente e per cui si prescrive naldemedina tosilato 200 mcg al giorno che porta a miglioramento della funzionalità intestinale. Si manifesta però gastralgia che viene trattata con omeprazolo e con la sospensione autonoma del PAMORA.

Nonostante la terapia con clisteri evacuativi e lassativi osmotici, compare stipsi incoercibile e persiste addome dolente e dolente alla palpazione in fossa iliaca destra, apprezzamento di corda colica, assenza di timpanismo e presenza di borborigmi enterocolici, alvo aperto a gas e feci muco di scarsa quantità.

In seguito a indicazioni del chirurgo generale si prescrive terapia con docusato sodico/sorbitolo in sonda rettale, con risoluzione e ripresa della terapia con naldemedina che porta a un buon controllo della stipsi fino a oggi.

Purtroppo, non si può dire lo stesso della componente algica che ancora oggi non è sotto controllo, nonostante il dolore sia stato trattato con diversi oppiacei e stimolazione elettriche disponibili.

Spunti di riflessione

- I benefici della naldemedina rispetto al placebo in sottogruppi di pazienti con o senza precedente uso di lassativi per il trattamento di OIC sono stati dimostrati ampiamente.
- Questo caso punta l'attenzione sull'uso efficace e senza effetti collaterali dell'uso di naldemedina anche in pazienti anziani politrattati con dolore cronico e OIC di difficile gestione.

Naldemedina nel paziente sottoposto a cure palliative

G. Armento

Uomo caucasico di 58 anni, avvocato, giunge al centro di cure palliative nel maggio 2021 manifestando sindrome ansioso depressiva senza alcun tipo di disagio sociale. L'uomo è sposato, la moglie di 55 anni (caregiver) è casalinga, hanno 5 figli. Il paziente è affetto da neoplasia polmonare (adenocarcinoma all WT, PDL > 50%) con metastasi ossee ed epatiche multiple, per cui ha effettuato trattamento radiante palliativo a livello osseo e immunoterapia di prima linea.

Dall'anamnesi si registra pregresso retinoblastoma all'occhio destro, pregressa neoplasia alla palpebra destra con parotidectomia e rimozione della mandibola nel 1995. Il 12 aprile 2021 il paziente è stato sottoposto a visita radioterapica per localizzazione critica di compressione midollare, ancora non sintomatica, neurologicamente a livello di D10 per cui effettuava radioterapia a finalità palliativa.

Il 19 aprile 2021 effettuava l'accesso in Pronto Soccorso (PS) per dolore toracico e per il riscontro di anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG), veniva quindi sottoposto a ecocardiogramma che rilevava un versamento pericardico di max 4 mm. Inoltre, mediante radiografia si rilevava ipodiapofonia parailare superiore destra in relazione a consolidamento flogistico, congestione ilare e sclerosi aortica. Veniva prescritta, quindi, terapia con colchicina mentre era già in atto terapia cortisonica.

Il 27 aprile il paziente eseguiva il secondo accesso in PS e in seguito all'esame ECG si rilevava un soprasslivellamento del tratto T-T in sede inferiore, per cui si procedeva al ricovero per eseguire pericardiocentesi con posizionamento di drenaggio (drenati 500 cc di materiale siero-ematico).

Il paziente arriva al nostro centro di cure palliative l'8 maggio 2021.

La terapia domiciliare in atto al momento della prima visita era costituita da:

- lansoprazolo 30 mg al giorno;
- olmesartan 20 mg al giorno;
- ASA 100 mg al giorno;

- desametasone 8 mg al mattino;
- pregabalin 25 mg;
- ketorolac 25 gtt al bisogno (circa due volte al giorno);
- codeina/paracetamolo 30/500 mg compresse (3 somministrazioni al giorno ogni 8 h).

Alla valutazione iniziale il paziente mostra un *Performance Status* (PS), secondo la scala di Karnofsky, di 30. Il dolore background NRS 4 addominale e lombare, soprattutto notturno; BTcP evocato dalla mobilizzazione e talvolta post-prandiale ma non in trattamento farmacologico con *Rapid Onset Opioid* (ROO) (Tab. I).

All'esame obiettivo il paziente si mostra vigile, orientato nel tempo/spazio (T/S), l'addome è trattabile, non dolente ma dolorabile diffusamente, peristalsi torpida. Si rileva ipotrofia muscolare agli arti inferiori, disidratazione di grado moderato a livello di cute e mucose, murmure vescicolare (MV) ridotto bilateralmente, toni cardiaci ipofonici.

La valutazione dello stato nutrizionale del paziente registra un peso di 55 kg (peso

abituale di 60 kg) per un'altezza di 179 cm, la presenza di una protesi dentaria fissa, nutrizione di tipo orale su base vegetariana con nutrizione parenterale (NPT) di sostegno (circa 800 Kcal al giorno), cavo orale con presenza di eritema ma con alimentazione per via orale possibile.

L'analisi delle alterazioni sensoriali rileva miopia e utilizzo di occhiali (Tab. II).

Il paziente evacua occasionalmente (l'ultima volta 8 giorni prima), con feci di tipo 1 secondo la Bristol Chart. Il paziente necessita di ausili (pannolone e pappagallo) anche psicologici.

Viene redatto il piano assistenziale individuale (PAI) che ha come primo obiettivo la gestione del dolore. Il piano prevede l'accudimento a causa della ridotta autonomia del paziente, la gestione nutrizionale e del dolore, la gestione dei sintomi gastrointestinali (stipsi, nausea) e il supporto alla famiglia.

La procedura interna standard seguita dal nostro centro per impostare un'adeguata terapia del dolore, prevede che vengono seguiti 10 step (definiti da noi comandamenti): 1) dettagliata storia clinica; 2) ana-

TABELLA I.

Sintomi riferiti dal paziente alla valutazione iniziale (scala NRS).

Neuro-psicologici	Alimentazione	Cavo orale
Depressione 5 Ansia 10	Cachessia 7 Disidratazione 5 Disfagia 3 Stipsi 8 (giorni dall'ultima evacuazione) Nausea 5	Xerostomia 5 Mucosite 5

TABELLA II.

Valutazione del paziente con Scala di Braden.

	4	3	2	1
Percezioni sensoriali			X	
Umidità			X	
Attività				X
Mobilità				X
Nutrizione			X	
Attrito e scivolamento				X
Valore totale	9/23			

TABELLA III.

Scheda **MNEMONIC-LMNOPQRST** per la valutazione del dolore.

Indicatori LMNOPQRST	Valutazione nel paziente
<i>Location</i> (Dove è il dolore?)	<i>Back pain</i> + addominale
<i>Medical treatments</i> (Trattamenti ricevuti?)	Morfina + codeina
<i>Numbers of episodes</i> (Quanti episodi di dolore?)	Notturmo fisso (lombare) + post-prandiale (addominale) 2/3 episodi giornalieri
<i>Onset</i> (Come insorge il dolore?)	Graduale
<i>Position</i> (Quale posizione fisica ti porta sollievo?)	Lombare e addominale
<i>Quality</i> (Come è il dolore?)	Viscerale (addominale) + misto (lombare)
<i>Radiation</i> (Il dolore si irradia?)	Notturmo/in posizione supina/aumenta dopo pranzo
<i>Severity</i> (Quanto è severo il dolore?)	4; BTcP 7
<i>Triggers</i> (Cosa rende il dolore peggio?)	Alimentazione, posizione supina la notte

TABELLA IV.

Effetti collaterali dell'uso di oppioidi.

Effetto collaterale	Trattamento
Stipsi	Lassativi oreventivi, PAMORA
Nausea e vomito	Antiemetici, rotazione
Sonnolenza	Revisione dosaggio, psicostimolanti, <i>switch</i>
Ritenzione urinaria	Anticolinergici
Confusione mentale	Riduzione dosaggio
Secchezza delle fauci	Idratazione
Prurito	Antistaminici, 5HT3 antagonisti
Mioclono	Miorilassanti, <i>switch</i>
Delirium	Alloperidolo, <i>switch</i>
Depressione respiratoria	Antagonisti centrali degli oppioidi

lisi delle condizioni preesistenti; 3) anamnesi analgesica; 4) profilo psicologico del paziente; 5) *pain assessment*; 6) titolazione; 7) *rescue dose* e BTcP; 8) uso ponderato di adiuvanti; 9) prevenire gli effetti collaterali; 10) *re-assessment* (longitudinale e trasversale).

Quindi, secondo quanto riportato alla storia clinica e all'analisi delle condizioni preesistenti, segue l'anamnesi analgesica che valuta se il paziente è *opioid naïve* (dosi di

oppioidi non superiori a 25 µg/h di fentanyl cerotto o 60 mg di morfina equivalente). Assumendo che il nostro paziente prenda 60 mg di codeina una volta al giorno e sia un normo-metabolizzatore la dose di morfina equivalente è pari a 6 mg, per cui possiamo definirlo *opioid naïve*. A questo segue l'analisi psicologica, infatti, la componente ansiosa influenza l'espressione del dolore per cui la scelta terapeutica deve tener conto anche di questi aspetti.

Per la valutazione del dolore, poiché la *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) risulta eccessivamente *time spending* per gli standard della nostra pratica clinica, ci avvaliamo di uno strumento mnemonico (MNEMONIC) che usa come indicatori per il dolore: *Location, Medical treatments, Number of episodes, Onset, Position, Quality, Radiation, Severity e Triggers* (LMNOPQRST) (Tab. III).

In seguito a tutte le valutazioni condotte sul paziente viene iniziata una titolazione della terapia antalgica secondo le linee guida internazionali stilate per il paziente di età inferiore a 70 anni con funzione epatica e renale nella norma.

Viene quindi seguita la seguente schedula:

- 5 mg di morfina cloridrato nelle 4 ore di osservazione (2 boli da 2 mg + 1 mg all'occorrenza);
- 5 mg x 6 = 30 mg ev;
- conversione 3:1 (profilo psicologico ansioso al momento della titolazione);
- conversione 2,5 (tenendo conto del profilo psicologico come *pain modulators*): 1 = 70 mg per via orale;
- 35 mg morfina solfato BID + 10 mg *rescue* o 100 µg fentanyl ROO.

La via orale risulta essere la prima scelta tranne in caso di insufficienza renale (IR), subocclusione e difficoltà a deglutire (in questi casi è preferibile fentanyl).

L'approccio seguito dal nostro centro è di tipo sequenziale. Dopo circa 24/48 ore di osservazione, se il dolore non dovesse essere adeguatamente controllato dalla terapia antalgica a base di oppioidi e viene individuata una componente neuropatica o marcatamente responsiva ai FANS (in quanto fortemente infiammatoria), inseriamo nella terapia dei farmaci adiuvanti con l'obiettivo di controllare questa componente. In questo caso è stata individuata la necessità di inserire in terapia pregabalin 25 mg al giorno con beneficio sulla componente neuropatica (sensazione notturna di scosse agli arti inferiori notturna).

Il passo successivo nella gestione del dolore è il controllo degli effetti collaterali derivanti dall'uso degli oppioidi, i dati di letteratura riportano tra i più comuni stipsi, nausea e vomito (Tab. IV).

Al fine di un corretto follow-up del dolore

è stato chiesto al paziente di compilare un diario del dolore che riporti gli episodi di *BreakThrough cancer Pain* (BTcP), gli effetti collaterali dovuti al trattamento antalgico impostato (ad es. nausea, stipsi ostinata) e gli atteggiamenti terapeutici assunti in seguito a tali effetti collaterali.

Dopo 24 ore dall'ammissione del paziente al centro di cure palliative e dopo adeguato shift della terapia antalgica a terapia per via orale al fine di rendere più autonomo il paziente nelle ADL, la terapia impostata è stata la seguente: Pr/morfina solfato 35 mg S/1 somministrazione BID; Pr/fentanyl ROO S/1/72h; Pr/metoclopramide 10 mg fl; S/1 fiala a pranzo e cena; Pr/olio di vasellina; S/1 cucchiaino 3 volte al giorno, Pr/pregabalin 25 mg cp; S/una cp la sera; cardicor 1,25 mg S/1 al giorno; desametasone 4 mg S/1 fl al giorno; enoxaparina fl 4.000UI S/1 volta al giorno (rischio TEV aumentato).

In seguito al miglioramento del quadro clinico viene stabilito, con la moglie caregiver, di effettuare un cambio setting verso il domicilio al fine di migliorare la QOL del paziente e consentire il riavvicinamento ai figli.

Viene spiegato al paziente la messa in atto di un follow-up longitudinale, in cui l'intervallo tra le visite è determinato sulla base delle caratteristiche del paziente e del dolore (comorbidità, *pain modulators*, ecc.). Questo risulta un passaggio importante, in quanto il tasso di aderenza alla terapia con oppioidi risulta essere superiore al 90% nei pazienti che ricevono un adeguato programma educativo e di follow-up riguardo al trattamento antalgico.

Dal diario del dolore compilato dal paziente, visitato a 48 ore mediante telemedicina, risulta evidente la regressione della nausea a 3 giorni dall'inizio della terapia, ma la presenza di stipsi è persistente nonostante l'assunzione di lassativi come da indicazione terapeutica. Quindi, durante la prima visita ambulatoriale, effettuata 72 ore dopo il cambio del setting, viene stabilito di inserire nella terapia naldemedina 200 µg al giorno. A 48 ore dalla prima assunzione di naldemedina, il paziente riferisce esito positivo confermato dalla lettura del diario del dolore e da alvo regolare per frequenza e qualità.

Dopo l'attenta individuazione di tutte le componenti del dolore secondo i nostri

dieci comandamenti, la terapia domiciliare ottimizzata per il nostro paziente prevedeva:

- Pr/morfina solfato 35 mg; S/1 somministrazione BID;
- Pr/fentanyl roo; S/al bisogno;
- Pr/metoclopramide 10 mg cp; S/1 cp BID per almeno 10 giorni;
- Pr/olio di vasellina; S/1 cucch 3 volte al giorno;
- Pr/pregabalin 25 mg cp; S/1 cp la sera
- Pr/naldemedina 200 µg; S/1 cp al giorno.

Spunti di riflessione

- Comprendere la complessità del dolore è il primo passo per una terapia antalgica vincente.
- L'inserimento di farmaci adiuvanti dovrebbe essere fatto in modo ponderato e graduale: più farmaci non sono sempre lo specchio di una migliore analgesia.
- Al fine di ridurre al minimo gli effetti collaterali di una terapia a base di oppioidi forti è fondamentale conoscerli per poterli prevenire e trattare precocemente, ottenendo così una migliore aderenza al trattamento con conseguente miglioramento degli outcome.
- La personalizzazione del trattamento antalgico e la gestione degli effetti collaterali a esso legati (che rappresenta parte integrante della terapia del dolore) è la strategia vincente affinché il dolore oncologico, anche in fasi avanzate di malattia e nel setting palliative, non resti un *clinical unmet need*.

Rotazione di PAMORA in paziente con neoplasia neuroendocrina

A. Pambuku

Paziente maschio caucasico di 50 anni giunge all'ambulatorio di terapia antalgica il 6/05/2020 per dolore nocicettivo/neuropatico correlato con lesioni multiple osteolitiche vertebrali e costali.

La valutazione anamnestica del paziente registrava: intervento di feocromocitoma nel 2008; valutazione radiologica per algie cervicali e riscontro di lesione litica a livello della C2 (biopsia compatibile con localizzazioni da neoplasia neuroendocrina, non è da escludere feocromocitoma maligno) a luglio 2018; stabilizzazione occipitocervicale (*DePuy Mountaineer*), successiva radioterapia (RT) su C2 con erogazione di 20 Gy in 5 frazioni (conclusa il 30/11/2018) a ottobre 2018.

Da marzo 2019, viene seguito presso il Reparto di Oncologia per neoplasia neuroendocrina con localizzazioni ossee, dapprima a livello della C2 e L4 e successivamente diffuse a livello scheletrico (vertebrali, costali con presenza di fratture multiple, sterno, bacino bilaterale) ed è in terapia con oppioidi forti a dosaggio crescente (14 mesi di terapia con oppioidi forti per dolore oncologico). Tra marzo e aprile 2020 la dose di oppioide è stabile, ma a fine aprile il peggioramento del dolore comporta un ulteriore aumento della dose; non sono presenti comorbidità.

Il 6/05/2020 il paziente si presenta, per la prima valutazione, all'ambulatorio di terapia antalgica e cure palliative (*Karnofsky Performance Score* 80, peso 98 kg, altezza 190 cm).

Nonostante la terapia con oppioidi forti, lamenta dolore nocicettivo/neuropatico correlato con le lesioni multiple osteolitiche vertebrali e costali (dolore continuo con NRS 4 e da 2-4 episodi di BTcP, dolore incidente con NRS 7).

L'esame di Tomografia Computerizzata (TC), condotto a maggio 2020, evidenzia una progressione ossea della malattia (Fig. 1).

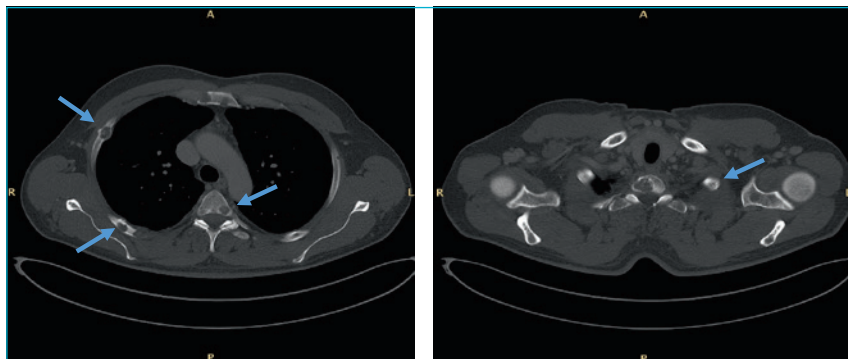
In seguito all'aumento del dosaggio dell'oppioide il paziente riferisce un peggioramento della stipsi.

Alla visita del 6 maggio 2020 la terapia in atto prevedeva:

- pantoprazolo 40 mg al giorno;
- pregabalin 75 mg al giorno;
- fentanil cerotto transdermico 75 µg/ora, sostituibile ogni 3 giorni;
- fentanil citrato compresse orosolubili 200 µg (in media per 2-4 volte al giorno);

FIGURA 1.

Esame di Tomografia Computerizzata (TC), condotto a maggio 2020.



- macrogol 13,125 g, 3 bustine al giorno (nei 6 giorni precedenti alla visita);
- sennosidi 12 mg, 2 compresse alla sera (nei 4 giorni precedenti alla visita).

Il paziente, inoltre, proseguiva il trattamento oncologico specifico (chemioterapia) ed era sottoposto a terapia con difosfonati (acido zolendronico 4 mg ev ogni 4 settimane).

Gli esami bioumorali risultano nella norma, da segnalare solo una lieve leuco/neutropenia correlata alla somministrazione della chemioterapia.

Nonostante il paziente assumesse lassativi era in atto un peggioramento della stipsi, correlabile all'aumento del dosaggio dell'oppioide e classificabile, secondo i criteri di ROMA IV, come *Opioid Induced Constipation* (OIC). Si decide di iniziare, quindi, terapia con il PAMORA naloxegol 25 mg al giorno con sospensione dei lassativi

e associando come *rescue* un lassativo stimolante.

Alla valutazione clinica viene associata anche la compilazione, da parte del paziente, dell'*Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS), che prevede la valutazione di 10 sintomi nella scala NRS da 0-10. L'ESAS è stato modificato cambiando l'ultimo item da "Altro" a "Stitichezza", e il paziente viene sottoposto anche alla valutazione del *Bowel Function Index*, strumento validato per la valutazione della stipsi indotta da oppioidi.

Il paziente esegue follow-up ogni 4 settimane per i successivi 4 mesi. A ogni visita sono stati monitorati e registrati: il dolore (NRS), la stipsi (NRS), la dose dell'oppioide, il BFI e la media dei movimenti intestinali a settimana (Tab. I).

Dalle valutazioni dei dati del follow-up si evince una buona risposta del paziente

alla somministrazione di naloxegol, con un miglioramento della stipsi (Tab. I). La somministrazione di naloxegol, inoltre, non sembrava aver influenzato il dosaggio dell'oppioide e l'efficacia dello stesso.

Alla visita successiva ai 4 mesi, eseguita il 20/10/2020, il paziente riferiva necessità continua di *rescue* con lassativi e peggioramento della stipsi (NRS 7, BFI 83, meno di 2 movimenti intestinali a settimana, presenza di feci dure e difficoltà di evacuazione). Inoltre, riferiva comparsa di nausea con NRS 6-7, che insorgeva 1-2 ore dopo l'assunzione di naloxegol, motivo per cui nell'ultimo mese lo assumeva in maniera saltuaria e nella settimana prima della visita l'aveva autosospeso.

Per peggioramento ulteriore della stipsi, dopo la sospensione del naloxegol, è stato consigliato al paziente di riprendere la terapia con il PAMORA. Tuttavia la ripresa della terapia con naloxegol è stata associata al persistere della nausea e dopo una settimana di somministrazione il paziente ne ha definitivamente sospeso l'assunzione.

La durata complessiva della terapia con naloxegol è stata di 23 settimane, con saltuarie interruzioni nelle ultime 5 settimane. Gli esami bioumorali del 4/12/2021 evidenziavano potassiemia di 5,1 mmol/l, calcemia 2,69 mmol/l e creatinina 110 µmol/l.

Considerando l'intolleranza al naloxegol e il peggioramento della stipsi multifattoriale (disonia e uso di oppioidi forti), è stata corretta la ionemia e per il trattamento dell'OIC il 7/12/2020, in sostituzione al naloxegol, è stato introdotto un altro PAMORA, la naldemedina 0,2 mg al giorno.

La terapia in atto prevedeva dunque:

- pantoprazolo 40 mg al giorno;
- pregabalin 100 mg al giorno;
- fentanil cerotto transdermico 100 µg/h, sostituibile ogni 3 giorni;
- fentanil spray nasale 200 µg al bisogno per il BTcP;
- naldemedina 0,2 mg al giorno;
- ossicodone/paracetamolo compresse 20/325 mg al bisogno in caso di dolore moderato/forte.

Dopo l'inizio della terapia con naldemedina,

TABELLA I.

Timeline delle visite durante la terapia con naloxegol.

	Dolore (NRS)	Dose di oppioide (mg-OME)	Stipsi (NRS)	BFI	Movimenti intestinali spontanei/settimana con naloxegol
T0 _{naloxegol} : 6/5/2020	7	240	7	35	2
T1 _{naloxegol} : 10/6/2020	5	240	2	15	6
T2 _{naloxegol} : 8/7/2020	6	280	2	20	4
T3 _{naloxegol} : 9/8/2020	4	260	3	20	5
T4 _{naloxegol} : 6/9/2020	5	240	4	30	3

OME in mg: dose di morfina orale equivalente.

TABELLA II.

Timeline delle visite durante la terapia con naldemedina.

	Dolore (NRS)	Dose di oppioidi al giorno (mg-OME)	Stipsi (NRS)	BFI	Movimenti intestinali spontanei/settimana con naldemedina
T0 _{naldemedina} : 7/12/2020	4	320	7	80	1
T1 _{naldemedina} : 5/1/2021	5	320	4	50	3
T2 _{naldemedina} : 19/2/2021	5	320	6	70	1
T3 _{naldemedina} : 5/3/2021	5	400	5	60	2
T4 _{naldemedina} : 25/3/2021	5	400	4	50	2
T5 _{naldemedina} : 23/4/2021	8	500	4	60	2

OME in mg: dose di morfina orale equivalente.

il paziente veniva valutato una volta al mese per un periodo di 5 mesi, fino ad aprile 2021. A ogni visita di follow-up sono stati registrati: il dolore (NRS), la stipsi (NRS), la dose dell'oppioidi, la media dei movimenti intestinali a settimana. Inoltre il paziente ha compilato l'ESAS e il BFI (Tab. II).

Dall'analisi si evinceva che la naldemedina era nel complesso ben tollerata dal paziente e non associata a nausea post assunzione. I dati evidenziano, inoltre, che la naldemedina non sembrava influenzare il dosaggio dell'oppioidi e l'efficacia dello stesso.

Nei mesi successivi all'ultimo follow-up il paziente mostrava una progressione della malattia ossea, persistenza di valori alti di calcemia e della creatinina nonostante i tentativi di correzione. Poiché la sospensione della naldemedina era associata a un peggioramento della stipsi, il paziente continuava ad assumere regolarmente la naldemedina, con necessità di *rescue* con lassativi stimolanti (sennosidi).

Il paziente ha proseguito la terapia con naldemedina, con necessità di *rescue* con sennosidi, fino ad agosto 2021 (34 settimane complessive), in data in cui il paziente è stato ricoverato in Hospice ed è deceduto.

Spunti di riflessione

- Gli studi registrativi sui PAMORA (naloxegol e naldemedina) sono stati disegnati avendo come obiettivo primario la percentuale dei pazienti risponder in confronto al placebo e la risposta era valutata come numero di scariche spontanee a settimana, che deve essere maggiore/uguale a tre o uno rispetto alla valutazione basale. Tuttavia, rimane non del tutto chiaro come valutare l'eventuale fallimento del PAMORA, la scelta del lassativo da associare come *rescue* e il prosieguo della terapia per la stipsi indotta dall'oppioidi dopo il fallimento del trattamento con PAMORA.
- Nella stipsi grave di origine multifattoriale, quando l'uso del PAMORA è necessario per la componente della stipsi correlata con la somministrazione dell'oppioidi, la rotazione tra PAMORA potrebbe essere presa in considerazione.

Uso di naldemedina nel paziente giovane oncologico in trattamento con agonista/antagonista

V.A. Guardamagna

Paziente donna di 29 anni lamenta algie addominali migranti, in particolare in sede ipogastrica.

Alla paziente è stato diagnosticato tumore neuroendocrino ben differenziato con Ki-67 35% (NET G3), 30% ovaio sinistro, 35% ovaio destro e 39% lesioni peritoneali, associato a tumore a cellule di Steroli e Leydig.

Dall'anamnesi patologica remota si registra che la paziente è in trattamento con metformina (750 mg x 2) per iperinsulinismo, presenta ipercolesterolemia con basso HDL e ipertrigliceridemia. Dai 12 ai 13 anni di età ha avuto un incremento ponderale significativo con cicli oligomenorroidici; mostra, inoltre, un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) determinato da una lieve riduzione del Fattore XI. Nel 2016 viene effettuata diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) trattato con pillola estroprogestinica (EP) sospesa nel 2018. Viene riferito anche un episodio trombotico in corso di posizionamento PICC (eparina a basso peso molecolare, EBPM). Da segnalare che la paziente presenta reazione cutanea nei confronti del mezzo di contrasto per TC.

Dagli esordi della malattia, la paziente riferisce una complessa sintomatologia addominale caratterizzata da rallentamento del transito intestinale e da distensione addominale dolorosa, accompagnata a sintomi crampiformi e borborigmi. Questo quadro clinico si rivelava di intensità ingravescente e richiedeva, da parte degli specialisti oncologi, la prescrizione di un trattamento antalgico articolato.

Al 26/08/2020 la paziente segue terapia domiciliare che prevede: fentanyl 62 µg/h (50) 1 cerotto, ossicodone/paracetamolo 5/325 mg AB (circa 3 al giorno), ibuprofene 600 mg AB (circa 2 a settimana), pantoprazolo 20 mg 2 volte al giorno, antiacidi al bisogno, metformina 750 mg x 2, clonazepam OS GTT 10 ml la sera.

La paziente è, inoltre, in corso di trattamento radioterapico a scopo antalgico/citoriduttivo a livello della lesione della cupola epatica di recente insorgenza (in corso terapia radiometabolica dal 6/2021) in progressione. Per ridurre il quadro di iperidrosi il dosaggio di fentanyl TDS viene ridotto da 62 µg/h a 50 µg/h (dalla madre della paziente che è un medico).

La paziente giunge in visita ambulatoriale presso il Servizio di Cure Palliative e Terapia del Dolore dell'Istituto Europeo di Oncologia il 10/09/2020, accompagnata dalla madre medico, la giovane donna è single, laureata, e vive per lavoro in un'altra città.

La paziente lamenta algie addominali migranti, in particolari in sede ipogastrica. Si evidenzia sintomatologia trafittiva in ipocondrio destro, con irradiazione a destra sia in sede laterocervicale che alla spalla. Ai restanti quadranti addominali, sintomatologia riferita come gravativa, tensiva, talvolta crampiforme. La donna si alimenta scarsamente da circa 7 giorni a causa di una concomitante nausea (saltuariamente vomito), riferisce anche tensione addominale.

Dopo un episodio diarroico trattato con loperamide, da 5 giorni l'alvo appare normodeposto e chiuso. La paziente riferisce anche la comparsa di iperidrosi importante. Gli esami ematochimici, effettuati 10 giorni prima della visita, risultano nei limiti.

La paziente assume temozolomide dal 28/08/2020.

All'esame obiettivo viene rilevato addome globoso, teso, timpanico. Peristalsi torbida ma ancora apprezzabile. La paziente accusa dolenzia alla palpazione superficiale e alla percussione in ipocondrio destra, dolenzia diffusa alla palpazione profonda in tutti i quadranti addominali. I segni di Blumberg e McMurphy sono negativi, così da escludere interessamento peritoneale.

Viene proposta alla paziente terapia steroidea con soldesam 64 gtt al mattino (dopo colazione) per 3 giorni, a seguire 32 gtt per 5 giorni e infine 16 gtt per ulteriori 5 giorni. Etoricoxib 90 mg 1 cpr (dopo colazione) per 5 giorni e etoricoxib 60 mg 1 cpr per i successivi 5 giorni.

Metoclopramide 10 mg 1 cpr x 3 (1/2 ora prima dei pasti). Macrogol 1 bustina al mattino in abbondante acqua, se inefficace pro-

cedere all'assunzione di 2 bustine al giorno. La terapia antalgica viene modificata, viene inserito ossicodone/naloxone 30 mg x 2 ed eliminata morfina TDS 50 µg/h ogni 3 giorni.

Al bisogno, come medicamento *rescue* da utilizzare in caso di episodi di dolore intenso, viene prescritto fentanyl spray nasale 100 µg 1 puff nasale (MAX 4 volte al giorno). Ossicodone/paracetamolo viene sospeso.

In programma il 13/09/2020, previa valutazione dell'alvo, eventuale RX addome in bianco. Alla paziente vengono, inoltre, consegnati gli strumenti diagnostici per la valutazione del quadro di stipsi (*Bowel Function Index*, BFI, e *Bristol Stool Chart*).

Alla visita di controllo, il 13/09/2020, la paziente riporta, in riferimento al giorno precedente, un episodio di vomito prandiale, nausea, alvo chiuso e feci dure. La paziente riferisce circa 2-3 movimenti intestinali nell'ultima settimana, la terapia lassativa proposta si è dimostrata, dunque, inefficace. Il quadro algico è, invece, migliorato. La paziente lamenta continua sudorazione profusa.

L'esame radiografico in bianco dell'addome non evidenzia quadro occlusivo o subocclusivo ma si rileva un ingombro fecale importante.

La terapia viene, dunque, modificata come segue: naldemedina 200 µg 1 cpr al giorno (tutti i giorni fino a normalizzazione dell'alvo), domperidone 1 cp 1/2 ora prima di ogni pasto, fentanyl spray nasale con pectina (FPNS) 100 µg 1 puff nasale in caso di dolore intenso (max 4 al giorno), l'ossicodone/naloxone 40 mg x 2 viene convertito in ossicodone a rilascio controllato (CR) 40 mg x 2. Microclismi con sonda in caso di persistenza di alvo chiuso.

Alla successiva visita di follow-up, 23/09/2020, l'alvo appare normalizzato, con episodi alvini quotidiani e feci normoformate. Viene riferita significativa riduzione della tensione addominale e regressione del quadro di nausea e vomito (come riportato in letteratura, grazie all'antagonismo sui recettori gastroenterici); la terapia viene ben tollerata.

La paziente riferisce dolore ben controllato con ossicodone CR 40 mg x 2 e assu-

me saltuariamente (circa 1 volta al giorno) FPNS 100 µg spray nasale in caso di crisi di esacerbazione del dolore.

Spunti di riflessione

- Il caso clinico descritto rispecchia una situazione riscontrata frequentemente nella pratica clinica del paziente oncologico con malattia neoplastica avanzata. In questo tipo di paziente, infatti, la difficile gestione dell'alvo, riveste una importanza fondamentale non solo per la qualità della vita (sintomi dolorosi, rischio di indurre una malnutrizione), ma anche per il mantenimento dell'intensità di cura attiva. Spesso le terapie lassative di prima linea falliscono o non sono ben tollerate dal paziente e anche l'associazione ossicodone/naloxone, in particolare ai dosaggi più alti, non risulta sempre così efficace come ci si aspetterebbe.
- La maggior efficacia dei PAMORA, inclusa la più recente naldemedina, rispetto alle formulazioni di ossicodone + naloxone (da tempo in commercio), è stata ampiamente dimostrata dalle evidenze della pratica clinica, anche se a oggi non sono ancora stati pubblicati studi di confronto né con ossicodone/naloxone né con altri PAMORA. Le differenze tra i PAMORA e gli altri farmaci vanno probabilmente ricercate negli aspetti di farmacodinamica e di farmacocinetica di questa nuova categoria farmacologica, che di fatto li rendono utilizzabili ed efficaci anche nel paziente oncologico con malattia avanzata. Questo tipo di paziente, infatti, è spesso contraddistinto da policomorbidità e gravi disturbi metabolici, come ad esempio i frequenti quadri di insufficienza epatica, anche lieve, che talvolta sono alla base della ridotta metabolizzazione del naloxone presente in alcune associazioni farmaceutiche.

Naldemedina in OIC da agonisti parziali

La buprenorfina è un oppioide con un'elevata affinità recettoriale e una bassa attività intrinseca al recettore mu e sposta morfina, diacetilmorfina, metadone o altri agonisti oppioidi completi dal recettore. Questo comportamento e il fatto che nella depressione respiratoria indotta dalla buprenorfina, il naloxone offra una limitata efficacia, richiedendo dosi elevate in bolo e infusione continua, potrebbe far supporre una ragionevole difficoltà della naldemedina nel produrre il recupero del transito intestinale. Il dott. Renato Vellucci, nel suo caso clinico, riporta l'esperienza del trattamento della stipsi indotta da oppiaceo in paziente in terapia analgesica con buprenorfina.

Uso di naldemedina in paziente in terapia con buprenorfina

R. Vellucci

Paziente donna di 71 anni giunge al reparto SODc di cure palliative e terapia del dolore per dolore lombare irradiato assialmente e per gonalgia destra, come esito di gonartrosi stadio 2 di 4.

In anamnesi da sottolineare pancreatite acuta biliare e diverticolosi del colon. La donna riferisce pregresso intervento d'istero-annestomia per neof ormazione maligna uterina, seguita da radioterapia, circa 25 anni prima. Il medico curante certifica ipertensione, artrosi polidistrettuale

e pregressi interventi per frattura all'omero destro, protesi di ginocchio sinistro e asportazione di ghiandola sottomandibolare per calcolosi.

Alla visita, la paziente riferisce dolore polidistrettuale con una prevalenza al rachide lombare assialmente irradiato e al ginocchio destro. Il dolore è descritto come continuo, senza esacerbazioni, alleviato dal clinostatismo e che occasionalmente disturba il sonno. All'esame obiettivo non si osservano altri reperti se non la presenza di contrattura paravertebrale e *tender points* (Tp) miofasciali in detta sede.

La paziente compila il questionario *Brief Pain Inventory* (BPI) riferendo dolore NRS max 8, min 2, media 4 (Fig. 1).

Il giorno della visita la paziente riferisce

FIGURA 1.

Primo Questionario Brief Pain Inventory della paziente (adattato da Cleeland et al., 1994).

3) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive l'intensità del peggior dolore provato nelle ultime 24 ore.	9) Indichi il numero che meglio descrive quanto il dolore ha interferito, nelle ultime 24 ore, con
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nessun dolore il dolore più forte immaginabile	A. LA SUA ATTIVITA' IN GENERALE 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Non interferisce interferisce completamente
4) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive l'intensità del dolore più lieve provato nelle ultime 24 ore.	B. IL SUO UMORE 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Non interferisce interferisce completamente
5) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive l'intensità media del dolore nelle ultime 24 ore.	C. LA SUA CAPACITA' DI CAMMINARE 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Non interferisce interferisce completamente
6) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive quanto dolore prova in questo momento.	D. LA SUA NORMALE CAPACITA' LAVORATIVA (sia in casa sia fuori) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Non interferisce interferisce completamente
7) Quali terapie o farmaci sta ricevendo per il suo dolore? buprenorfina transdermica 20 mcg/h ogni 7 giorni	E. LE SUE RELAZIONI CON ALTRE PERSONE 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Non interferisce interferisce completamente
8) Nelle ultime 24 ore quanto sollievo ha tratto dalle terapie o dai farmaci? Indichi la percentuale che meglio descrive quanto sollievo ha avuto.	F. IL SONNO 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Non interferisce interferisce completamente
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%	G. IL SUO PIACERE DI VIVERE 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Non interferisce interferisce completamente

FIGURA 2.

Bristol Stool Chart (adattato da Lewis e Heaton, 1997).



terapia con bisoprololo 1,25 mg, lansoprazolo 15 mg 1 al giorno, acido ursodesossicolico 225 mg, ferro coniugato 1 compressa al giorno, acido folico 1 al giorno. Terapia analgesica con buprenorfina transdermica 20 µg/h ogni 7 giorni.

La paziente riferisce stipsi severa non responsiva ai trattamenti con paraffina, macrogol 3350 bustine, lattulosio, bisacodile e sennosidi da banco. Per la diverticolosi del colon la paziente assume rifaximina a cicli ripetuti ogni mese in terapia cronica a cicli mensili e assume con costanza 1,5 l d'acqua al giorno, verdure 2 porzioni al giorno, frutta 2-3 porzioni al giorno.

La donna riporta dettagliatamente, come esito della terapia analgesica in atto, riduzione dell'appetito, senso di gonfiore, pen-

FIGURA 3.

Questionario Brief Pain Inventory dopo 3 settimane di terapia (adattato da Cleeland et al., 1994).

3) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive l'intensità del peggior dolore provato nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 **4** 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore il dolore più forte immaginabile

4) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive l'intensità del dolore più lieve provato nelle ultime 24 ore.

0 **1** 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore il dolore più forte immaginabile

5) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive l'intensità media del dolore nelle ultime 24 ore.

0 1 **2** 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore il dolore più forte immaginabile

6) Valuti il suo dolore cercando il numero che meglio descrive quanto dolore prova in questo momento.

0 **1** 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore il dolore più forte immaginabile

7) Quali terapie o farmaci sta ricevendo per il suo dolore?

buprenorfina transdermica 35 mcg/h ogni 3 giorni

8) Nelle ultime 24 ore quanto sollievo ha tratto dalle terapie o dai farmaci? Indichi la percentuale che meglio descrive quanto sollievo ha avuto.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% **80%** 90% 100%

9) Indichi il numero che meglio descrive quanto il dolore ha interferito, nelle ultime 24 ore, con:

A. LA SUA ATTIVITA' IN GENERALE

0 1 2 3 4 **5** 6 7 8 9 10

Non interferisce interferisce completamente

B. IL SUO UMORE

0 **1** 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce interferisce completamente

C. LA SUA CAPACITA' DI CAMMINARE

0 1 2 **3** 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce interferisce completamente

D. LA SUA NORMALE CAPACITA' LAVORATIVA (sia in casa sia fuori)

0 1 **2** 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce interferisce completamente

E. LE SUE RELAZIONI CON ALTRE PERSONE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce interferisce completamente

F. IL SONNO

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce interferisce completamente

G. IL SUO PIACERE DI VIVERE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce interferisce completamente

siero ricorrente alla difficile evacuazione, perdita del gusto di vivere, senso di inutilità rispetto alle necessità casalinghe.

La paziente risponde positivamente alla tabella dei criteri ROMA IV:

- difficoltà in più di 1/4 (25%) delle defecazioni;
- feci dure o a grumi in più di 1/4 (25%) delle defecazioni;
- sensazione di evacuazione incompleta in più di 1/4 (25%) delle defecazioni;
- sensazione di ostruzione/blocco in più di 1/4 (25%) delle defecazioni;
- necessità di aiuto con manovre manuali in più di 1/4 (25%) delle defecazioni;
- meno di 3 movimenti intestinali spontanei alla settimana.

Scala delle feci di *Bristol Stool Chart* (BSC) tipo 1 (Fig. 2) e *Bowel Function Index* 80 in tutte le voci (BFI, 0 = facile e 100 = gravi difficoltà).

Dopo la visita, viene praticata una infiltrazione intrarticolare con acido ialuronico al ginocchio, si infiltrano 4 *trigger point* (TP) miofasciali lombari con lidocaina 1% e desametasone 2 mg, 4 ml di volume totale. Al termine della visita si conferma il trattamento con buprenorfina 20 µg/h settimanale, con integrazione di naldemedina 200 µg al mattino e macrogol bustine (1 o 2) a digiuno e al bisogno in caso di stipsi. La paziente viene informata che, per la coesistenza di diverticolosi, verrà attuato un monitoraggio dell'evoluzione clinica della stipsi per i primi 7-10 giorni, per cui dovrà tenere nota dei movimenti intestinali giornalieri, dei relativi sintomi e della forma delle feci.

Nei giorni seguenti la signora riferisce, in tele visita, dolore in tendenza migliorativa di circa il 30%, in particolare al ginocchio e al rachide. Aggiunge di avere assunto la naldemedina (sin dal giorno seguente alla visita, giorno 1) alle ore 6.30 del mattino, a questo sono seguiti due movimenti intestinali (alle 13:20 e 14:40) senza dolore e sforzo che hanno completamente svuotato l'intestino, feci tipo 7 (BSC) (Fig. 2).

Il secondo giorno la paziente ha annotato un movimento completo intestinale con sforzo 3/10 alle ore 17:45 con feci di tipo 6 BSC; in precedenza aveva avuto lieve dolenzia addominale andando in bagno alle ore 10:00 con modestissima evacuazione e sforzo 8/10 e

modesta fuoriuscita di sangue e feci (tipo 2 BSC). Nei giorni 3, 4, 5 e 6 la paziente riferisce in tele visita di avere assunto naldemedina regolarmente, senza dolore addominale, e descrive 1-2 movimenti giornalieri completi con feci tipo 4 BSC senza sforzo. La donna riporta la scomparsa dei sanguinamenti rettali, BFI con miglioramento superiore all'80%, riferisce ripresa dell'appetito, scomparsa del pensiero ricorrente alla difficile evacuazione e recupero del 30% nel gusto di vivere, tanto da aver ripreso a cucinare per i suoi cari come mai negli ultimi 4 mesi. Si concorda con la paziente di diradare il monitoraggio e si fissa una tele visita dopo altri 5 giorni.

In questa occasione la paziente descrive di essere insoddisfatta della copertura con cerotto di buprenorfina settimanale e si decide un aumento della dose di buprenorfina a 35 µg/h ogni 72 ore, continua con naldemedina e riferisce di avere assunto in una sola occasione una bustina di macrogol per assenza di movimenti intestinali giornalieri, con risoluzione del sintomo nella giornata seguente. Dopo tre settimane di terapia la paziente, alla tele visita controllo, riferisce dolore stabile come da BFI mostrato in Figura 3.

In riferimento alla sintomatologia intestinale, questa si è quasi del tutto normalizzata con naldemedina, la paziente riferisce di aver assunto in due occasioni una bustina di macrogol per assenza di movimenti intestinali giornalieri, con risoluzione del sintomo nella giornata seguente. Ha sospeso ogni ulteriore lassativo, precisando che non riferisce più sintomi di rilievo intestinale con normalizzazione delle feci e costanza del BFI come all'ultima visita. Viene consigliato percorso riabilitativo con attività fisica adattata.

Spunti di riflessione

- La nota 90 permette la prescrizione a carico del SSN della naldemedina in presenza di terapia cronica e continuativa con oppiacei. A fronte di resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita

come la mancata risposta dopo 3 giorni). Queste condizioni sono rispettate nel caso riportato.

- Nel caso clinico descritto sono stati raggiunti i seguenti obiettivi terapeutici:
 - riduzione del dolore;
 - miglioramento dello svolgimento delle attività quotidiane;
 - miglioramento del riposo notturno;
 - miglioramento dell'appetito, scomparsa del senso di gonfiore;
 - scomparsa del pensiero ricorrente dei movimenti intestinali;
 - miglioramento della mobilità e inizio di un percorso riabilitativo.
- Il caso clinico illustrato mostra che, nella pratica clinica, l'elevata affinità recettoriale della buprenorfina sembra non impattare sull'efficacia della naldemedina, che migliora gli indici di funzionalità intestinale al pari dell'effetto mostrato su altri oppioidi. La naldemedina possiede elevata affinità di legame e potente attività antagonista sui recettori μ , δ e κ degli oppioidi. Inoltre, ha dimostrato una lenta cinetica di associazione e dissociazione dal recettore μ , determinando un notevole miglioramento della OIC e dei sintomi a essa correlati.
- Nel caso specifico l'utilizzo di un lassativo osmotico ha permesso di mantenere elevato il grado di soddisfazione della paziente. Inoltre, la naldemedina non richiede l'interruzione della terapia lassativa di mantenimento in uso, a vantaggio della personalizzazione del trattamento alle reali esigenze del malato. A oggi non è stata evidenziata nessuna differenza significativa in termini di AUC (area sotto la curva) tra l'assunzione a digiuno o con il cibo. Pertanto, la naldemedina può essere assunta con o senza cibo e sesso, razza, peso corporeo ed età non hanno effetti sulla farmacoci-

netica della naldemedina. Il caso specifico ha confermato i dati di letteratura per cui il trattamento con naldemedina non ha compromesso l'analgesia né ha causato sintomi di astinenza da oppiacei. Nella donna si è manifestato il più frequente e descritto evento avverso della letteratura prodotta con la naldemedina: la diarrea. Evento avverso a più riprese auspicato da molti malati, che nel caso specifico è stata limitata ai primissimi giorni di trattamento.

Spunti di lettura

- Abdi S, Marineo G. Scrambler Therapy for Chronic Pain. *Clin J Pain* 2015;31:929.
- Adami S, Viapiana O. Pathophysiology of osteoarthritis: perspectives. *Reumatismo* 2001;53:18-25.
- Algera MH, Kamp J, van der Schrier R, et al. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal. *Br J Anaesth* 2019;122:e168-79.
- Alvaro D, Caraceni AT, Coluzzi F, et al. What to do and what not to do in the management of opioid-induced constipation: a choosing wisely report. *Pain Ther* 2020;9:657-67.
- Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag* 2009;5:137-44.
- 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.
- Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1338-49.
- Chen CH, Weng PW, Wu LC, et al. Radiofrequency neurotomy in chronic lumbar and sacroiliac joint pain: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26).
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 1994;23:129-38.
- Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón Gutiérrez L, et al. Efficacy of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: a 3-month follow-up analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;11:25-31.
- Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neuro* 2016;23:1489-99.
- De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, et al. Management of opioid-induced constipation and bowel dysfunction: expert opinion of an Italian multidisciplinary panel. *Adv Ther* 2021;38:3589-621.
- Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J* 2019;7:7-20.
- Grider JS, Manchikanti L, Carayannopoulos A, et al. Effectiveness of spinal cord stimulation in chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician* 2016;19: E33-54.
- Gudin J, Fudin J. A narrative pharmacological review of buprenorphine: a unique opioid for the treatment of chronic Pain. *Pain Ther* 2020;9:41-54.
- Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143185>
- 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;2:555-564.
- Hale ME, Wild JE, Yamada T, et al. Naldemedine is effective in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain who had a poor response to laxatives. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211032320.
- Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1640-16.
- Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies: efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1461-7.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-924.
- Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:831-844.
- Makkonen N, Salminen A, Rogers MJ, et al. Contrasting effects of alendronate and clodronate on RAW 264 macrophages: the role of a bisphosphonate metabolite. *Eur J Pharm Sci* 1999;8:109-18.
- Matza LS, Fallowfield LJ, Chung KC, et al. Patient-reported outcome instruments used to assess pain and functioning in studies of bisphosphonate treatment for bone metastases. *Support Care Cancer* 2012;20:657-77.
- Mazzotta E, Villalobos-Hernandez EC, Fiorda-Diaz J et al. Postoperative ileus and postoperative gastrointestinal tract dysfunction: pathogenic mechanisms and novel treatment strategies beyond colorectal enhanced recovery after surgery protocols. *Front Pharmacol* 2020;11:583422.
- Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-Induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. *Pain Med* 2017;18:1837-63.
- Nayback-Bebe A, Panula T, Arzola S, et al. Scrambler therapy treatment: the importance of examining clinically meaningful improvements in chronic pain and quality of life. *Military Medicine* 2020;185:S1:143.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - 2020.
- Nguyen LM, Rhondali W, De la Cruz M, et al. Frequency and predictors of patient deviation from prescribed opioids and barriers to opioid pain management in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:506-16.
- Patel N, Gross A, Brown L, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of lateral branch neurotomy for chronic sacroiliac joint pain. *Pain Med* 2012;13:383-98.
- Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer* 2015;23:1157-68.
- Porzio G. Il dolore, l'oncologo e il basket. *Il Pensiero Scientifico* 2019.
- Rekatsina M, Paladini A, Drewes AM, et al. Efficacy and Safety of Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist (PAMORAs) for the management of patients with opioid-induced constipation: a systematic review. *Cureus* 2021;13:e16201.
- Sato J, Tanaka R, Ishikawa H, et al. A preliminary study of the effect of naldemedine tosylate on opioid-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2020;28:1083-8.
- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for treating opioid-induced constipation: a mixed treatment comparison network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2018;55:468-479.e1.
- Szadek KM, van der Wurff P, van Tulder MW, et al. Diagnostic validity of criteria for sacroiliac joint pain: a systematic review. *J Pain* 2009;10:354-68.
- Tack J, Camilleri M, Hale M, et al. Establishing minimal clinically important differences in quality of life measures in opioid-induced constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 Aug 4:S1542-3565(21)00507-3.
- Urts I, Patel A, Kiernan HC, et al. Naldemedine for the use of management of opioid induced constipation. *Psychopharmacol Bull* 2020;50:97-118.